

НАРУЖНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: КРИТЕРИИ ВЫБОРА С ПОЗИЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Т.А. БЕЛОУСОВА, М.В. ГОРЯЧКИНА

External glucocorticosteroids: selection criteria in terms of efficacy and safety

Т.А. BELOUSOVA, M.V. GORYASHKINA

Об авторах:

Т.А. Белоусова — доцент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.

М.В. Горячкина — сотрудник лаборатории по изучению репаративных процессов в коже

НИИ молекулярной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.

Обсуждаются механизмы действия, показания к применению и побочные эффекты наружных глюкокортикостероидных препаратов. Рассматриваются фармакологические и фармакокинетические свойства флутиказона пропионата — эффективного наружного глюкокортикостероида с высоким уровнем безопасности и хорошими косметическими свойствами. Приводятся данные контролируемых отечественных и зарубежных исследований эффективности и безопасности применения флутиказона пропионата в терапии псориаза, атопического дерматита и экземы.

Ключевые слова: наружные глюкокортикостероиды, флутиказона пропионат, Кутивейт, наружное лечение псориаза, атопического дерматита, экземы.

The article describes mechanisms of action as well as indications and adverse effects of topical glucocorticosteroids. It examines the pharmacological and pharmacokinetic properties of fluticasone propionate, an efficient external glucocorticosteroid having a high safety level and good cosmetic properties. The data of controlled Russian and international studies of the efficacy and safety of fluticasone propionate for the treatment of psoriasis, atopic dermatitis and eczema.

Key words: external glucocorticosteroids, fluticasone propionate, Cutivate, topical treatment of psoriasis, atopic dermatitis and eczema.

Глюкокортикостероиды (ГКС) для местного применения, несмотря на свой более чем полувековой период использования в дерматологии, и по сей день остаются самыми востребованными препаратами для лечения многих дерматозов. Уникальность этих лекарств обусловлена их активным противовоспалительным, противоаллергическим, иммуносупрессивным и антипролиферативным действием, т. е. непосредственным воздействием на основные патогенетические механизмы, лежащие в основе большинства кожных заболеваний.

Гидрокортизон, исторически первый кортикостероид, использованный в клинической практике, впоследствии стал стандартом для сравнения силы действия глюкокортикоидов, своего рода эталоном терапевтической активности. Однако его применение в наружной терапии дерматозов во многих случаях не давало выраженного терапевтического эффекта. Поэтому естественно, что самой дерматологической практикой был поставлен вопрос о необ-

ходимости создания новых лекарственных стероидных препаратов, обладающих более высокой терапевтической эффективностью.

Критерии выбора наружного глюкокортикостероида

Модификация природной молекулы гидрокортизона путем введения атомов фтора или хлора (галогенов) и ее этерификация значительно повысили активность наружных ГКС. Согласно Европейской классификации современные кортикостероиды для местного применения по эффективности разделяются на 4 класса: слабые, умеренные, сильные и очень сильные. Появление в клинической практике высокоактивных топических стероидов, казалось бы, должно решить огромное количество проблем, связанных с лечением большинства дерматологических заболеваний. Однако повышение терапевтической эффективности препаратов путем введения в молекулу кортикостероида фтора или хлора может сопровождаться увеличением числа и выраженности побочных эффектов, особенно при нерациональном, бесконтрольном их применении. Для оказания местного фармакологического эффекта кортикосте-

роиды должны проникнуть из лекарственной формы в эпидермис и дерму. Скорость этого проникновения зависит от липофильности самого кортикостероида. Чем выше липофильность стероида, тем в большей концентрации он накапливается в клетках кожи и тем медленнее выводится из них в кровь.

Из-за «загруженности» молекулы кортикостероида дополнительными «усилителями» препараты дольше задерживаются в эпидермисе. Поэтому при их использовании чаще наблюдаются местные побочные эффекты: атрофия кожи, телеангиэктазии, активация локальной инфекции (микробной, грибковой, вирусной), развитие розацеаподобного дерматита, стероидных угрей, гипертрихоза. Возможен также реактивный дерматит, обусловленный так называемым синдромом отмены. А если учесть, что топические кортикостероидные препараты чаще всего применяются при хронических дерматозах, таких как псориаз, экзема, атопический дерматит и др., становится очевидным, что необходимое длительное использование данных средств чревато неизбежным развитием указанных нежелательных явлений. Важным негативным действием длительного применения глюкокортикоидов является подавление синтеза глюкозаминогликанов, коллагена и эластина, исчезновение в эпидермисе клеток Лангерганса, а в дерме — тучных клеток, подавление функционирования системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники. Однако системные побочные эффекты при использовании наружных средств, как правило, возникают редко, даже при длительном применении на больших поверхностях [1].

