



А.Ю. Туркевич, О.О. Сизон

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Флютиказона пропионат: эффективный и безопасный стероид для местного лечения дерматозов

Ключевые слова

Флютиказона пропионат, топические кортикостероиды, атопический дерматит, псориаз, витилиго.

Топические глюкокортикоиды — это препараты, которые назначают в дерматологии чаще всего, поскольку они обладают противовоспалительными, иммуносупрессивными и антипролиферативными эффектами, являющимися, как полагают, основным механизмом действия в лечении ряда кожных заболеваний [31]. Тем не менее, клиническое использование этих лекарственных средств все еще ограничено из-за возможных нежелательных явлений. Поэтому последние исследования были сосредоточены на разработке стероидов, обладающих меньшей токсичностью при той же эффективности. Синтетический карботиоатный кортикостероид флютиказона пропионат (ФП) сочетает в себе высокую клиническую эффективность с минимальным риском возникновения местных или системных нежелательных явлений. Его выпускают в виде крема или мази, обладающих одинаковой силой действия, но с разной концентрацией активного вещества (0,05 и 0,005 % соответственно). В этой статье рассматриваются фармакологические свойства и характеристики безопасности ФП, а также использование наружного ФП в клинической практике. Особое внимание уделено лечению и профилактике таких кожных заболеваний, как атопический дерматит (АД), псориаз и витилиго.

Химическая структура и средство к рецепторам глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды имеют так называемую андростановую структуру, в которой 17 атомов углерода образуют три шестичленных и одно пяти-

членное кольцо. Дополнительные модификации этой основной скелетной структуры привели к разработке высоколипофильных кортикостероидов, таких как ФП, который относится к сильным кортикостероидам [54]. В молекулу фторметиландростан-17 β -карботиоата введены дополнительная двойная связь между положениями 1 и 2, два атома фтора в положениях 6 и 9 и α -метильная группа в положении 16 (рисунок). Две сложноэфирные связи в положении 17 (пропионатная группа) и положении 20 (фторированный сложный тиоэфир под названием «карботиоат») значительно повышают природную липофильность и улучшают его проникновение в слои кожи человека [26], а также связывание с рецептором глюкокортикоидов (РГ) — белком, содержащим 777 остатков аминокислот, членом суперсемейства активируемых лигандом ядерных рецепторов [45]. Рентгеноструктурный анализ показал, что карбонильная группа 17 β -карботиоатного сложноэфирного заместителя лежит под плоскостью кольца D, а не над ней, как у других кортикостероидов, что может объяснять быстрый ферментативный гидролиз ФП до его неактивного метаболита [48].

Количественные исследования зависимости активности от структуры показывают, что ФП обладает высоким сродством к рецепторам глюкокортикоидов (РГ), проявляющимся в быстром связывании и низкой скорости диссоциации, что позволяет сделать вывод об образовании устойчивого комплекса ФП с РГ [49]. Действительно, с помощью кинетической пробы Högger и Rohdewald [25] измерили равновесную констан-

