

Пимекролимус в клинической практике дерматолога

Н.М. Шарова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2239-7235>, nataliasharova@inbox.ru

С.В. Кукало, <https://orcid.org/0000-0002-2639-6811>, svetlana_kukalo@inbox.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Хронические воспалительные заболевания кожи сопровождаются развитием объективных и субъективных симптомов, которые проявляются эритемой, отеком, инфильтрацией, сопровождаются зудом различной степени выраженности. Целью лечения хронических заболеваний кожи является разрешение объективных симптомов, уменьшение субъективных жалоб. В настоящее время определены этапы лечения различной степени тяжести хронических дерматозов. В лечении традиционно используются топические глюкокортикостероиды, обладающие выраженным противовоспалительным, иммуносупрессивным, антипролиферативным действием, но наличие побочных эффектов ограничивает их применение. В клинической практике успешно используются топические ингибиторы кальциневрина, которые, наряду с топическими глюкокортикостероидами, обладают противовоспалительным действием, уменьшают интенсивность зуда. В статье рассматриваются вопросы возможного применения крема пимекролимус 1% при атопическом дерматите и хронических дерматозах (off-label): псориазе, плоском лишае, розацеа, красной волчанке, очаговой склеродермии, витилиго, мастоцитозе. Пимекролимус 1% назначается большим различным возрастным группам в зонах с тонкой чувствительной кожей, повышенной резорбционной способностью, на слизистые оболочки. Длительное применение пимекролимуса 1% как в форме монотерапевтического средства, так и в сочетании с другими наружными препаратами безопасно, позволяет купировать объективные и субъективные клинические симптомы заболеваний, дает возможности использовать его в качестве проактивной терапии. Многолетние клинические исследования подтверждают безопасность применения и длительного использования крема пимекролимус 1% в разных возрастных группах и при различной площади поражения. Применение пимекролимуса при поражениях кожи и слизистых оболочек очень перспективно. Длительное изучение препарата при различных дерматозах в разных возрастных группах доказывает его эффективность и безопасность.

Ключевые слова: пимекролимус, ингибиторы кальциневрина, хронические дерматозы, атопический дерматит, псориаз, плоский лишай

Для цитирования: Шарова Н.М., Кукало С.В. Пимекролимус в клинической практике дерматолога. *Медицинский совет.* 2022;16(12):96–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-96-99>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pimecrolimus in the clinical practice of a dermatologist

Natalia M. Sharova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2239-7235>, nataliasharova@inbox.ru

Svetlana V. Kukalo, <https://orcid.org/0000-0002-2639-6811>, svetlana_kukalo@inbox.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Chronic inflammatory skin diseases are accompanied by the development of objective and subjective symptoms, which are manifested by erythema, edema, infiltration, accompanied by itching of varying severity. The goal of treatment of chronic skin diseases is resolution of objective symptoms and reduction of subjective complaints. Currently, the stages of treatment of varying degrees of severity of chronic dermatoses are defined. Topical glucocorticosteroids are traditionally used in treatment, which have a pronounced anti-inflammatory, immunosuppressive, antiproliferative effect, but the presence of side effects limits their use. In clinical practice, topical calcineurin inhibitors are successfully used, which, along with topical glucocorticosteroids, have an anti-inflammatory effect, reduce the intensity of itching. This article discusses the possible use of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis and chronic dermatoses (off-label): psoriasis, squamous lichen, rosacea, lupus erythematosus, focal scleroderma, vitiligo, mastocytosis. Pimecrolimus 1% is administered to patients of different age groups in areas with thin sensitive skin, increased resorption capacity, on mucous membranes. Long-term use of pimecrolimus 1% both as a monotherapeutic agent and in combination with other external medications is safe, allows to stop objective and subjective clinical symptoms of diseases, gives an opportunity to use it as a proactive therapy. Long-term clinical studies confirm the safety of the use and long-term use of pimecrolimus cream 1% in different age groups and at different lesion areas. The use of pimecrolimus in skin and mucosal lesions is very promising. Long study of the drug in various dermatoses in different age groups proves its effectiveness and safety.