Тем не менее очевидно, что без наружных ГКС современная медицина уже не обойдется, и главной задачей ученых стало создание препаратов с наименьшим риском возникновения побочных эффек-

тов при сохранении их высокой эффективности. В идеале препарат должен обладать высокой активностью и не вызывать местных и системных побочных реакций. Долгое время существовала точка зрения, согласно которой невозможно отделить побочные эффекты кортикостероидов от положительных, т. е. создать высокоэффективный топический ГКС, лишенный нежелательных действий на организм. Новые данные о молекулярных механизмах рецепторопосредуемых эффектов стероидных гормонов и особенностях фармакокинетики, полученные в последнее десятилетие, привели к созданию ГКС флутиказона пропионата (ФП) со значительно сниженным риском развития побочных эффектов при сохранении высокой эффективности.

Фармакологические и фармакокинетические свойства флутиказона пропионата

Флутиказона пропионат (рис. 1) является синтетическим фторметилированным андростаном 17 β -карботиоаном и классифицируется как наружный ГКС сильной активности. Его химическая формула содержит два атома фтора в положениях 6 и 9 и дополнена α -метилгруппой в положении 16. Двойная этерификация в положении 17 пропионовой группой и 20-фторированным тиоэфиром, названным карботиоатом, свободная углерод-21-гидроксильная группа значительно увеличили липофильность молекулы ГКС, что обеспечило активное накопление и длительное сохранение препарата в коже. Липофильность кортикостероидов, содержащих свободную углерод-21-гидроксильную группу, коррелирует со сродством к глюкокортикоидным рецепторам. Повышение интенсивности связывания ГКС с глюкокортикоидными рецепторами и увеличение времени полужизни данного комплекса приводят к повышению противовоспалительной активности [2].

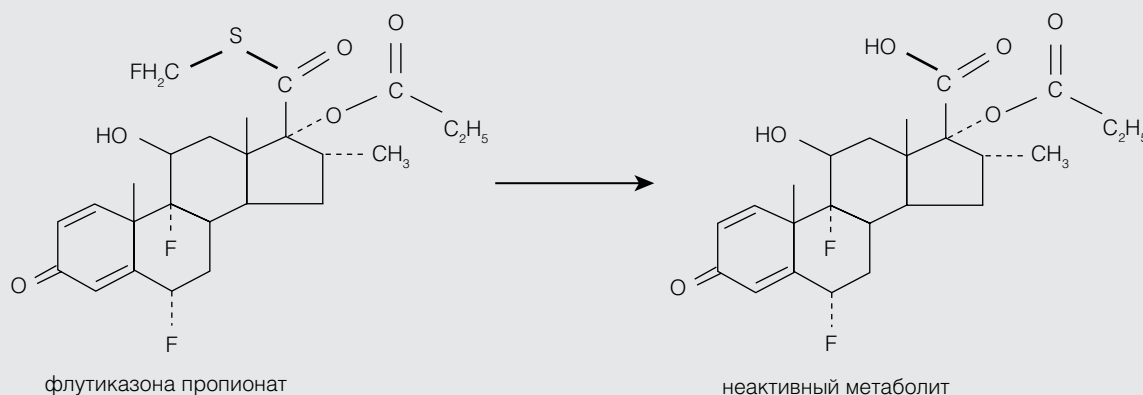


Рис. 1. Химическая структура молекулы ФП и его неактивного метаболита карбоновой кислоты

Работы по исследованию кинетики связывания и использование конкурентных тестов показали, что ФП связывается с глюкокортикоидными рецепторами быстрее (высокая константа скорости связывания), чем некоторые другие ГКС. Более того, образующийся в результате связывания комплекс флутиказона пропионат — рецептор диссоциирует более медленно (низкая константа скорости диссоциации) и, следовательно, обладает более длительным периодом полужизни (10,5 ч.), чем другие комплексы кортикостероид — рецептор (0,5—9 ч.). В репрезентативном исследовании, в котором применялись конкурентные тесты с использованием ткани легких, ФП показал более высокое относительное сродство к глюкокортикоидным рецепторам по сравнению с другими 32 кортикостероидами. Кроме того, ФП обладает высокой селективностью по отношению к рецепторам и низкой активностью (или вообще неактивен) по отношению к рецепторам андрогена, эстрогена, прогестерона или минералокортикоидов. Первичный метаболит ФП обладает очень низким сродством к глюкокортикоидным рецепторам (или вообще им не обладает) [3].

