



В.І. Степаненко<sup>1</sup>, О.Ю. Туркевич<sup>2</sup>,  
О.О. Сизон<sup>2</sup>, О.В. Горбенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

<sup>3</sup> ДУ «Інститут стратегічних досліджень МОЗ України», Київ

## Порівняльний аналіз профілю безпечності топічних глюкокортикостероїдів з позицій доказової медицини

### Ключові слова

Топічні глюкокортикостероїди, профіль безпеки, терапевтичний індекс, перкутанна абсорбція.

Топічні глюкокортикостероїди (ТГКС) — велика група лікарських засобів для місцевого застосування, які на сучасному етапі найчастіше призначаються в дерматологічній практиці. Це пояснюється багатогранним впливом цих лікарських засобів на патогенез низки дерматозів та вираженими протизапальним й імуносупресивним ефектами, а також широтою лікарських форм і дозувань та наявністю різних субстанцій. Наприклад, у Сполучених Штатах Америки ТГКС призначаються в середньому 14 мільйонів разів на рік, причому дерматологи виписують ці засоби у 3,9 разу частіше, ніж лікарі інших спеціальностей [1].

ТГКС мають доволі тривалу й цікаву історію застосування, відколи у 60-х роках ХХ століття у терапевтичній практиці було вперше здійснено нашкірну аплікацію гідрокортизону. Відтоді почалась «ера стероїдів» у дерматології, яка характеризувалася періодами загального захоплення цими засобами, а згодом — стероїдофобії. Нині, коли існує величезний арсенал ТГКС, їх лікарських форм та дозувань, перед лікарем-практиком постають непрості питання доцільності застосування того чи іншого засобу, коли потрібен зважений аналіз ефективності й безпечності такого застосування, особливо в дитячій практиці. Дати чіткі відповіді на ці запитання може аналіз науково-докладової інформації.

Останніх двадцять років особливо гостро стоїть питання порівняльної безпечності галогенізованих та негалогенізованих ТГКС. Галогенізація, тобто приєднання до молекули ТГКС атомів фтору або хлору в різних положеннях, була і за-

лишається провідним підходом у надтонкій органічній хімії, спрямованим на посилення фармакологічної активності молекули, її ліпофільності та метаболічної стабільності в шкірі [26, 34, 42, 67]. Галогенізовані ТГКС другого-третього покоління (триамцинолону ацетонід, флуоцинолон, флуметазону півалат, фторадренолон та інші) демонстрували достатню ефективність у лікуванні дерматозів, разом з тим, вони спричиняли значні місцеві та системні побічні ефекти. На жаль, саме ці лікарські засоби набули широкої популярності серед населення у зв'язку з безконтрольним використанням унаслідок вільного відпуску їх аптечними установами, самопризначень, ігнорування звернень до медичних працівників, зручності місцевих лікарських форм та цінової доступності. Таке захоплення ТГКС ранніх поколінь призвело до почастищення звернень до спеціалістів з типовими побічними ефектами місцевого характеру — фолікулітами, контактними дерматитами, атрофією шкіри, періоральним дерматитом, стероїдіндукованим акне тощо. Відомі випадки і системних побічних ефектів від тривалого застосування ТГКС — пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи (ГГНС). Це і сформувало негативне ставлення спеціалістів до галогенізованих ТГКС і підштовхнуло їх до пошуку альтернатив з більш прийнятним профілем безпечності. Поряд з цим негалогенізовані ТГКС ранніх поколінь (преднізолон, гідрокортизон, дексаметазон) набули також широкого застосування, особливо в педіатричній практиці, але з огляду на зарахування цих засобів до слабких до профілю безпечності були менші вимоги.

Саме тому в літературі трапляється менше повідомлень про відчутні системні та побічні ефекти негалогенізованих ТГКС ранніх поколінь. Отже, на зміну «стероїдному буму» прийшла стероїдофобія.

Поява ТГКС останніх поколінь знаменувала розрив між фактом галогенізації та профілем безпечності цих лікарських засобів [1, 55, 59]. Були одержані високоактивні молекули ТГКС як галогенізовані, так і негалогенізовані, які засвідчили високу ефективність у лікуванні низки тяжких дерматозів, зокрема атопічного дерматиту, псоріазу, червоного плаского лишая, різних видів екзем, і водночас майже не спричиняли системних та місцевих побічних ефектів [1, 53, 54, 61]. У лікарів з'явилося набагато більше можливостей контролювати перебіг дерматозів та збільшувати їх безрецидивний період. Попри це, і сьогодні є певна упередженість серед фахівців щодо галогенізованих ТГКС і стереотипи відносно вищого профілю безпечності негалогенізованих ТГКС порівняно з галогенізованими. На жаль, факт галогенізації досі асоціюється з профілем безпечності ТГКС.

Мета роботи — провести аналіз профілю безпечності галогенізованих ТГКС, зокрема за умови наявності в молекулах атомів фтору та хлору, порівняно з негалогенізованими ТГКС на основі даних сучасної спеціальної літератури.

### Матеріали та методи

Проводився аналіз науково-доказової інформації в системах PubMed, ScienceDirect, AccessdataFDA та MedScare. До уваги були взяті результати метааналізу та систематичних оглядів, де проводилося порівняння фармакокінетичних, фармакодинамічних, фармацевтичних та клінічних параметрів двох та більше ТГКС. З огляду на невелику кількість порівняльних досліджень із залученням більше двох субстанцій ТГКС здійснювався аналіз експериментальних даних, досліджень «випадок-контроль» та експертних оцінок.

Досвід застосування ТГКС розпочався в 1952 році, коли місцево було застосовано кортизон. Це не виявило терапевтичних результатів, що стало поштовхом для розробки сполук, які б проявляли глюкокортикоїдну активність при аплікації на шкіру. Приєднання ОН-групи у положенні С11 унаслідок ферментації молекули кортизону призвело до утворення гідрокортизону — молекули ТГКС першого покоління (Sultzberger & Witten). У наступні роки проводилися численні дослідження в галузі надтонкої органічної хімії з індукції подвійних зв'язків, приєднання ефірів та залишків вищих жирних кислот, галогенізації та циклізації стероїдних молекул, результатом чого

стала поява на початку 1960-х років ТГКС другого та третього покоління — триамцинолону ацетоніду, флуметазону півалату, фторадренолону, бетаметазону валерату та флуоцинолону. Vickers та Tighe вперше застосували триамцинолону ацетонід для лікування псоріазу. В 1962 році для наочної оцінки активності ТГКС McKenzie та Stoughton запропонували аплікаційний тест на поблідіння (вазоконстрикцію) [48, 60]. Четверте покоління ТГКС, яке було представлено наприкінці 60-х років ХХ сторіччя, характеризувалося структурними модифікаціями молекули гідрокортизону без галогенів (гідрокортизону-17 бутират та валерат) — покращеним профілем безпечності та високою протизапальною активністю. У 70–80-ті роки ХХ сторіччя тривав пошук нових ТГКС, які б могли забезпечити швидке та ефективне лікування резистентних дерматозів, маючи при цьому оптимальний профіль безпечності та переносності. Так були розроблені препарати п'ятого покоління, серед яких був представник ІV класу (дуже сильних ТГКС) клобетазолу пропіонат [1, 2].