Keywords: pimecrolimus, calcineurin inhibitors, chronic dermatoses, atopic dermatitis, psoriasis, lichen planus

For citation: Sharova N.M., Kukalo S.V. Pimecrolimus in the clinical practice of a dermatologist. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):96–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-96-99>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические воспалительные заболевания кожи сопровождаются развитием объективных и субъективных симптомов, которые проявляются эритемой, отеком, инфильтрацией, сопровождаются зудом различной степени выраженности.

Т-клеточная активация является критическим звеном каскада иммунных реакций с последующим синтезом провоспалительных цитокинов, хемокинов и других сигналов пролиферации и дифференцировки клеток при ряде хронических дерматозов.

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Целью лечения хронических заболеваний кожи являются разрешение объективных симптомов, уменьшение субъективных жалоб. В настоящее время определены этапы лечения различной степени тяжести хронических дерматозов. В лечении традиционно используются топические глюкокортикостероиды (ТГКС), обладающие выраженным противовоспалительным, иммуносупрессивным, антипролиферативным действием, но наличие побочных эффектов ограничивает их применение.

В клинической практике успешно используются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), которые, наряду с ТГКС, обладают противовоспалительным действием, уменьшают интенсивность зуда. Основной мишенью ТИК являются активированные Т-лимфоциты. В процессе активации Т-клеток увеличивается уровень свободного внутриклеточного кальция, который связывается с кальмодулином, активируя кальциневрин (протеинфосфатазу). Кальциневрин дефосфорилирует цитоплазматическую часть фактора транскрипции, называемого ядерным фактором активированных Т-клеток (NFAT), который затем транспортируется в ядро и способствует транскрипции нескольких воспалительных цитокинов [1].

РОЛЬ ПИМЕКРОЛИМУСА

ТИК пимекролимус (PCL) является производным макролактама аскомицина. Основной механизм действия – блокирование активации Т-клеток. Пимекролимус представляет собой иммунофилиновый лиганд, который специфически связывается с цитозольным рецептором макрофилин-12 (FKBP-12). Образовавшийся комплекс «пимекролимус – макрофилин» (PCL + FKBP-12) ингибирует протеинфосфатазу кальциневрина (Cn), тем самым предотвращая дефосфорилирование кальциневрином цитоплазматического компонента NFAT (NFATc), его транслокацию в ядро, где он должен связываться с другим ядерным компонентом NFAT (NFATn). В итоге это приводит к блокированию путей передачи сигнала в Т-клетках 1-го и 2-го типа и ингибированию синтеза провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL) 2, интерферона (IFN) γ , IL-4, -10, -5, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) (рисунк). Пимекролимус подавляет не только транскрипцию и синтез

● **Рисунок.** Механизм действия пимекролимуса

● **Figure.** Mechanism of action of pimecrolimus



PCL + FKBP-12 – комплекс «пимекролимус – макрофилин», Cn – кальциневрин, NFATc – цитоплазматический компонент ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), NFATn – ядерный компонент NFAT, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IL – интерлейкин, IFN- γ – интерферон γ , TNF- α – фактор некроза опухоли- α .

медиаторов воспаления (гистамина, серотонина) из тучных клеток, но и высвобождение уже синтезированных медиаторов серотонина и гексозаминидазы [2].

Пимекролимус можно использовать на большой площади кожного покрова, длительность применения может быть значительно увеличена по сравнению с ТГКС. За счет того что молекула имеет большую молекулярную массу, пимекролимус незначительно адсорбируется и после нанесения на кожу практически полностью остается в верхних слоях эпидермиса, поэтому препарат не имеет системных побочных эффектов, что определяет профиль безопасности и дает возможность применения у детей первых лет жизни. Форма крема позволяет использовать пимекролимус в зонах с тонкой и чувствительной кожей (в области лица и шеи, крупных складок), где применение ТГКС ограничено.

Впервые пимекролимус использовали при atopическом дерматите (АД). Заболевание развивается в раннем детском возрасте, распространенность дерматоза у детей составляет 15–20%. Кожа детей имеет ряд анатомо-физиологических особенностей, обладает высокой резорбтивной способностью; дополнительно дисфункция кожного барьера, повреждения кожного покрова способствуют повышенному всасыванию различных веществ, что следует учитывать при назначении наружной терапии, особенно при тяжелом течении заболевания [3, 4].