Результаты исследования *in vitro* с использованием гомогенатов кожи человека подтверждают, что ФП не метаболизируется в коже. Большая часть радиоактивности (73%) была обнаружена на поверхности, куда наносили препарат, менее 1% было обнаружено в коже и около 5% абсорбировалось через кожу. Абсорбция с поверхности кожи продолжалась в течение всего срока исследования, что указывает на длительное время присутствия препарата в месте нанесения. Обе формы препарата имели одинаково низкий уровень чрескожной абсорбции [4].

Эффекты взаимодействия ФП с глюкокортикоидными рецепторами изучены на молекулярно-генетическом уровне. Комплекс ФП — глюкокортикоидный рецептор регулирует эффекты факторов транскрипции, таких как активирующий протеин (AP-1) и ядерный фактор κB. Как и другие ГКС, ФП является антагонистом эффектов AP-1 и ядерного фактора κB, которые принимают участие в активации провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1α, интерлейкин-1β. Торможением активности этих факторов обеспечиваются противовоспалительный, иммуносупрессивный и антимитотический эффекты ФП при лечении псориаза, атопического дерматита и экземы. Активность препарата проявляется регуляцией синтеза липопротейна 1 и p11-калпастинообразующего белка, которые принимают участие в подавлении высвобождения арахидоновой кислоты. В частности, липопротейн 1 ингибирует фосфолипазу A2, уменьшая количество выделяемой арахидоновой кислоты, синтезируемой фосфолипидами [5].

На клеточном уровне полезные эффекты ФП проявляются в активном воздействии на воспаление и гиперпролиферацию путем уменьшения

воспалительной инфильтрации эндотелиальными клетками и лейкоцитами и ингибирования эндотелиально-лейкоцитарной адгезии. В исследованиях *in vitro* обнаружено, что ФП действует как супрессор, угнетая активацию нейтрофилов и ингибируя воспаление, обусловленное повреждением соединительной ткани нейтрофилами. ФП снижает пролиферацию и увеличивает апоптоз Т-клеток, ингибирует активацию интерлейкина-2 и Т-клеточного фактора роста [6].

Известно, что вазоконстрикторное действие наружных ГКС тесно соотносится с их противовоспалительным эффектом. При изучении сосудосуживающего действия ФП в сравнении с другими топическими стероидами оказалось, что он в 10 раз превосходит по активности триамцинолона ацетонид и флуоцинолона ацетонид, а также в 3 раза более активен, чем беклометазона-17-дипропионат. В то же время он эквивалентен по активности мометазона фууроату и занимает промежуточное положение между менее активным бетаметазона-17-валератом и более активным клобетазола-17-пропионатом. Хотя ФП в вазоконстрикторных тестах демонстрирует более высокую активность по сравнению с другими ГКС со сходным потенциалом, в исследованиях, проведенных у пациентов и здоровых добровольцев, он показал более низкую способность вызывать подавление системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники. Это объясняется высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам, высокой липофильностью, а также тем, что то небольшое количество препарата, которое абсорбируется через кожу, быстро и почти полностью метаболизируется до неактивных производных карбоновой кислоты (т. е. препарат обладает низкой системной биодоступностью) [7].

Установлено, что ФП оказывает незначительное атрофогенное действие на кожу. У 40 здоровых добровольцев исследования с использованием А-метода ультразвукового сканирования показали, что применение 0,05% крема флутиказона пропионата вызывало лишь небольшое (около 3%) истончение кожи по сравнению с исходным уровнем. Этот эффект не зависел от продолжительности лечения (2, 4, 6 или 8 нед.) и был обратимым: в течение 2—4 нед. после прекращения лечения толщина кожи восстанавливалась. Небольшое истончение кожи, обнаруженное при использовании ФП, дает ему преимущество по сравнению с аналогичными по активности кортикостероидами, такими как гидрокортизона бутират, бетаметазона валерат, клобетазола пропионат и клобетазола бутират. На этом основании Британский национальный формуляр (British National Formulary — BNF) классифицирует флутиказона пропионат как высокоактивный ГКС с улучшенным профилем переносимости, что соответствует критериям так называемого «мягкого стероида» [8].

Выбор основы, в которой кортикостероид доставляется к месту назначения, является важным моментом, так как основа влияет на клиническую активность (высвобождение и абсорбцию) кортикостероида. При слепом исследовании внешний вид, косметическая привлекательность и физико-химические свойства крема флутиказона пропионата были оценены более высоко по сравнению с кремами бетаметазона валерата, флуоцинонида, триамцинолона ацетонида и мометазона фуруата. Эластичность (твердость), липкость, наличие крупинок, цвет, запах, гомогенность (разделение на фазы), pH и потеря массы в результате хранения оценивались субъективно и объективно (последние 3 параметра). ФП получил самые высокие баллы из возможных по каждому из оцениваемых параметров [2, 7].