За останнє десятиріччя в арсеналі дерматологів та алергологів з'явилися сучасні ТГКС останнього, шостого покоління. Серед них — будесонід, мометазон, метилпреднізолону ацепонат, преднікарбати, карбоксилати та карботіоати (флютиказону пропіонат) [1, 3, 10].

Розглянемо структурні модифікації стероїдних молекул, які обумовлюють їх фармакологічні властивості. В основі всіх ТГКС, як і будь-яких стероїдних субстанцій, лежить циклопентанпергідрофенантронова основа, яка має пронумеровані положення атомів вуглецю. Характерною особливістю всіх ТГКС є наявність ОН-групи в положенні С11 — ознака топічної активності. Глюкокортикоїдну активність молекули ТГКС посилює подвійний зв'язок у положенні С1 та наявність метильної групи в положенні С16. Особливою властивістю є наявність атомів фтору або хлору в положеннях С6 і/або С9 В-кільця, що значно посилює ліпофільність молекули, її метаболічну стабільність у тканинах та силу зв'язування зі специфічними рецепторами. Ці ж якості посилюються при наявності галогенів і в інших положеннях — С17, С20 та С21, а також за рахунок приєднання в цих положеннях бокових ланцюгів вищих органічних кислот — пропіонової, масляної, капринової, капронової, валеріанової тощо (рисунок) [42].

Принципово новим підходом у стереохімії молекул ТГКС, який дав змогу суттєвим чином змінити фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри, є приєднання окремих радикалів, наприклад тіоефірного (з наявністю атома сірки

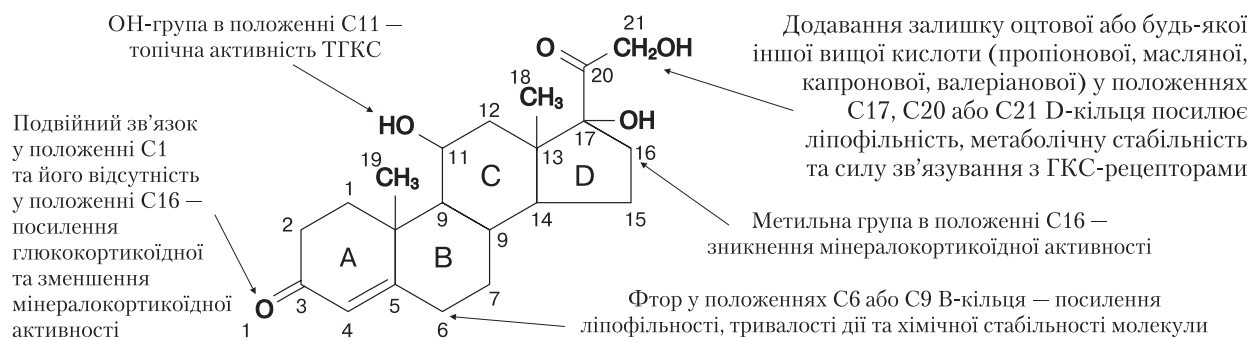


Рисунок. **Стереохімія топічних глюкокортикостероїдів на прикладі молекули гідрокортизону**

та додатковим атомом фтору). Флютиказону пропіонат — ТГКС шостого покоління, що належить до підгрупи карботіоатів і містить в молекулі подібну тіоєфірну групу в положенні С20 [28]. Це значно посилює природну ліпофільність та проникність крізь шари шкіри людини, а також силу зв'язування зі специфічними ТГКС-рецепторами [13, 29]. Особливе розташування тіоєфірного радикала під площиною кільця D, а не над ним, як це має місце у більшості ТГКС із заміщеними положеннями С17, С20 та С21, зумовлює швидкий ферментативний гідроліз молекули ФП до неактивних карбоксильованих дериватів у печінці та відсутність системної дії [3, 53]. Цим фактом можна пояснити відсутність пригнічення ендogenous кортизолу в тесті з косинтропіном навіть при нанесенні місцевих форм флютиказону пропіонату на великі поверхні тіла (більше 60 %) [4, 19, 30, 44].

Процес перкутанної абсорбції молекули ТГКС через шари шкіри є комплексним і складається з чотирьох фаз:

1. Фаза вивільнення активної гормональної субстанції з місцевої лікарської форми.
2. Фаза проникнення крізь водно-ліпідну мантію шкіри та структури рогового шару (пасивна дифузія крізь середовище-розчинник).
3. Фаза проникнення крізь шари життєздатного епідермісу (базальний, шипоподібний та зернистий шари) та структури дерми (пасивна дифузія крізь середовище-розчинник).
4. Фаза зв'язування з рецепторним ГКС-комплексом у клітинах епідермісу та дерми [26, 32, 42].

Стероїдні молекули характеризуються низькою молекулярною масою і, маючи певний ступінь ліпофільності, можуть дифундувати крізь структури шкіри до зв'язування зі специфічними рецепторними комплексами або резорбції в системний кровообіг. Швидкість дифузії залежить від ступеня ліпофільності молекули ТГКС та стану гістологічних бар'єрів шкіри [42, 63]. Першим серйозним бар'єром, і дифузійним середовищем, є роговий шар епідермісу. Його будова

визначає концепцію цегляної кладки в розчині («Brick-and-mortar» concept) [26]. Мертві зроговілі клітини, вкриті шаром кератогіаліну, занурені у міжклітинні ліпідні пласти з ламінарно укладених фізіологічних ліпідів — ефірів холестеролу, сквалену, церамідів (типів 1 та 9), фосfolіпідів, тригліцеридів та вищих жирних кислот. Саме ліпідні пласти є необхідним середовищем для пасивної дифузії молекул ТГКС крізь епідермальний бар'єр. При дифузії крізь шари життєздатних клітин епідермісу та дерми таким середовищем також виступають клітинні мембрани та міжклітинний матрикс [40].