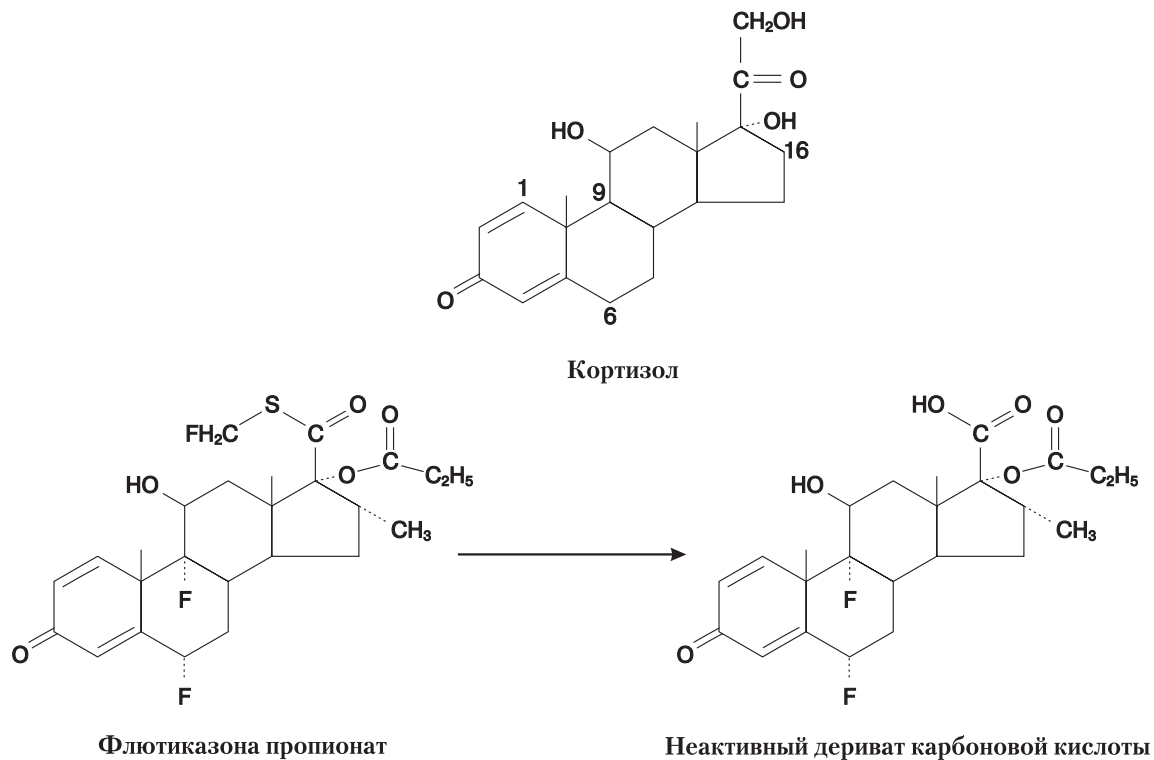


Рисунок. Молекулярная структура кортизола, ФП и его неактивного метаболита
Структурные модификации в положениях 1, 6 и 9 увеличивают противовоспалительную и минералокортикоидную активность, а две сложноэфирные группы значительно повышают естественную липофильность и биодоступность. Быстрый метаболизм с образованием неактивного продукта благодаря сложноэфирному расщеплению с замещением тиоэфирной группы в положении 17 остатком карбоновой кислоты способствует низкой системной активности лекарственного средства

ту диссоциации комплекса ФП с рецепторами глюкокортикоидов в цитозоле легких человека, которая была равной 0,49 нмоль/л. Время полураспада комплекса с рецептором превышало 10 ч, что значительно отличается от такой же характеристики дексаметазона (1 ч), триамцинолона ацетонида (4 ч) и будесонида (5 ч) [25]. Расчет относительного сродства к рецепторам в виде относительного показателя, условно принятого за 100 для дексаметазона, дал для ФП величину, равную 1910. Результаты количественного анализа равновесного состава (относительное сродство к рецептору 1401) показали близкое значение [25]. Несмотря на эти фармакокинетические различия, при взаимодействии с рецепторами ФП обладает селективностью к рецепторам глюкокортикоидов, при небольшом или нулевом сродстве к рецепторам прогестерона, андрогенов, эстрогенов или минералокортикоидов [24]. Такое сродство к РГ может наблюдаться благодаря введению атома галогена в положение 9а, что усиливает как глюкокортикоидные, так и минералокортикоидные эффекты, в основном за счет оттягивания электрона 11b-гидроксильной группой [50]. Кроме того, известно, что введение

α-метильного заместителя в положение 16 приводит к исчезновению минералокортикоидной активности [24].