Флутиказона пропионат в терапии псориаза, экземы и атопического дерматита

Топические ГКС относятся к препаратам базовой терапии, которые наиболее широко используются для лечения пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом. Их используют как для быстрого купирования рецидива, так и для длительной поддерживающей терапии, чтобы предотвратить повторное обострение заболевания. Выбор конкретного препарата определяется выраженностью воспалительного процесса, локализацией дерматоза, возрастом пациента, а также местной и системной безопасностью глюкокортикостероида. Цель лечения хронических дерматозов — сдерживание распространения высыпаний, уменьшение тяжести клинических проявлений заболевания, повышение качества жизни пациентов. При неадекватном лечении хронические дерматозы могут оказывать огромное негативное воздействие на качество жизни

пациентов и играть решающую роль в выборе одежды, профессии, установлении межличностных отношений, устройстве личной жизни, проведении досуга и в конечном итоге при длительном, изматывающем течении заболевания могут снижать чувство самоуважения и самооценку больного.

Наиболее подходящий кортикостероид должен обладать оптимальным балансом между выраженной терапевтической эффективностью и адекватной переносимостью. Как правило, применение более активных препаратов ассоциируется с развитием более выраженных местных и системных побочных эффектов. Однако к настоящему времени созданы препараты, которые обладают высокой активностью именно в месте нанесения и быстро превращаются в неактивные метаболиты, как только попадают в системный кровоток. К таким глюкокортикостероидам относится ФП. Он обладает высокой местной активностью, однако при гидролизе до 17-карбоновой кислоты становится почти неактивным. Во всех испытаниях, проводившихся у пациентов и здоровых добровольцев, применение ФП ассоциировалось с небольшим числом местных неблагоприятных явлений и отсутствием подавления системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники. Основа, которая используется для изготовления крема ФП, обладает преимуществами по сравнению с основами других кортикостероидов. Как и в случае назначения других ГКС, чем меньше продолжительность воздействия стероидов на организм, тем лучше. Как показали исследования, эффективность применения ФП один раз в день соизмерима с таковой при использовании препарата два раза в день, что создает преимущества для пациентов с дерматозами, требующими длительного курса лечения. Режим нанесения препарата 1 раз в день более удо-



а



б

Рис. 2. Себорейная экзема с локализацией высыпаний в области заушной складки до лечения: а — до лечения; б — через 2,5 нед. лечения кремом Кутивейт

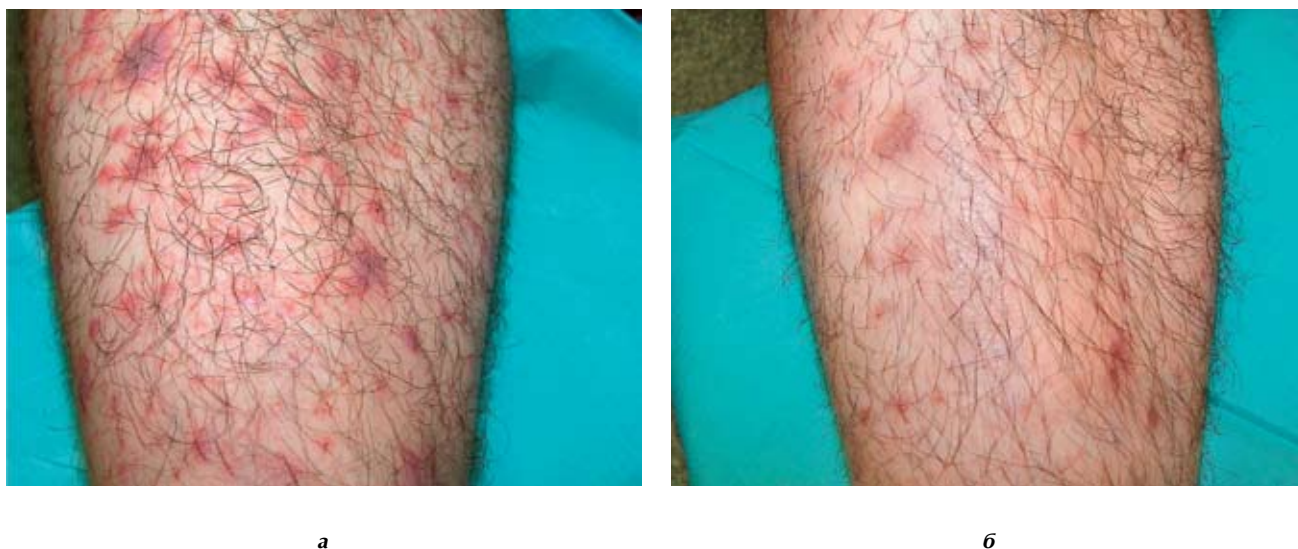


Рис. 3. Красный плоский лишай с локализацией высыпаний в области передней поверхности голени: а — до лечения; б — через 3 нед. после лечения мазью Кутивейт