Найскладнішим питанням, яке важко піддається експериментальному вивченню, є доля молекули ТГКС при проходженні через усі бар'єри шкіри: або вона метаболізується у глибоких шарах до неактивних субстанцій, або вона резорбується до системного кровообігу? Це залежить від низки факторів: будови молекули, її фізико-хімічних властивостей, концентрації активної субстанції у лікарській формі та коефіцієнта вивільнення з неї, виду лікарської форми та формуютьворуючих речовин, стану гістологічних і/або гістогематичних бар'єрів, віку пацієнта, анатомічної локалізації при нанесенні, ступеня ушкодження шкіри та характеру захворювання, використання оклюзивних пов'язок, поєднання з емоліентами та іншими лікарськими засобами тощо [5, 6, 15, 22, 39, 41, 45–49, 52, 71].

Сам по собі факт резорбції у системний кровообіг свідчить про певний рівень біодоступності молекули ТГКС, що є небажаним з огляду на можливість системної дії і, відповідно, системних побічних ефектів. З іншого боку, факт резорбції не визначає обов'язковості системної дії ТГКС, оскільки молекула може швидко метаболізуватись/інактивуватись, про що ми згадували вище. Сьогодні можна навести приклади як таких ТГКС, що активні тільки на рівні епідермісу та дерми і мають фактично нульову біодоступність (алклометазону дипропіонат), так і таких, що проходять «транзитом» крізь шари шкіри та

мають дуже високу біодоступність (гідрокортизону ацетат) [1, 42, 51].

Дослідження перкутанної абсорбції та біодоступності ТГКС — доволі складна та дороговартісна методика. Вона може здійснюватись як *in vitro*, так і *in vivo* із використанням дифузійних камер та мічених атомів [5]. В одному з небагатьох порівняльних досліджень, проведеному Paul A. Lehman та Thomas J. Franz, визначена біодоступність різних лікарських форм ТГКС у моделі *in vitro* (дифузійна камера) в умовах оклюзії та без неї [51].

Відповідно до результатів дослідження найвищу біодоступність без оклюзії демонстрували мазь клобетазолу пропіонат, розчин триамцинолону ацетоніду та мазь мометазону фууроату. Найменшу біодоступність без оклюзії засвідчили креми алклометазону дипропіонат та флютиказону пропіонат. В умовах оклюзії, як і слід було очікувати, біодоступність багатьох ТГКС значним чином збільшилася, натомість для деяких ТГКС вона парадоксально зменшилася, порівняно з попередніми показниками. Останнє стосувалося таких форм, як лосьйон триамцинолону ацетоніду та мазь клобетазолу пропіонат. В умовах оклюзії найменшу біодоступність виявляли також креми алклометазону дипропіонат та флютиказону пропіонат.

ТГКС демонстрували різну біодоступність *in vitro*, що залежало насамперед від виду лікарської форми. У ході аналізу індексу, який характеризує співвідношення показників біодоступності (у нанограмах) в умовах оклюзії та без неї, можна помітити особливість: найбільші індекси мали відносно легкі місцеві форми — креми та лосьйони (табл. 1). Це свідчить про те, що вони, як і в звичайних умовах, діють тільки у поверхне-

вих шарах шкіри, в умовах оклюзії значно посилюють проникність активної субстанції і її резорбцію в системний кровообіг. Ефект особливо добре виражений для високоліпофільних та високоселективних ТГКС.

Навіть за умов оклюзії біодоступність такого галогенізованого ТГКС як крем флютиказону пропіонату залишається мінімальною, значно меншою, ніж у представника негалогенізованих ТГКС, а саме крему гідрокортизону бутирату (меншою в 9 разів) та крему гідрокортизону (меншою в 35 разів). Для мазей, яким властивий оклюзивний ефект, індекси співвідношення рівнів біодоступності в умовах оклюзії та без неї були меншими, порівняно з «легкими» формами ТГКС. Звертає на себе увагу мазь гідрокортизону ацетату, яка має дуже високу біодоступність, що можна пояснити амфіфільністю оцтової солі гідрокортизону (розчинність як у ліпідах, так і у воді).

ТГКС, які застосовують уже багато років, зокрема в педіатричній практиці, і належать до категорії слабких, наприклад, гідрокортизон, продемонстрували в цьому дослідженні достатньо високий рівень біодоступності, що за умов тривалого застосування може обумовити супресію ендogenous кортизолу та затримку росту у дітей.

Отже, «золотий стандарт» ТГКС повинен відповідати таким вимогам:

- мати високу ліпофільність;
- виявляти високу активність на рівні клітин епідермісу та дерми;
- не спричиняти місцевих та системних побічних ефектів;
- характеризуватися мінімальною біодоступністю, тобто метаболізуватись або інактивуватись до резорбції в кров'яне русло.

Таблиця 1. Біодоступність різних форм топічних глюкокортикостероїдів (адаптовано за Paul A. Lehman та Thomas J. Franz)

ТГКС	Форма	Без оклюзії, нг	З оклюзією, нг	Індекс з оклюзією/без оклюзії
Алклометазону дипропіонат	Крем	1,75	2,82	1,61
Флютиказону пропіонат	Крем	9,89	74,03	7,49
Алклометазону дипропіонат	Мазь	61,31	95,39	1,56
Клобетазолу пропіонат	Лосьйон	98,50	907,76	9,22
Гідрокортизону бутират	Мазь	114,95	392,16	3,41
Гідрокортизону бутират	Крем	163,49	686,00	4,20
Мометазону фууроат	Мазь	230,60	266,91	1,16
Триамцинолону ацетонід	Лосьйон	249,20	135,05	0,54
Гідрокортизон	Крем	610,00	2710,00	4,44
Клобетазолу пропіонат	Мазь	1180,90	824,92	0,70
Гідрокортизону ацетат	Мазь	18460,00	24950,00	1,35

Стає зрозумілим, що жоден з відомих ТГКС не відповідає цим вимогам, а лише більше або менше наближений до них за своїми показниками.

Характеризуючи зв'язування молекул ТГКС зі специфічними рецепторами, потрібно оцінити такі показники як афінність та авідність. Афінність — це специфічна спорідненість структури ТГКС до якірного локусу на поверхні клітинної мембрани, від якого здійснюється повільна дифузія до цитозолу, та спорідненість до клітинного рецептора глюкокортикостероїдів (білок, що складається з 777 амінокислотних залишків) [1, 67]. Авідність — це сила зв'язування молекул ТГКС з клітинним рецептором, яка визначається такими показниками: рівноважною константою дисоціації комплексу ТГКС-рецептор та періодом напіврозпаду комплексу ТГКС. Що вищі ці показники, то триваліший період комплекс блокує нуклеарні фактори та ділянки геному, що відповідають за імунозапальний процес [67].