Эффекты комплекса ФП-РГ

Регуляция экспрессии генов рецепторами глюкокортикоидов изучена на молекулярном уровне. Взаимодействуя с этими рецепторами, ФП взаимодействует с факторами транскрипции, такими как активирующий белок (АБ) и ядерный фактор κВ [42], которые участвуют в активации провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1α и интерлейкина-1β [7]. Например, вызванная активированным белком-1 (АБ-1) трансактивация развивается в ответ на действие митогенных факторов и промоторов опухоли, усиливая пролиферацию клеток и активируя передачу сигналов воспаления. Как и другие кортикостероиды, ФП является мощным антагонистом АБ-1. Подавление АБ-1 и ядерного фактора κВ объясняет противовоспалительные, иммунодепрессивные и антимитотические эффекты глюкокортикоидов в лечении псориаза и экземы [7]. К генам, о которых известно, что их экспрессия усиливается флютиказона пропионатом, относятся гены,

кодирующие липокортин I и p11/кальпактин-связывающий белок, которые участвуют в угнетении высвобождения арахидоновой кислоты [11]. Кроме того, липокортин I является ингибитором фосфолипазы A₂, он снижает количество арахидоновой кислоты, высвобождаемой из фосфолипидов [31].

На клеточном уровне также очевидны позитивные противовоспалительные и антипролиферативные свойства ФП, снижающего количество маркеров воспаления в эндотелиальных клетках человека, таких как адгезивная молекула эндотелиальных лейкоцитов и адгезивная молекула сосудистых клеток [1, 28]. Кроме того, ФП ингибирует E-селектин, стимулированный фактором некроза опухоли альфа (TNF-α), в концентрации 1 нмоль/л в эндотелиальных клетках человека, в то время как будесонид для обеспечения такого же эффекта требуется в концентрации, в 8 раз большей [28]. Исследования *in vitro* также показывают, что ФП непосредственно подавляет непрерывную или избыточную активацию нейтрофилов, и позволяют предположить, что ФП играет роль ингибитора воспаления и участвует в модуляции повреждения соединительной ткани, происходящего с участием нейтрофилов [38]. Кроме того, ФП нормализует повышенный уровень тучных клеток в слизистых оболочках у ранее сенсibilизированных животных, снижает пролиферацию и усиливает апоптоз T-клеток, по крайней мере, частично за счет ингибирования фактора роста этих клеток — интерлейкина-2 [29]. У пациентов, страдающих бронхиальной астмой, ФП снижает эозинофилию, способствуя апоптозу эозинофилов [68], за счет угнетения производства цитокинов, таких как ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, и инактивации цитокиновых рецепторов, участвующих в созревании, рекрутинге и выживании эозинофилов [9, 18, 29]. Показано, что в присутствии интерлейкина-5 ФП (ЕС50 = 1,7 нмоль/л) вызывает дозозависимый апоптоз, являясь в 5 раз сильнее будесонида, и в 10 раз сильнее триамцинолона ацетонида и флунизолида [22].

Сосудосуживающее действие

При нанесении под окклюзионной повязкой на здоровую кожу человека сильные глюкокортикоиды вызывают побледнение кожи, что обусловлено сужением сосудов. В таком стандартном испытании известный диапазон доз глюкокортикоида наносится на кожу сгибательной стороны предплечья, побледнение кожи в результате сужения сосудов визуально сравнивают с лабораторным стандартом, например, флуоцинолона ацетонидом [44]. Затем интенсивность поблед-

нения определяют количественно для оценки наружной активности кортикостероидов. Дальнейшие исследования показали, что при заболеваниях кожи сосудосуживающее действие глюкокортикоидов тесно связано с их противовоспалительными эффектами [6].

В ходе исследования сосудосуживающего эффекта ФП в сравнении с наружными кортикостероидами, используемыми в лечении воспалительных заболеваний [51], было обнаружено, что ФП обладает в три раза более сильным эффектом, чем беклометазон-17,21-дипропионат и его активный метаболит беклометазон-17-монопропионат, и таким же эффектом, как мометазона фуруат, синтетический 16α-метилловый аналог беклометазона. Сила действия ФП в 10 раз превышает таковую у триамцинолона ацетонида, флунизолида и флуоцинолона ацетонида и находится между бетаметазон-17-валератом (более слабым средством) и клобетазол-17-пропионатом (более сильным средством) [18].