бен и экономичен, чем при применении лекарства несколько раз в день. Одноразовый режим имеет дополнительные преимущества, так как улучшается комплаентность пациентов (приверженность пациентов тому или иному виду препарата или терапии) и уменьшаются побочные эффекты. Следовательно, такой режим может использоваться у пациентов, которым требуется длительная поддерживающая терапия [9].

В исследовании, проведенном у 125 больных среднетяжелым псориазом, при трехнедельном применении было доказано превосходство 0,05% крема ФП над 0,1% кремом гидрокортизона бутирата. После окончания терапии полный регресс высыпаний был отмечен у 78% пациентов, применявших 0,05% крем ФП, против 68% — в группе пациентов, применявших 0,1% крем гидрокортизона бутирата [10].

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании у 113 мужчин и женщин со среднетяжелым и тяжелым псориазом проведено сравнение эффективности применения 0,005% мази ФП и 0,1% мази гидрокортизона бутирата, назначаемых дважды в день. У большинства пациентов заболевание имело длительное течение, псориазные высыпания поражали в среднем 17% поверхности кожи. В этой торпидной к лечению группе больных была установлена более высокая терапевтическая эффективность 0,005% мази ФП по сравнению с 0,1% мазью гидрокортизона бутирата. ФП продемонстрировал более быстрое начало действия в зоне воспаления. После 1 нед. терапии активно регрессировали шелушение и инфильтрация псориазных бляшек, эритема исчезала в конце 2-й недели лечения. Полный регресс высыпаний, значительное улучшение и улучшение были достиг-

нуты у 72% пациентов, применявших 0,005% мазь ФП, и 68% пациентов, использовавших 0,1% мазь гидрокортизона бутирата [11].

Сравнение применения в лечении больных псориазом 0,005% мази ФП с сильным ГКС бетаметазона-17,21-дипропионатом в виде 0,05% мази не выявило значительных различий в эффективности и переносимости препаратов. Данный факт очень важен, так как при использовании ФП наблюдается более низкий риск развития локальных и системных побочных эффектов; препарат обладает благоприятным профилем безопасности в лечении стероидчувствительных дерматозов, особенно характеризующихся рецидивирующим течением, таких как псориаз. В ряде работ при лечении ФП отмечен также низкий риск развития нежелательных эффектов в наиболее чувствительных областях кожи — в области лица и складок. В остром периоде псориаза 0,005% мазь ФП применялась дважды в день в течение 2 нед. Затем 8 нед. в качестве поддерживающей терапии 1 раз в день с постепенным снижением (нисходящий режим) кратности применения до двух, следующих друг за другом, дней в неделю. У большинства пациентов улучшение сохранялось более 71 дня наблюдения. Ни у одного из пациентов не было выявлено признаков атрофии кожи и телеангиэктазий. Частота рецидивов в области лица и складок была низкой, значительно ниже, чем на других участках тела [12, 13].

Топические ГКС являются препаратами первой линии в терапии экземы. При лечении больных с умеренно выраженными и тяжелыми проявлениями экзематозного процесса показана более высокая эффективность применения 0,05% крема ФП по сравнению с 0,1% кремом гидрокортизона бути-

рата и сходная клиническая эффективность с 0,05% мазью бетаметазона дипропионата. Терапию проводили в течение 4 нед. 2 раза в день, что привело к полному регрессу патологического процесса при хорошей переносимости лечения [14].

Многие врачи являются противниками назначения сильных ГКС в качестве длительной терапии экземы и атопического дерматита (АД) на область кожи лица и складок, так как эти зоны более чувствительны к действию глюкокортикостероидных препаратов из-за более тонкого эпидермиса и гиподермы, сильной васкуляризации и иннервации, большей проницаемости кожи и плотности кортикостероидных рецепторов. В исследованиях *in vitro* при применении 0,005% мази ФП в области века был обнаружен низкий риск развития побочных эффектов со стороны кожи, таким образом, было подтверждено, что ФП может являться препаратом выбора в терапии дерматозов, локализующихся на лице и в интертригинозных зонах [15, 16].