Інтегральним показником афінності та авідності є показник відносної спорідненості ТГКС щодо рецептора. Він розраховується математичним шляхом за спеціальними формулами на основі отриманих в експерименті показників. Показник відносної спорідненості характеризує активність ТГКС, тобто силу його фармакологічної дії [67].

У великому систематичному огляді, опублікованому в 2008 році P. Duchwald, наведено показники відносної спорідненості різних ТГКС до рецептора на основі аналізу опублікованих у світовій літературі результатів експериментальних досліджень попередніх років [67]. За «точку відліку» було взято показник відносної спорідненості дексаметазону, що дорівнює 100 умовним одиницям. Місцева форма кортизону, що не виявляє топічної активності, має показник, що дорівнює 0, а представник першого покоління — гідрокортизон — відповідно 10 (табл. 2). Невеликим є показник відносної спорідненості для ряду негалогенізованих ТГКС: преднізолону, преднікарбату, гідрокортизону-17 бутирату тощо. З іншого боку, для галогенізованих ТГКС показники відносної спорідненості до рецептора набагато вищі, причому найвищими вони є для трьох найсильніших (за класифікацією Miller — Munro) ТГКС: клобетазолу пропіонату (у 63 рази перевищує показник дексаметазону), мометазону фууроату та флутиказону пропіонату (кожен у 18 разів перевищує показник дексаметазону).

Таким чином, галогенізація, окрім ліпофільності та метаболічної стабільності молекули ТГКС, забезпечує силу фармакологічної дії або активність цих лікарських засобів.

Параметри безпечності ТГКС визначаються здатністю викликати характерні для ТГКС системні та місцеві реакції. Окремими маркерами безпечності ТГКС, виділеними внаслідок високого поширення, є атрофогенний потенціал, тобто здатність спричинювати атрофію шкіри внаслідок систематичної аплікації, ступінь пригнічення рівня ендogenous кортизолу в тесті з косинтропіном та алергенний потенціал — здатність викликати реакції гіперчутливості негайного або сповільненого типів [7, 8, 12, 16, 27, 36—38, 58, 62].

Атрофія шкіри — доволі поширений місцевий побічний ефект ТГКС, пов'язаний насамперед з потужним антипроліферативним та катаболічним впливом на сполучну тканину та епідерміс. Пригнічується проліферативна активність базального шару епідермісу, сповільнюється ріст та диференціація епідермоцитів, порушується міграція меланоцитів, клітин Лангерганса та імункомпетентних клітин. Під впливом ТГКС у фібробластах дерми зменшується синтез колагену та компонентів основної речовини. Описані зміни за тривалого використання ТГКС зумовлюють потоншення всіх шарів шкіри із набуттям нею характерного пергаментного вигляду [14, 21, 36, 37]. Просторова орієнтація капілярів дерми внаслідок

Таблиця 2. Показник відносної спорідненості топічних глюкокортикостероїдів до специфічного рецептора (адаптовано за P. Duchwald, 2008)

ТГКС	Показник відносної спорідненості	Галогенізація
Кортизон	0	Негалогенізований
Гідрокортизон (кортизол)	10	Негалогенізований
Преднізолон	19	Негалогенізований
Преднікарбат	75	Негалогенізований
Гідрокортизон-17 бутират	95	Негалогенізований
Дексаметазон	100	Негалогенізований
Флуоцинолон	107	Галогенізований (F)
Флуоцинолону ацетонід	234	Галогенізований (F)
Триамцинолону ацетонід	270	Галогенізований (F)
Флутиказону пропіонат	1796	Галогенізований (F) + карботіоатна група
Мометазону фууроат	1833	Галогенізований (Cl)
Клобетазолу пропіонат	6300	Галогенізований (F, Cl)

сполучнотканинної дезорганізації в ній також порушується, що клінічно може виявлятися пурпурою, телеангіоектазіями, розацеа [27], погіршенням характеристик міцності шкіри [3].

У порівняльному дослідженні атрофогенного потенціалу чотирьох ТГКС (бетаметазону валерат 0,1 % крем, гідрокортизону-17 бутират 0,1 % крем, флютиказону пропіонат 0,05 % крем, гідрокортизон 1 % крем), яке проводилося на 40 здорових добровольцях, на 2, 4, 8 та 12 тижні використання за допомогою ультразвукового імпульсного А-сканування аналізували ступінь зменшення товщини шкіри [58]. У групі бетаметазону валерату та гідрокортизону-17 бутирату мало місце потоншення на 15–16 %, у групі гідрокортизону — на 13 %, у групі флютиказону пропіонату — на 3 %. В іншому дослідженні за участю 51 дитини віком від 3 місяців до 5 років, які страждали від псоріазу та екземи, активне застосування 0,05 % крему флютиказону пропіонату також демонструвало незначне потоншення шкіри (на 2 %) [19]. Низький атрофогенний потенціал також демонстрував мометазону фураат [52, 56]. Отже, результати наведених досліджень не заперечують факт галогенізації ТГКС щодо атрофогенного потенціалу, а, навпаки, підтвержують високий профіль безпечності сучасних галогенізованих ТГКС.

Як уже зазначалося, факт біодоступності ТГКС хоч і є небажаним, але не свідчить про те, що лікарський засіб спричинятиме системні побічні ефекти. Молекула ТГКС може піддаватися швидкій метаболізації, неспецифічно інактивуватися при зв'язуванні з альбумінами, глобуліном, що зв'язує стероїди, глюкуроноювою кислотою тощо. У разі тривалої метаболізації та гормональної активності утворюваних метаболітів існує небезпека кумуляції лікарського засобу та його метаболітів у жировій тканині, тривалого впливу на рецептори в органах і тканинах. Навіть у разі застосування слабких ТГКС або ТГКС помірної сили (наприклад, гідрокортизону, флуметазону півалату, преднізолону, триамцинолону ацетоніду) пригнічення ГНС може бути суттєвим, особливо в маленьких дітей, шкіра яких має більшу проникність через анатомофізіологічні особливості [18, 34, 65]. Це може стати причиною затримки фізичного розвитку. Слід завжди пам'ятати про можливість виникнення у хворих з дерматозами системних побічних ефектів через тривале застосування ТГКС: синдрому Кушинга, асептичного некрозу голівок стегнових кісток та стероїдіндукованої остеопенії, гіперглікемії та зниження толерантності до глюкози, гіпертензії, ерозивно-виразкових дефектів травного каналу, периферійних набря-

ків, вторинної аменореї, жирового гепатозу, катаракти, глаукоми, міопатії тощо [1, 2].