Клиническая картина АД обусловлена воспалением, сопровождающимся инфильтрацией кожи Т-лимфоцитами, эозинофилами, тучными клетками, усилением синтеза провоспалительных цитокинов, либерацией биогенных аминов. Воспаление при АД иммуноопосредовано, преобладает активированный Th2-ответ с последующей гиперпродукцией IgE и экспрессией IL-4, -5, -13, -31, IFN- γ и сигнальной системы JAK/STAT (янус-киназа/преобразователь сигналов и активаторов транскрипции), JAK1. Активация Т-клеток является основным моментом в запуске каскада воспалительных реакций, результатом чего являются нарушения соотношения Th1-/Th2-лимфоцитов, цитокиновой регуляции, процессов апоптоза. Нарушение эпидермального барьера, снижение защитной функции кожи, усиление трансэпидермальной потери влаги способствуют проникновению раздражающих веществ, патогенных микроорганизмов. Сложный механизм взаимодействия иммунной дисрегуляции, дефектов барьерной функции кожи, факторов окружающей среды, микробного окружения обуславливает длительное хроническое рецидивирующее течение АД.

Объединенными согласительными рекомендациями Европейского общества педиатрической дерматологии, Европейского дерматологического форума, Европейской академии дерматологии и венерологии пимекролимус 1%

рекомендован в качестве терапии первой линии при лечении АД легкой и средней степени тяжести с локализацией преимущественно на чувствительных участках кожи как у детей, так и у взрослых. На других участках и при выраженном обострении дополнительно возможно одновременное ротационное применение ТГКС [5].

Применение пимекролимуса у больных АД обосновано патогенетически, так как он селективно блокирует провоспалительную активность Т-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. Также установлено, что пимекролимус не влияет на функцию, жизнеспособность и количество дендритных клеток, клеток Лангерганса, фибробласты.

Применение пимекролимуса 1% способствует разрешению клинических симптомов АД, купированию воспаления, уменьшению субъективных симптомов. В качестве проактивной терапии для предотвращения рецидивов пимекролимус можно использовать 6 мес. и более – это не влечет за собой появления известных побочных эффектов [5]. Пимекролимус может быть использован на участках с тонкой и чувствительной кожей (крупные складки, лицо).

Его эффективность и безопасность доказаны рядом клинических исследований [6], что позволяет использовать его длительное время у детей разных возрастных групп и у взрослых.

Крем пимекролимус 1% используют off-label для лечения хронических дерматозов в качестве монотерапии и в сочетании с ТГКС в период обострения.

Псориаз. ТГКС и комбинированные препараты являются золотым стандартом наружного лечения псориаза, однако время их использования ограничено из-за побочных эффектов, также не рекомендуется применять ТГКС при поражениях лица, складок кожи. Патогенетически обосновано, эффективно и безопасно длительное применение пимекролимуса 1% при так называемом инверсном (поражение складок, гениталий) и себорейном псориазе (лицо, шея, ушные раковины). Длительность использования пимекролимуса 1% составляет 4–6 мес. и в качестве проактивного лечения – более длительное время при кратности нанесения 2 раза в неделю [7].

В литературе имеются данные об успешном лечении пимекролимусом 1% псориаза у детей с вовлечением в патологический процесс области гениталий и периорбитальных зон [8].

Плоский лишай (красный плоский лишай) характеризуется поражением кожи и слизистых оболочек полости рта и гениталий. Многолетние наблюдения демонстрируют высокую эффективность пимекролимуса 1% на очагах поражения в ротовой полости. Исследование [9] показало, что стойкая ремиссия и длительные терапевтические эффекты были обнаружены у 93,3% пациентов, получавших местно крем пимекролимус 1%. Также был получен лучший терапевтический ответ по сравнению с пероральной пастой триамцинолона ацетонида 0,1% у пациентов с симптоматическим оральным плоским лишаем.

Розацеа. Периоральный стероид-индуцированный дерматит. Эти дерматозы протекают длительно, торпидны ко многим видам лечения, сопровождаются выраженной эритемой в области лица, жжением, чувством стягивания

кожи и инфильтрацией. Использование крема пимекролимус 1% позволяет добиться эффекта в виде уменьшения интенсивности эритемы и субъективных ощущений уже на ранних этапах лечения – 2–4 нед. ежедневного применения [10]. Длительное применение (12–16 нед. и более) позволяет достичь более устойчивых положительных результатов лечения розацеа и периорального дерматита.