М.Н. Тап и соавт. провели длительное открытое исследование эффективности и безопасности применения 0,005% мази ФП у 21 взрослого пациента с АД. Препарат применялся по следующей схеме: первые 2 нед. 2 раза в день, далее в течение 8 нед. однократно 2 дня в неделю (следующих один за другим) [17]. У 95% пациентов с локализацией патологического процесса в области лица и складок положительный эффект от терапии наблюдался спустя 2 нед. Более того, в дальнейшем длительность ремиссии у большинства пациентов превышала 71 день, они не отмечали симптомов обострения. Авторами не было выявлено каких-либо побочных эффектов со стороны кожи, таких как атрофия и образование телеангиэктазий. Данное клиническое исследование показало, что аппликация 0,005% мази ФП на кожу век, периорбитальной области, лица и интертригинозных зон является эффективным и безопасным методом лечения больных АД при применении в нисходящем режиме.

В многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что больные экземой и атопическим дерматитом, применявшие ФП 1 раз в день, в отличие от пациентов, получавших лечение 2 раза в день, использовали лишь половину препарата, и при этом достигался сходный эффект. Однако при режиме применения ФП 2 раза в день наблюдалась тенденция к более быстрому наступлению эффекта. Существенное улучшение обычно развивалось в течение 8 дней от начала лечения ФП; зуд, как правило, исчезал быстрее других симптомов. При использовании ФП 1 раз в день нанесение препарата в вечернее время было достоверно более эффективным, чем нанесение утром [18].

В странах Европы, США и Японии АД является наиболее распространенным хроническим заболеванием у детей. «Золотым стандартом» терапии этого дерматоза в детском возрасте является назна-

чение топических ГКС слабой или средней степени активности совместно с эмоллиентами. Последние рассматриваются как необходимое дополнение для достижения спарринг — эффекта, что обеспечивает наибольшую эффективность и безопасность проводимой противовоспалительной терапии наружными ГКС.

В наблюдательном сравнительном исследовании была оценена эффективность и безопасность 0,05% крема ФП и 0,05% крема клобетазола бутирата. В нем принял участие 21 больной АД средней степени тяжести в возрасте от 3 до 8 лет. ФП применяли 1 раз в день, а клобетазола бутират — дважды в день в течение месяца. Лечение переносилось хорошо, побочных эффектов не выявлено. Исследователями отмечена более высокая терапевтическая эффективность ФП по сравнению с клобетазола бутиратом [19].

За рубежом эффективным методом лечения АД у детей является нанесение разведенного топического ГКС с использованием техники влажного обертывания. У 27 детей с рефрактерными формами АД было проведено сравнительное исследование эффективности 0,005% мази ФП и 0,1% мази мометазона фууроата, применявшихся под окклюзионную повязку в виде влажного обертывания. Аппликации ГКС проводили 1 раз в день либо без окклюзионной повязки в течение 4 нед., либо по схеме: 2 нед. под окклюзионную повязку, затем — 2 нед. без ее использования. Улучшение кожного процесса наблюдалось на 2-й неделе терапии, причем пациенты, применявшие мази под окклюзионную повязку, демонстрировали более выраженный клинический эффект. Только у 5,5% пациентов, наносивших препараты под окклюзионную повязку, были выявлены нежелательные реакции, что свидетельствует о хорошей переносимости данного метода терапии. Обе мази продемонстрировали одинаковую эффективность лечения АД при использовании метода влажной окклюзии короткими интермиттирующими курсами. У детей с АД благодаря окклюзионному и гидратирующему эффекту этого метода чрескожная абсорбция и системная биоактивность ГКС значительно увеличиваются, что способствует активному регрессу воспалительных изменений и уменьшению сухости кожи [20].

В другом исследовании оценивались эффективность и безопасность применения 0,05% крема ФП в нескольких разведениях (5, 10, 25 и 50%) в течение 2 нед. с использованием метода влажного обертывания. Быстрый регресс патологической симптоматики у детей с АД происходил вне зависимости от степени разведения крема и максимально отмечался в течение 1-й недели лечения. Применение препарата на 2-й неделе привело к незначительному улучшению. Авторы полагают, что у детей с тяжелой формой АД одной недели лечения кремом ФП в разведении 5% под окклюзионную повязку доста-

точно для достижения выраженного клинического эффекта [21].

Недавно проведенные исследования показали эффективность терапевтических подходов с использованием однократного ежедневного применения 0,005% мази ФП в период обострения АД. В последующем к лечению присоединяли эмоллиенты и масляные ванны с сохранением аппликаций ФП дважды в неделю на очаги, склонные к обострению. Благодаря данной терапевтической стратегии риск развития рецидива уменьшался в 2—3 раза, а период ремиссии увеличивался до 16 нед. У больных, получавших плацебо вместе с эмоллиентами, межрецидивный период составлял не более 4 нед. [22, 23].