Аналіз документів, розміщених у базах медичної інформації FDA [30], свідчить, що різні форми сильних ТГКС (III клас за класифікацією Miller & Munro) за умов аплікації на великі поверхні тіла у дітей в різному ступені можуть пригнічувати ГНС. Так, «легкі» лікарські форми — лосьйони гідрокортизону-17 бутирату (0,1 %) та флютиказону пропіонату (0,05 %) — найменше впливають на рівень ендогенного кортизолу при нанесенні більше ніж на третину поверхні тіла. При цьому у 8,5 % випадків аплікація лосьйону гідрокортизону-17 бутирату супроводжувалася пригніченням ГНС. За даними FDA, всі креми і ліпокреми ТГКС зумовлювали пригнічення ГНС, при цьому 0,05 % крем флютиказону пропіонату за нанесення на площу в середньому 65 % поверхні тіла зумовив пригнічення ГНС у 4,6 % випадків, 0,1 % ліпокрем гідрокортизону-17 бутирату за нанесення на площу 35 % поверхні тіла — у 6,1 % випадків, а 0,1 % крем мометазону фураату на площу 41 % поверхні тіла — у 16 %. Мазі ТГКС глибокого проникнення також викликали пригнічення ГНС за тривалого застосування, при цьому 0,005 % мазь флютиказону пропіонату за нанесення на площу в середньому 65 % поверхні тіла була причиною пригнічення ГНС у 11,4 % випадків, натомість 0,1 % мазь мометазону фураату при нанесенні на дещо меншу ділянку, в середньому 38 %, поверхні тіла — була причиною пригнічення ГНС у 27 % випадків [8, 19, 30, 35, 39, 50].

Таким чином, наведені вище дані свідчать про відсутність будь-якого зв'язку між фактом галогенізації (фторованості, хлорованості) та профілем безпечності ТГКС останніх поколінь (IV–VI) в аспекті пригнічення ГНС.

Алергійний потенціал ТГКС — окремий аспект профілю безпечності цих лікарських засобів. Незважаючи на потужну імуносупресивну дію, ТГКС можуть самі ставати причиною розвитку справжніх реакцій гіперчутливості, частіше сповільненого типу [12,17]. Найчастіший вияв подібних реакцій — контактний дерматит, частота якого за даними різних авторів коливається в межах 3–5 % [17, 23]. ТГКС сукупно виступають сьомим алергеном за поширеністю реакцій гіперчутливості після сульфату нікелю, хлориду кобальту, каніфолі, суміші ароматичних речовин, сполук базальмового дерева та біхромату калію [12]. У процесі ідентифікації контактної алергії на ТГКС виникає кілька проблем: клінічна картина часто є оманливою, процедура аплікаційної шкірної проби є предметом дискусій, і цей діагноз принагідно залишається поза увагою клініцистів.

На основі стереохімічної будови і поширення реакцій гіперчутливості ТГКС розподілені на чотири класи: клас А, маркером якого є тиксокортолу півалат; клас В, маркером якого є будесонід та аналоги триамцинолону ацетоніду; клас С — маркерами є аналоги бетаметазону, включає всі ТГКС з метильною групою в положенні С16; клас D, аналоги гідрокортизону-17 бутирату, включає стероїди з довгим естерифікованим ланцюгом із заміщенням у позиції С17 і/або С21. До класів А і D належать переважно негалогенізовані ТГКС, до класів В і С — галогенізовані. Класи А і D за рахунок більш швидкого зв'язування з аргініном глікопротеїдних комплексів на поверхні імункомпетентних клітин спричиняють реакції гіперчутливості частіше [1]. У 85 % випадків можуть спостерігатися перехресні реакції між препаратами однієї групи, у решті випадків — перехресні реакції між ТГКС різних класів, найчастіше А і D, рідше — В і С [1].

У великому сліпому дослідженні із використанням аплікаційної шкірної проби був вивчений алергійний потенціал 0,05 % крему флютиказону пропіонату як серед пацієнтів з екземою, які проходили лікування цим ТГКС, так і серед осіб з відомою контактною алергією на інші глюкокортикостероїди [20]. 118 із 206 пацієнтів з відомою алергією на глюкокортикостероїди застосовували флютиказону пропіонат, а 155 були досліджені із використанням широкого спектра з 63 ТГКС, зокрема і флютиказону пропіонату. У підсумку тільки у 3,3 % (сукупно в 7 пацієнтів) спостерігалася помірна (+) або виражена (++) реакція на флютиказону пропіонат, причому лише один пацієнт насправді використовував флютиказон, а решта реакцій виникли унаслідок перехресної чутливості. Цей висновок підтверджує раніше описані спостереження, коли алергія на флютиказону пропіонат визначалась як перехресна реакція з боку пацієнта, який був чутливим до багатьох ТГКС [66, 68, 69]. Подальші дослідження вказують на низький алергійний потенціал флютиказону пропіонату щодо провокації реакцій істинної гіперчутливості та реакцій перехресної гіперчутливості до нефторованих ТГКС, таких як тиксокортолу півалат та будесонід, що робить цей лікарський засіб препаратом вибору для тих пацієнтів, які були раніше сенсибілізовані до інших ТГКС [1, 3, 12].

Таким чином, негалогенізовані ТГКС мають гірший профіль безпечності в аспекті алергійного потенціалу.

Під час аналізу окремих маркерів безпечності ТГКС дуже важливо віднайти інтегральний підхід до оцінки профілю безпечності того чи іншого лікарського засобу. Таким підходом є визна-

чення терапевтичного індексу, що було вперше запропоновано видатним вченим Паулем Ерліхом. За класичним визначенням, терапевтичний індекс — то співвідношення медіанної смертельної дози ( $LD_{50}$  — доза, яка призводить до загибелі 50 % піддослідних тварин) до медіанної ефективної дози ( $ED_{50}$  — доза, яка зумовлює клінічно значущий ефект у 50 % піддослідних тварин). Такі розрахунки потребують точних показників фармакокінетики окремих лікарських засобів, що у випадку з ТГКС є проблематичним з огляду на відсутність стандартизованих методик визначення  $LD_{50}$  та  $ED_{50}$  для ТГКС, опублікованих результатів експериментальних досліджень у цій царині та відмежованості такого підходу від клінічної практики.