Профиль безопасности

Большинство топических кортикостероидов всасываются в количествах, которые могут вызвать как системные, так и местные нежелательные эффекты. Эти эффекты связаны, в основном, с влиянием на водно-электролитное равновесие, неогликогенез, а также с ингибированием по принципу отрицательной обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [15].

Возможность возникновения системных нежелательных эффектов

К основным системным побочным эффектам глюкокортикоидов относятся синдром Иценко — Кушинга, гипертензия, нарушение электролитного равновесия, сахарный диабет, псевдопервичный альдостеронизм, остеопороз и задержка роста. ФП хорошо переносится, обладая слабой способностью вызывать системные нежелательные эффекты. В сравнении с наружными кортикостероидами первого поколения, такими как бетаметазон, это соединение слабо влияет на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что отражает существенное преобладание местного (наружного) действия над действием системным благодаря высокой липофильности ФП [16, 39] и его быстрому метаболизму в печени до неактивного соединения 17β-карбоксовой кислоты [14, 55]. В клиническом испытании, посвященном изучению склонности к системному всасыванию, в одной группе наносили по 25 г крема, содержащего 0,05 % ФП, дважды в сутки под плотной повязкой в течение 5 дней, а в другой группе — 12,5 г крема, содержащего

0,05 % ФП, дважды в сутки без повязки в течение 21 дня. Даже после нанесения таких больших доз не было обнаружено признаков подавления секреции кортизола, что свидетельствует о слабой склонности ФП к всасыванию в системный кровоток [67]. Безопасность и переносимость 0,05 % крема ФП сравнивали с безопасностью и переносимостью 0,1 % крема гидрокортизон-17-бутирата в течение трех месяцев у 120 пациентов с умеренной или тяжелой формой экземы. После трех месяцев лечения ни одно из исследованных средств достоверно не повлияло на уровни кортизола в плазме крови пациентов. Из пациентов, у которых наблюдались изменения в уровнях кортизола в плазме, 56 % получали местно гидрокортизон-17-бутират и 27 % — ФП [30]. Несмотря на то, что атом фтора в положении 9а усиливает общую биологическую активность глюкокортикоидов, об одновременном повышении частоты нежелательных системных эффектов нет сообщений [45].

Возможность возникновения местных нежелательных эффектов

Топические стероиды, как правило, могут вызывать местные побочные эффекты, такие как атрофия кожи, стероидное акне и телеангиэктазии, зуд, жжение, периоральный дерматит, розовые угри, кортикоидные угри, аллергический контактный дерматит, гипертрихоз или гиперпигментация [34].

Атрофия кожи

Атрофия кожи как наиболее значимый местный побочный эффект проявляется в виде уплощения мальпигиевого и рогового слоев и эпидермальных гребней или выростов в толщу соединительной ткани дермы [35]. Уменьшение размера кератиноцитов и истончение рогового слоя, снижение количества меланина, перенесенного в кератиноциты, а также уменьшение синтеза коллагена особенно способствуют тому, что слои эпидермиса и дермы становятся тоньше, приводя к телеангиэктазиям, экхимозам и снижению прочностных характеристик кожи [33].

В ранее упомянутом клиническом испытании с участием пациентов, страдающих экземой, ни у одного из пациентов, которые получали ФП, не наблюдались значительные местные побочные эффекты, включая атрофию кожи [30]. Только у 8,5 % пациентов, принимавших лечение ФП, и у 11,7 % больных, которым был назначен гидрокортизон-17-бутират, наблюдались связанные с терапией нежелательные явления — фолликулит или образование пустул. В другом рандомизированном плацебоконтролируемом