Красная волчанка. ТИК используются для лечения резистентных форм красной волчанки на протяжении более 15 лет. Имеются литературные данные, что в течение первых 8 нед. при применении пимекролимуса у больных происходит значительное снижение активности кожного процесса в виде уменьшения инфильтрации без формирования атрофии [11]. Дальнейшие исследования показали возможность применения пимекролимуса и при кожных проявлениях системной красной волчанки как симптоматического лечения [12].

Очаговая (локализованная) склеродермия. ТИК пимекролимус 1% рекомендуется использовать на стадии отека и уплотнения для уменьшения воспалительных проявлений локализованной склеродермии. Длительное использование крема пимекролимус 1% способствовало размягчению очагов рубцевания (стадия атрофии) [13]. Положительные изменения после 4-месячного применения крема пимекролимус 1% подтверждены гистологически: определено уменьшение лимфоцитарной периваскулярной инфильтрации.

Витилиго. Витилиго – тканеспецифическое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется внезапной потерей пигмента на ограниченных участках кожного покрова, при котором отсутствуют признаки воспаления (эритема, отек, инфильтрация) и субъективные ощущения. Фототерапия является основным методом лечения, однако ее эффективность относительна, приблизительно лишь

● **Таблица.** Возможные побочные эффекты при местном применении пимекролимуса 1%

● **Table.** Possible side effects of topical application of pimecrolimus 1%

Эффект	Частота	Рекомендации
Местное ощущение жжения и покалывания	Часто при выраженном воспалении и первом применении	Ощущения отсутствуют при повторном применении или предварительном использовании смягчающих или противовоспалительных средств (ТГКС)
Присоединение бактериальной или вирусной инфекции	РЕДКО. Вероятно, есть риск у больных атопическим дерматитом	Не рекомендуется использовать при АКТИВНЫХ проявлениях инфекции
Злокачественные новообразования кожи (базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, злокачественная меланома и лимфома)	Риск у пациентов с длительной системной иммуносупрессией. Крайне редко. НЕ УСТАНОВЛЕНА причинно-следственная связь	Не рекомендуется применять в зоне новообразований
Системные побочные эффекты (головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, артралгия и пр.)	Практически не встречаются, так как при местном применении пимекролимус адсорбируется незначительно и не оказывает системного иммуносупрессивного действия	

в половине случаев удается достичь репигментации. В настоящее время для лечения витилиго широко используются ТИК (крем пимекролимус 1%). По мнению некоторых исследователей, монотерапия пимекролимусом может быть высокоэффективна. Проведенный анализ результатов многочисленных исследований показал, что монотерапия пимекролимусом достигает умеренного ответа в 73% случаев, а ТИК в сочетании с фототерапией – даже в 89% случаев [14].

Крем пимекролимус 1% является эффективным средством для лечения сегментарного витилиго у детей и взрослых. В исследовании *in vitro* было показано, что пимекролимус усиливает синтез меланина и способствует миграции меланоцитов предположительно через влияние на экспрессию белка MITF (фактор транскрипции), увеличивает активность внутриклеточной тирозиназы [15].

Мастоцитоз. Имеются сообщения об эффективном применении пимекролимуса при кожных формах мастоцитоза у детей. Уже на начальных этапах лечения наблюдается уплощение папулезных элементов или их полное исчезно-

вание, симптом Дарье становится отрицательным. В процессе наблюдения не отмечалось никаких системных или местных негативных реакций и побочных эффектов [16].

Побочные эффекты. Комментарии. В инструкции к применению крема пимекролимус 1% описаны возможные побочные эффекты или риски их возникновения (таблица).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактически многолетние клинические исследования подтверждают безопасность применения и длительного использования крема пимекролимус 1% в разных возрастных группах и при различной площади поражения. Применение пимекролимуса при поражениях кожи и слизистых оболочек очень перспективно. Длительное изучение препарата при различных дерматозах в разных возрастных группах доказывает его эффективность и безопасность. 