У клінічних умовах набув поширення розрахунок відносного терапевтичного індексу на основі порівняння не абсолютних, а відносних величин, оцінених у балах. Відповідно до інструкцій німецького дерматологічного товариства (Deutsche Dermatologische Gesellschaft), для розрахунку відносного терапевтичного індексу використовується бальна оцінка показників якості/ефективності ТГКС та показників їх ризику/безпечності [16]. До показників якості/ефективності ТГКС були зараховані ступінь вазоконстрикторного ефекту (за методикою McKenzie & Stoughton) та ефективність при лікуванні показового дерматозу — atopічного дерматиту порівняно з іншими ТГКС. До показників ризику/безпечності — відносний ризик виникнення атрофії шкіри, ступінь впливу на ГГНС та алергійний потенціал ТГКС. На основі масштабного метаналізу кожен із показників оцінювався за чотирибальною шкалою (від 0 до 3 балів), при цьому залежно від клінічної значущості всі показники були ранжовані (від 1 — найнижчого до 5 рангу — найвищого). Наприклад, алергійний потенціал мав 1 ранг, вплив на ГГНС — 2 ранг, вазоконстрикторний ефект — 4 ранг, ефективність при atopічному дерматиті — 5 ранг і атрофогенність — 6 ранг. Таким чином, кожен із досліджуваних ТГКС отримувал показники, що дорівнювали кількості отриманих балів, помножених на ранг. Методологію розрахунку відносного терапевтичного індексу за методикою німецького дерматологічного товариства для восьми ТГКС наведено в табл. 3.

Одержані дані дають підстави стверджувати, що найкраще співвідношення якості та ризику характерне для мометазону фураату, метилпреднізолону ацепонату та преднікарбату — відносні переваги від застосування цих ТГКС удвічі перевищують можливий ризик. Натомість гідрокортизон, триамцинолону ацетонід, бетаметазону ва-

Таблиця 3. Відносний терапевтичний індекс топічних глюкокортикостероїдів (за P. Elsner, M. Kerscher, H.C. Korting et al., 2003)

Показник	Бетаметазону валерат	Клобетазолу пропіонат	Гідрокортизон	Гідрокортизону-17 бутират	Мометазону фуроат	Метилпреднізолону ацетонат	Преднікарбат	Триамнінолону ацетонід
1. Вазоконстрикторний ефект	8	12	4	4	8	8	8	8
2. Ефективність при atopічному дерматиті порівняно з іншими ТГКС	10	15	5	10	10	10	10	10
Сума показників 1 + 2	18	27	9	14	18	18	18	18
3. Виникнення атрофії шкіри	12	12	6	6	6	6	6	12
4. Вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему — пригнічення ендogenous кортизолу	2	4	2	2	2	2	2	4
5. Алергенний потенціал	1	1	1	2	1	1	1	1
Сума показників 3 + 4 + 5	15	17	9	10	9	9	9	15
VTI = (1+2)/(3+4+5)	1,2	1,5	1	1,4	2	2	2	1,1

лерат та гідрокортизону-17 бутират мають значно гірше співвідношення. Цікаво, що представник IV класу (дуже сильні) ТГКС — клобетазолу пропіонат має проміжне значення відносного терапевтичного індексу, що перевищує таке для представників I, II та III класів.

Цим дослідженням не вичерпується аналіз терапевтичних індексів для різних ТГКС. В інших роботах, переважно порівняльного характеру [9, 11, 25, 31, 33, 43, 57, 70], аналізуються параметри безпечності сучасних і перспективних лікарських засобів: гальциноніду, будесоніду, флютиказону пропіонату та алклометазону дипропіонату. Вони мають широкий терапевтичний коридор, який покращує можливості лікування стероїдоочутливих дерматозів у дітей, аплікації ТГКС на особливо чутливі ділянки шкіри та підтримуючої терапії ТГКС паралельно із застосуванням емолієнтів. Наприклад, флютиказону пропіонат, що характеризується одним із найвищих серед ТГКС терапевтичних індексів, може застосовуватися для лікування дітей від трьох місяців, накладатися на інтєртригінозні зони та використовуватися тривало (півроку і більше) для підтримувальної терапії стероїдоочутливих дерматозів [24, 58, 65].

Порівняння відносного терапевтичного індексу для галогенізованих та негалогенізованих ТГКС розвінчує стереотип про кращий профіль безпечності негалогенізованих ТГКС. Тут немає будь-якої закономірності, що не дає змоги пов'язувати факт галогенізації з профілем безпечності. На жаль, наразі є обмежена кількість

порівняльних досліджень щодо параметрів безпечності ТГКС з високим рівнем доказовості.

### Висновки

За наявності великого арсеналу високоефективних лікарських засобів, які належать до класу сильних або дуже сильних ТГКС, під час призначення їх слід орієнтуватися на параметри та окремі маркери безпечності (вплив на ГГНС та можливість виникнення системних небажаних ефектів, атрофогенний потенціал та можливість виникнення місцевих небажаних ефектів, алергійний потенціал), а також співвідношення показників якості/ефективності та показників ризику/безпечності, тобто терапевтичний індекс ТГКС.

Аналіз цих показників для найбільш поширених ТГКС різних класів за класифікацією Miller — Munro свідчить, що немає жодного зв'язку між фактом галогенізації молекули ТГКС та профілем її безпечності. Поширений за останні десятиріччя стереотип щодо більш високого профілю безпечності негалогенізованих ТГКС не має доказового підґрунтя.

Галогенізація є важливим та потрібним з точки зору надтонкої органічної хімії та фармакології процесом, який дає змогу збільшити ліпофільність молекули ТГКС, поліпшити її метаболічну стабільність у тканинах організму, зокрема і в шкірі, та збільшити активність/силу дії ТГКС. Усі ТГКС найвищої активності є галогенізованими, при цьому сильні лікарські засоби останніх поколінь (флютиказон, мометазон) демонструють відмінний профіль безпечності.