исследовании с участием 40 здоровых добровольцев при помощи импульсного ультразвукового А-сканирования определяли степень атрофии кожи при нанесении 0,05 % крема ФП или крема плацебо один раз в день без повязки на вторую, четвертую, восьмую и двенадцатую недели. Применение ФП приводило к умеренному снижению толщины кожи на 3 % в сравнении с плацебо ($p = 0,62$) [11], в то время как при применении 0,1 % крема бетаметазона валерата и 0,1 % крема гидрокортизон-17-бутирата кожа становилась на 15–16 % тоньше, и на 13 % тоньше — при применении слабых кортикостероидов, таких как 1,0 % крем гидрокортизона, который наносили дважды в сутки [57]. Небольшое уменьшение толщины кожи, наблюдаемое при применении один раз в сутки 0,05 % крема ФП, указывает на минимальную способность ФП вызывать атрофию кожи, поскольку было установлено, что эффективность крема, нанесенного один и два раза в сутки, одинакова [59]. Клиническое испытание параметров безопасности в педиатрической практике с участием 51 ребенка (в возрасте от 3 мес до 5 лет) с распространенным умеренным и тяжелым псориазом или экземой показало, что активное применение даже больших количеств 0,05 % крема ФП приводило лишь к незначительному снижению толщины кожи (на 2 %) [17].

Дерматозы век/периорбитальный дерматоз и контактная аллергия

Местные побочные эффекты могут, в частности, наблюдаться после нанесения топических стероидов при лечении дерматозов век или периорбитальных дерматозов (например, себорейного дерматита, контактного дерматита, атопического дерматита, нейродермита и блефарита) как частая причина поражения конъюнктивального мешка, которое ведет к развитию глаукомы, внутриглазной гипертензии, катаракты и слепоты. М.Н. Тап и соавт. [58] оценили проникновение *in vitro* 0,005 % мази ФП в образцы нормальной кожи века с помощью модифицированных диффузионных камер и сделали вывод о том, что только небольшие количества препарата проникают в кожу века.

Топические кортикостероиды также часто являются причиной реакций истинной гиперчувствительности замедленного типа, приводящей к рассеянной или генерализованной экзематозной реакции [13]. Было обнаружено, что кортикостероиды являются седьмым по распространенности аллергеном после сульфата никеля, хлорида кобальта, канифоли, смеси ароматизирующих веществ, бальзамового дерева и калия бихрома-

та. При идентификации контактной аллергии на кортикостероиды возникает несколько проблем: клиническая картина часто является обманчивой, процедура аппликационной кожной пробы служит предметом дискуссий, и этот диагноз, вероятно, часто не рассматривают, поскольку врачи редко знают о возможности такого нежелательного эффекта [10]. Среди вариантов лечения глюкокортикоидами нефторированные представители вероятнее должны вызывать контактную аллергию, чем фторированные, так как они быстрее реагируют с аргинином, приводя, таким образом, к сенсибилизации [63]. Дальнейшие исследования указывают на низкий потенциал ФП в отношении провоцирования реакций гиперчувствительности и реакций перекрестной чувствительности к нефторированным стероидам, таким как тиксокортола пивалат или будесонид [64]. В исследовании с использованием аппликационной кожной пробы изучен аллергенный потенциал 0,05 % крема ФП как для пациентов с экземой, получавших лечение этим лекарственным средством, так и для лиц с известной контактной аллергией на другие кортикостероиды [19]. 118 из 206 пациентов с аллергией на кортикостероиды использовали ФП, а 155 — прошли испытания с широким рядом из 63 кортикостероидов, к которым относился и ФП. В результате только у 3,3 % (7 человек) была обнаружена явная (+ или ++) реакция на ФП. Следует отметить, что только 1 из 7 человек с аллергией на ФП действительно применял 0,05 % крем с флютиказоном, следовательно, большинство положительных реакций на ФП возникли в результате перекрестной чувствительности. Это наблюдение соответствует ранее описанному случаю, в котором аллергия на ФП определяется как перекрестная реакция пациента, чувствительного ко многим другим наружным кортикостероидам [61]. Поэтому, кроме «классических» выводов этого исследования — подтверждения высокой селективности и низкой степени системного всасывания, было сделано заключение, что ФП не приводит к распространенной кортикоидной сенсибилизации и может применяться для лечения пациентов, ранее сенсибилизированных к кортикостероидам.