В крупномасштабном многоцентровом исследовании, включавшем 34% взрослых и 66% детей в возрасте от 3 мес. до 65 лет с умеренным и тяжелым течением АД, были получены данные о высокой клинической эффективности и безопасности использования интермиттирующего режима применения 0,05% крема ФП. Совместно с эмоллиентами лечение данным методом снизило риск развития рецидива в 7 раз у взрослых и в 8 раз у детей, а межрецидивный период превышал 20 нед. В группе сравнения, применявшей плацебо в сочетании с эмоллиентами, период ремиссии составил лишь 4—5 нед. [24].

Другое крупномасштабное рандомизированное двойное слепое исследование с использованием параллельных групп, проведенное у пациентов в возрасте от 12 до 65 лет с АД, показало эффективность и безопасность как 0,05% крема ФП, так и 0,005% мази ФП, применявшихся в одинаковых режимах. Стойкость ремиссии поддерживалась регулярным, дважды в неделю, применением ФП в сочетании с эмоллиентами. При этом форма препарата в виде крема оказалась более эффективной, чем мазевая. Применение 0,05% крема ФП обеспечивало снижение риска развития рецидива в 6 раз, а 0,005% мази ФП — только в 2 раза. При одинаковой выраженности вазоконстрикторного действия обеих форм ФП (крема и мази) независимо от их концентрации мазь оказывала менее выраженное терапевтическое действие, чем крем. Авторы не смогли дать научное объяснение полученным данным [25].

В сравнительном многоцентровом исследовании эффективности крема ФП, 1% гидрокортизонового крема и 0,1% крема гидрокортизона-17-бутирата при лечении больных АД детей в возрасте от 2 до 14 лет как в остром периоде, так и в качестве поддерживающей терапии было показано, что ФП обеспечивает более высокий уровень контроля заболевания. Препараты наносились дважды в день в течение 2—4 нед. до стабилизации патологического процесса. Затем переходили на интермиттирующий режим приме-

нения в сочетании с эмоллиентами и нанесением крема на пораженные области при первых признаках ухудшения (2 раза в день) в течение 12 нед. Оценка эффективности лечения с использованием индекса SCORAD показала, что крем ФП при одинаковой переносимости был значительно более эффективным как в острую фазу заболевания, так и в качестве поддерживающего лечения по сравнению с 1% гидрокортизоновым кремом и 0,1% кремом гидрокортизона-17-бутирата [26].

На кафедре дерматовенерологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова в конце 90-х годов прошлого века было проведено клиническое исследование терапевтической эффективности и переносимости ФП у больных различными острыми и хроническими воспалительными дерматозами. Под наблюдением находились 29 больных (11 женщин и 18 мужчин) в возрасте от 18 до 54 лет. Из них 9 страдали различными видами экземы, 6 — аллергическим дерматитом, 8 — атопическим дерматитом и 6 — псориазом с преимущественной локализацией в области лица и складок. В течение первых 5—7 дней для получения более быстрого противовоспалительного эффекта ФП в виде 0,05% крема или 0,005% мази (в зависимости от выраженности воспалительного процесса) наносили 2 раза в день, а затем переходили на однократное применение препарата. Курс лечения продолжался от 1 до 3 нед. К концу 1-й недели терапии полный регресс высыпаний и зуда наступил у больных аллергическим дерматитом, значительно облегчилось состояние пациентов с другими дерматозами. Полностью исчезли зуд, отечность и везикуляция в очагах АД и экземы, а в очагах псориаза уменьшилась гиперемия и инфильтрация. На 2-й неделе терапии продолжал нарастать терапевтический эффект у большинства наблюдавшихся больных экземой, АД и псориазом с регрессом клинической симптоматики на 40—50%. В конце 3-й недели лечения у 33% больных наступило клиническое выздоровление, у остальных — значительное улучшение и улучшение. Лечение все больные переносили хорошо, побочных явлений не зарегистрировано. Все пациенты отметили хорошие косметические свойства основы ФП, особенно крема, который хорошо распределялся на поверхности кожи, быстро впитывался, не оставлял жирного блеска. Быстрый эффект от лечения кремом и мазью ФП, отсутствие побочных реакций, удобный режим применения 1 раз в день, привлекательность основы способствовали формированию большой приверженности пациентов к этому препарату с последующим предпочтением его другим наружным ГКС. Выгодно отличается ФП от других наружных средств этой группы его относительно низкая стоимость, что, как известно, играет не последнюю роль в мотивации выбора лекарственного препарата пациентом [27].