## Список літератури

1. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. Пер. с англ.; 2-е изд. — М., 2009.
2. Ломоносов К.М., Игнатъев Д.В. Топические стероиды в практике дерматолога // *Consilium medicum. Дерматология.* — № 2. — 2009.
3. Туркевич А.Ю., Сизон О.О. Флютиказона пропионат: эффективный и безопасный стероид для местного лечения дерматозов // *УЖДВК.* 2010. — № 1. — С. 40–50.
4. Ainley-Walker P.F., Patel L., David T.J. Side to side comparison of topical treatment in atopic dermatitis // *Arch. Dis. Child.* — 1998. — Vol. 79. — P. 149–52.
5. Benfeldt E., Serup J. Effect of barrier perturbation on cutaneous penetration of salicylic acid in hairless rats: in vivo pharmacokinetics using microdialysis and non invasive quantification of barrier function // *Arch. Dermatol. Res.* — 1999. — Vol. 291. — P. 517–526.
6. Berth-Jones J., Damstra R.J., Golsch S. et al.; Multinational Study Group. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: Randomised, double blind, parallel group-study // *BMJ.* — 2003. — Vol. 326. — P. 1367–1373.
7. Boguniewicz M. Topical treatment of atopic dermatitis // *Im. Allerg. Clin. N. Am.* — 2004. — Vol. 24. — P. 631–644.
8. Boner A.L., Richelli C., De Stefano G. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in children with atopic dermatitis treated with clobetasone butyrate and its clinical evaluation // *Int. J. Pharmacol. Ther. Toxicol.* — 1985. — Vol. 23. — P. 118–120.
9. Callen J. Comparison of safety and efficacy of fluticasone propionate cream, 0,05 %, and betamethasone valerate cream, 0,1 %, in the treatment of moderate-to-severe psoriasis // *Cutis.* — 1996. — Vol. 57. — P. 45–50.
10. Cornell R.C., Stoughton R.B. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis // *Arch. Dermatol.* — 1985. — Vol. 121. — P. 63–67.
11. Delescluse J., van der Endt J.D. A comparison of the safety, tolerability, and efficacy of fluticasone propionate ointment, 0,005 %, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0,05 %, in the treatment of eczema // *Cutis.* — 1996. — Vol. 57. — P. 32–38.
12. Doooms-Goossens A.E., Degreef H.J., Marien K.J., Coopman S.A. Contact allergy to corticosteroids: A frequently missed diagnosis? // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1998. — Vol. 21. — P. 538–543.
13. Duchwald P. Glucocorticoid receptor binding: A biphasic dependence on molecular size as revealed by the bilinear LinBiExp model // *Steroids.* — 2008. — Vol. 73. — P. 193–208.
14. Dykes P.J., Marks R., Hill S. et al. The kinetics of skin thinning induced by topical fluticasone propionate 0.05 % cream in volunteer subjects // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1996. — Vol. 21. — P. 180–184.
15. Ellis C., Luger T. on behalf of the ICCAD II Faculty International consensus conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies // *Br. J. Dermatol.* — 2003. — Vol. 148. — P. 3–10.
16. Elsner P., Kerscher M., Korting H.C. et al. Topische dermatotherapie mit glukokortikoiden — Therapeutischer Index // *AWMF online* 2003. — [www.awmf\\_leitlinien.de](http://www.awmf_leitlinien.de): AWMF-Reg. — N 013/034.1.
17. English J.S. Corticosteroid-induced contact dermatitis: A pragmatic approach // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2000. — Vol. 25. — P. 261–264.
18. Fisher D.A. Adverse effects of topical corticosteroid use // *West. J. Med.* — 1995. — Vol. 162. — P. 476.
19. Friedlander S.F., Hebert A.A., Allen D.B. Fluticasone Pediatrics Safety Study Group: Safety of fluticasone propionate cream 0.05 % for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2002. — Vol. 46. — P. 387–393.
20. Goossens A., Huygens S., Matura M., Degreef H. Fluticasone propionate: A rare contact sensitizer // *Eur. J. Dermatol.* — 2001. — Vol. 11. — P. 29–34.
21. Guidelines on the management of atopic eczema; Primary Care dermatology Society & British Association of dermatologists, 2006.
22. Hachem J.P., De Paepe K., Vanpee E. et al. 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. — Vol. 202. — P. 314–319.
23. Hachem J.P., De Paepe K., Vanpee E. et al. Efficacy of topical corticosteroids in nickel-induced contact allergy // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2002. — Vol. 27. — P. 47–50.
24. Hanifin J., Gupta A.K., Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients // *Br. J. Dermatol.* — 2002. — Vol. 147. — P. 528–537.
25. Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C. et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association «Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines» // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2004. — Vol. 50. — P. 391–404.
26. Harding S.M. The human pharmacology of fluticasone propionate // *Respir Med.* — 1990. — Vol. 84. — P. 25–29.
27. Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A., Cork M.J. Adverse effects of topical glucocorticosteroids // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2006. — Vol. 54 (1). — P. 5.
28. Hogger P. Comparison of the tissue affinity of glucocorticoids to human lung, nasal, and skin tissue in vitro // *Arzneimittelforschung.* — 2001. — Bd. 51. — S. 825–831.
29. Hogger P., Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor // *Steroids.* — 1994. — Vol. 59. — P. 597–602.
30. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>
31. 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. — Vol. 67. — P. 2–9.
32. Johnson M. Anti-inflammatory properties of fluticasone propionate // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1995. — Vol. 107. — P. 439–440.
33. Juhlin L. Comparison of fluticasone propionate cream, 0.05 %, and hydrocortisone-17-butyrate cream, 0.1 %, in the treatment of eczema // *Cutis.* — 1996. — Vol. 57. — P. 51–56.
34. Katz H.I. Topical corticosteroids // *Dermatol. Clin.* — 1995. — Vol. 13. — P. 805–815.
35. Kirkup M.E., Birchall N.M., Weinberg E.G. et al. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children — Two comparative studies with fluticasone propionate (0.05 %) cream // *J. Dermatol. Treat.* — 2003. — Vol. 14. — P. 141–148.
36. Kolbe L., Kligman A.M., Schreiner V., Stoudemayer T. Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skins // *Skin. Res. Technol.* — 2001. — Vol. 7. — P. 73–77.
37. Korting H.C. Topical glucocorticoids and thinning of normal skin as to be assessed by ultrasound / Topical glucocorticoids with increased benefit/risk ratio / Ed. by H.C. Korting, H.I. Maibach. — Basel: Karger, 1993. — P. 114–121.
38. Korting H.C., Kerscher M.J., Schofer-Korting M. Topical glucocorticoids with improved benefit/risk ratio: Do they exist? // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1992. — Vol. 27. — P. 87–92.
39. Krakowski A.C., Dohil M.A. Topical therapy in pediatric atopic dermatitis // *Semin. Cutan. Med. Surg.* — 2008. — 27. — P. 161–167.
40. Lebwohl M. Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0,005 %, in the treatment of eczema // *Cutis.* — 1996. — Vol. 57. — P. 62–68.
41. Lebwohl M.G., Tan M.H., Meador S.L., 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. — Vol. 44. — P. 77–82.
42. Leopold C.S. Pharmacokinetic analysis of the FDA guidance for industry-Topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2003. — Vol. 56. — P. 53–58.