Поступила / Received 02.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2022

Принята в печать / Accepted 19.01.2022

Список литературы / References

- Ahn D., Robinson C.A. *Pimecrolimus*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545135/>.
- Rodriguez-Cerdeira C., Sanchez-Blanco E., Molares-Vila A. Clinical application of development of nonantibiotic macrolides that correct inflammation-driven immune dysfunction in inflammatory skin diseases. *Mediators Inflamm*. 2012;563709. <https://doi.org/10.1155/2012/563709>.
- Эфендиева К., Левина Ю., Намазова-Баранова Л. Эффективность и безопасность 1% крема пимекролимуса у детей с atopическим дерматитом. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(1):30–36. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1040>.
- Efendieva K., Levina Yu., Namazova-Baranova L. Effectiveness and safety of 1% pimecrolimus cream as applied among children with atopical dermatitis. *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(1):30–36. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1040>.
- Монахов К., Очеленко С. Эффективность и безопасность применения пимекролимуса при atopическом дерматите у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(6):141–144. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1495>.
- Monakhov K., Ochelenko S. Effectiveness and safety of pimecrolimus in treatment of atopical dermatitis in children and adolescents. *Current Pediatrics*. 2008;7(6):141–144. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1495>.
- Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчин Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Обоснование применения крема пимекролимус 1% для проактивной терапии atopического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):376–382. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2310>.
- Murashkin N.N., Ivanov R.A., Ambarchian E.T., Epishev R.V., Materikin A.I., Opryatin L.A., Savolova A.A. Substantiation of Using Pimecrolimus 1% Cream in Proactive Therapy of Children with Atopic Dermatitis. *Current Pediatrics*. 2021;20(5):376–382. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2310>.
- Pimecrolimus for the Treatment of Adults With Atopic Dermatitis, Seborrheic Dermatitis, or Psoriasis: A Review. In: *CADTH Report / Project in Briefs*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481570/>.
- Torsekar R., Gautam M.M. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(4):235–245. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.209622>.
- Mansouri P., Farshi S. Pimecrolimus 1 percent cream in the treatment of psoriasis in a child. *Dermatol Online J*. 2006;12(2):7. <https://doi.org/10.5070/D37c3542mx>.
- Arun Kumar S., Kalappanavar A.N., Annigeri R.G., Kalappa S.G. Relative efficacy of pimecrolimus cream and triamcinolone acetonide paste in the treatment of symptomatic oral lichen planus. *Indian J Dent*. 2015;6(1):14–19. <https://doi.org/10.4103/0975-962X.151692>.
- Ramirez J. Recurrent Facial Rash. *Am Fam Physician*. 2020;102(10):625–626. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2020/1115/p625.html>.
- Khondker L., Wahab M.A., Khan S.I. Efficacy of topical application of Pimecrolimus cream in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Mymensingh Med J*. 2012;21(2):259–264. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561768/>.
- Lampropoulos C.E., D'Cruz D.P. Topical calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:95–101. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3193>.
- Раупов Р.К., Костик М.М. Ювенильная локализованная склеродермия. Вопросы лечения. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(3):228–234. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2119>.
- Raupov R.K., Kostik M.M. Juvenile Localized Scleroderma. Questions of Treatment. *Current Pediatrics*. 2020;19(3):228–234. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2119>.
- Lee J.H., Kwon H.S., Jung H.M., Lee H., Kim G.M., Yim H.W., Bae J.M. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(8):929–938. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0696>.
- Xu P., Chen J., Tan C., Lai R.S., Min Z.S. Pimecrolimus increases the melanogenesis and migration of melanocytes in vitro. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2017;21(3):287–292. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2017.21.3.287>.
- Mashiah J., Harel A., Bodemer C., Hadj-Rabia S., Goldberg I., Sprecher E., Kutz A. Topical pimecrolimus for paediatric cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(5):559–565. <https://doi.org/10.1111/ced.13391>.

Информация об авторах:

Шарова Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; nataliasharova@inbox.ru

Кукало Светлана Васильевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; svetlana_kukalo@inbox.ru

Information about the authors:

Natalia M. Sharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Dermatology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; nataliasharova@inbox.ru

Svetlana V. Kukalo, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; svetlana_kukalo@inbox.ru