Заключение

Таким образом, ФП является эффективным ГКС с высоким уровнем системной и местной безопасности и хорошими косметическими свойствами основы. Фармакоэкономические характеристики препарата существенно отличают его от других аналогов и повышают приверженность к нему пациентов. Он может быть рекомендован для лечения как острых, так и хронических воспалительных стероидчувствительных дерматозов. Удобный режим дозирования (1—2 раза в день), возможность длительного применения без риска развития побочных эффектов даже на высокочувствительных к стероидам зонах кожи позволяют отнести его к разряду «мягкого» ГКС.

Литература

1. Sterry W., Paus R., Burgdorf W. *Dermatology*. Thieme clinical companions. Germany, 2006, p. 596—599.
2. Моисеев С.В. Флютиказона пропионат (Кутивейт) в лечении заболеваний кожи. *Клин. фармакол. и терапия* 1997; 6: 4: 18—20.
3. Shaw R. Pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med* 1994; 88: (Suppl A): 5—8.
4. Lee F.W., Nystrom D.D., Kooce W. Comparison of the percutaneous absorption of fluticasone 17-propionate from cream and ointment formulation in rats. *Parm Res* 1989; 6 Suppl:S106.
5. De Bosscher K., Van den Berghe W. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: Molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* 2003; 24: 488—522.
6. Johson M. Anti-inflammatory properties of fluticasone propionate. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 439—440.
7. Spencer C., Wisman L. Topical fluticasone propionate. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in treatment of dermatological disorders. *BioDrugs* 1997; 7 (4): 318—334.
8. Tan CY, Marks R, Payne P. Comparison of xeroradiographic and ultrasound detection of corticosteroid induced dermal thinning. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 126—128.
9. Roeder M, Schallerb M, Schäfer-Kortingc H.C. Kortinga Safety and Efficacy of Fluticasone Propionate in the Topical Treatment of Skin Diseases *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18: 3—11.
10. James M. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing fluticasone propionate cream, 0.1%, applied twice daily for 4 weeks in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1996; 67: 2—9.
11. Nurnberger FG. A comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and hydrocortisone-17-butyrate ointment, 0.1%, in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1996; 57: 39—44.
12. Roberts DT. Comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0.05%, in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1996; 57: 27—31.
13. Lebwohl MG, Tan MH, Meador SL, Singer G. Limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005% on patients with psoriasis of the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 77—82.
14. Hachem JP, De Paepe K, Vanpee E. et al. Efficacy of topical corticosteroids in nickel-induced contact allergy. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 47—50.
15. Lebwohl M. Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005%, in the treatment of eczema. *Cutis* 1996; 57: 62—68.
16. Tan MH, Lebwohl M, Esser AC, Wei H. The penetration of 0.005% fluticasone propionate ointment in eyelid skin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 392—396.
17. Tan MH, Meador SL, Singer G, Lebwohl MG. An open-label study of the safety and efficacy of limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005% in patients with atopic dermatitis of the face and intertriginous areas. *Int J Dermatol* 2002; 41: 804—809.
18. Tharp MD. A comparison of twice-daily and once-daily administration of fluticasone propionate cream, 0.05%, in the treatment of eczema. *Cutis* 1996; 57: 19.
19. Wolkerstorfer A, Strobos MA, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Fluticasone propionate 0.05% cream once daily versus clobetasone butyrate 0.05% cream twice daily in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 226—231.
20. Pei AY, Chan HH, Ho KM. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 343—348.
21. Wolkerstorfer A, Visser RL, De Waard van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of wet-wrap dressings with severe atopic dermatitis: Influence of corticosteroid dilution. *Br J Dermatol* 2000; 143: 999—1004.
22. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, Parker CA, Multinational Study Group: Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis. *BMJ* 2003; 326: 1367—1373.
23. Hachem JP, De Paepe K, Vanpee E, Kaufman L, Rogiers V, Roseeuw D. Combination therapy improves the recovery of the skin barrier function: An experimental model using a contact allergy patch test combined with TEWL measurements. *Dermatology* 2001; 202: 314—319.
24. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528—537.
25. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ: The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114—1121.
26. Kirkup ME, Birchall NM, Weinberg EG, Helm K, Kennedy CT. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children — Two comparative studies with fluticasone propionate (0.05%) cream. *J Dermatol Treat* 2003; 14: 141—148.
27. Иванов О.Л., Белоусова Т.А. Кутивейт — активный и безопасный топический кортикостероид. Тез. докладов V Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1998: 489.