43. Leung D.Y., Bieber T. Atopic dermatitis // *Lancet*.— 2003.— Vol. 361.— P. 151–160.
44. Li J.T., Goldstein M.F., Gross G.N. et al. Effects of fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, prednisone, and placebo on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1999.— Vol. 103.— P. 622–629.
45. Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years/ Quick reference guide/ NICE clinical guideline 57 Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; December 2007.
46. Management of atopic eczema in primary care / SIGN & NHS, National Meeting Draft 16th Sept 2009.
47. McHenry P.M., Williams H.C., Bingham E.A. Management of atopic eczema: Joint Workshop of the British Association of Dermatologists and the Research Unit of the Royal College of Physicians of London // *BMJ*.— 1995.— Vol. 310.— P. 843–847.
48. McKenzie A.W., Stoughton R.B. Method for comparing percutaneous absorption of steroids // *Arch. Dermatol.*— 1962.— Vol. 86.— P. 608–610.
49. Norris D.A., Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2005.— Vol. 53.— S17–S25.
50. Nurnberger F.G. A comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, and hydrocortisone-17-butyrate ointment, 0.1 %, in the treatment of psoriasis // *Cutis*.— 1996.— Vol. 57.— P. 39–44.
51. Paul A. Lehman, Thomas J. Franz Pre-Clinical Dermatology Research, PRACS Institute, Ltd., Fargo, ND Flux; In-Vitro Bioavailability of Topical Glucocorticoid Products; Stand report.— 2007.
52. Pei A.Y., Chan H.H., Ho K.M. 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.— Vol. 18.— P. 343–348.
53. Phillipps G.H. Structure-activity relationships of topically active steroids: The selection of fluticasone propionate // *Respir. Med.*— 1990.— Vol. 84.— P. 19–23.
54. Phillipps G.H., Bailey E.J., Bain B.M. et al. Synthesis and structure-activity relationships in a series of anti-inflammatory corticosteroid analogues, halomethyl androstane-17-beta-carbothioates and 17-beta-carboselenoates // *J. Med. Chem.*— 1994.— Vol. 37.— P. 3717–3729.
55. Popper T.L., Gentles M.J., Kung T.T. et al. Structure-activity relationships of a series of novel corticosteroids // *J. Steroid. Biochem.*— 1987.— Vol. 27.— P. 837–843.
56. PRACTALL Consensus report. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *J. Allerg. Clin. Imm.*— 2006.— Vol. 118. P. 152–169.
57. Roberts D.T. Comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0.05 %, in the treatment of psoriasis // *Cutis*.— 1996.— Vol. 57.— P. 27–31.
58. Roeder A. et al. safety and efficacy of fluticasone propionate in the topical treatment of skin diseases // *Skin. Pharmacol. Physiol.*— 2005.— Vol. 18.— P. 3–11.
59. Schafer T. Prevention of atopic eczema. Evidence based guidelines // *Hautarzt*.— 2005.— Vol. 56.— Vol. 232–240.
60. Sommer A. et al. Vasoconstrictive effect of topical applied corticosteroids measured by laser doppler imaging and reflectance spectroscopy // *Microvas. Res.*— 2003.— Vol. 65.— P. 152–159.
61. Spencer C.M., Wiseman L.R. Topical fluticasone propionate: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders // *Biodrugs*.— 1997.— Vol. 7.— P. 318–334.
62. Tan C.Y., Marks R., Payne P. Comparison of xeroradiographic and ultrasound detection of corticosteroid induced dermal thinning // *J. Invest. Dermatol.*— 1981.— Vol. 76.— P. 126–128.
63. Tan M.H., Lebwohl M., Esser A.C., Wei H. The penetration of 0.005 % fluticasone propionate ointment in eyelid skin // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2001.— Vol. 45.— P. 392–396.
64. Tan M.H., Meador S.L., Singer G., Lebwohl M.G. 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.— Vol. 41.— P. 804–809.
65. Thomas K.S., Armstrong S., Avery A. et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema // *BMJ*.— 2003.— Vol. 30.— P. 768.
66. Venning V.A. Fluticasone propionate sensitivity in a patient with contact allergy to multiple corticosteroids // *Contact Dermatitis*.— 1995.— Vol. 33.— P. 48–49.
67. Wiedersberg S., Leopold C.S., Guy R.H. Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids // *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*— 2008.— Vol. 68.— P. 453–466.
68. Wilkinson S.M., Beck M.H. Fluticasone propionate and mometasone furoate have a low risk of contact sensitization // *Contact. Dermatitis*.— 1996.— Vol. 34.— P. 365–366.
69. Wilkinson S.M., Jones M.F. Corticosteroid usage and binding to arginine: Determinants of corticosteroid hypersensitivity // *Br. J. Dermatol.*— 1996.— Vol. 135.— P. 225–230.
70. Wolkerstorfer A., Strobos M.A., Glazenburg E.J. et al. 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.— Vol. 39.— P. 226–231.
71. Young M.M.R., Sohail S., Harding S.M. A comparison of the systemic absorption of fluticasone propionate and betamethasone valerate after topical application of cream formulations // *Br. J. Dermatol.*— 1994.— Vol. 131.— P. 35–36.

В.И. Степаненко, А.Ю. Туркевич, О.О. Сизон, А.В. Горбенко

## Сравнительный анализ профиля безопасности топических глюкокортикостероидов с позиций доказательной медицины

Топические глюкокортикостероиды (ТГКС) — это большая группа лекарственных средств для местного применения, наиболее часто назначаемая дерматологами для лечения различных дерматозов. За последние десятилетия сложился стойкий стереотип относительно более выгодного профиля безопасности негалогенизированных ТГКС в сравнении с галогенизированными. Оценка общих параметров безопасности ТГКС, таких как атрофогенный потенциал, степень влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и аллергенный потенциал, а также терапевтический индекс, отра-

жающий соотношение выгоды и риска от применения ТГКС, позволили сделать заключение об отсутствии какой-либо связи между фактом галогенизации молекулы ТГКС и профилем ее безопасности. Подтверждением этому являются высокоактивные галогенизированные молекулы ТГКС последнего поколения, которые демонстрируют высокое соотношение выгода/риск (терапевтический индекс) и улучшенный профиль безопасности.

V.I. Stepanenko, O.Yu. Turkevych, O.O. Syzon, O.V. Gorbenko

## Comparative analysis of the safety profile of topical corticosteroids from the point of view of evidence-based medicine

Topical corticosteroids (TGCS) are the wide group of remedies for external usage which are prescribed by dermatologists with maximal frequency. The tough stereotype regarding more beneficial safety profile of non-halogenated TGCS in comparison with halogenated has already formed for last decades. The estimation of common safety parameters for TGCS, such as atrophogenic potential, influence to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and allergic potential as well as therapeutical index which reflects benefit/risk ratio from TGCS' usage, – has allowed to make conclusion concerning the absence of any correlation between the fact of molecule halogenization and safety TGCS' profile. It's supported by the presence of high-active halogenated TGCS molecules of last generation which demonstrate the high benefit/risk ratio (therapeutical index) and improved safety profile.