Лечение атопического дерматита ФП

Взрослые

Топические кортикостероиды служат основой терапии при атопическом дерматите. В ранее упомянутом исследовании, где сравнивали 0,05 % крем ФП с 0,1 % кремом гидрокортизон-17-бутирата, ФП продемонстрировал хорошую

переносимость и эффективность при умеренной или тяжелой форме экземы [30]. Аналогично 0,005 % мазь оказалась более эффективна, чем ее основа [36], и равносильна сильнодействующему лекарственному средству — 0,05 % мази бетаметазон-17,21-дипропионата [8] в лечении слабой и умеренной форм экземы. После нанесения два раза в сутки в течение 4 нед подряд не наблюдались достоверные различия ни в общей оценке врачом состояния и тяжести симптомов экземы, ни в оценке пациентами эффективности лечения.

Однако многие врачи неохотно назначают сильнодействующие топические кортикостероиды для длительной терапии при атопическом дерматите на лице и в зонах опрелости, так как на этих участках возможна более выраженная резорбция кортикостероидов вследствие тонкости кожи и эффекта соприкосновения отдельных участков. Есть сообщения о том, что нанесение 0,005 % мази ФП *in vitro* на хирургически иссеченную кожу века приводило к низкому риску кожных побочных эффектов, что позволило сделать вывод о возможности нанесения ФП на участки кожи лица и в зоны опрелости [58]. М.Н. Тап и соавт. [56] провели долгосрочное открытое исследование с участием 21 взрослого больного атопическим дерматитом, которые получали местно 0,005 % мазь ФП дважды в сутки в течение первых двух недель, а затем раз в сутки в течение двух дней подряд каждую неделю на протяжении еще восьми недель. В результате 95 % пациентов с поражениями кожи лица и зон опрелости ощутили эффект лечения в течение первых двух недель. Кроме того, стабильное состояние сохранялось у большинства больных 71 день, наблюдалась высокая частота ремиссии и не развивались нежелательные эффекты, например, атрофия кожи и телеангиэктазии [56]. Несмотря на то, что в этом клиническом исследовании не оценивали периорбитальные поражения или поражения века, можно сделать вывод, что 0,005 % мазь ФП является безопасным и эффективным средством для лечения атопического дерматита на лице и в зонах опрелости при снижении частоты нанесения мази от двух раз в сутки до долгосрочного использования один раз в сутки в течение двух дней подряд в неделю на протяжении восьми недель.

Следует отметить, что другая исследовательская группа наблюдала действие 1 % крема пимекролимуса, нестероидного ингибитора воспалительных цитокинов, который может быть так же эффективен, как кортикостероиды, и более безопасен в случаях длительного лечения атопического дерматита, при этом уменьшается или исключается потребность в терапии кортикосте-

роидами [43]. Однако эти результаты не указывают на ограничение использования стероидов при применении пимекролимуса, как отмечалось, поскольку это исследование не ссылается на общепринятые стандарты лечения, и кортикостероид использовали только в редких случаях тяжелого зуда, образования корочек, значительных эксфолиаций и выраженной эритемы. После применения наружного кортикостероида пациенты должны были получать лечение пимекролимусом или основой крема в зависимости от группы исследования. Более благоприятные результаты отмечены в группе лечившихся пимекролимусом и использовавших активное вещество на одну неделю дольше, чем группа плацебо. Кроме того, в этом исследовании в контрольной группе применяли основу крема, отдельно вопросов обработки таких чувствительных участков, как лицо и зоны опрелости, не рассматривали, а в случае воспалительной гиперемии назначали 0,25 % крем с предникарбатом. Таким образом, вопрос сравнения ФП с пимекролимусом при длительном лечении атопического дерматита на лице и зонах опрелости требует дальнейшего изучения.

Дети

Атопический дерматит — наиболее распространенное дерматологическое заболевание у детей в Европе, США и Японии. «Золотым стандартом» терапии являются слабые или умеренной силы действия топические глюкокортикостероиды, такие как гидрокортизон и клобетазона бутират, с одновременным использованием эмоллиентов. Такой подход позволяет использовать меньшую дозу стероида, не снижая при этом его противовоспалительной эффективности [3, 41]. В observationalном исследовании сравнивали 0,05 % крем ФП (один раз в день) с 0,05 % кремом клобетазона бутирата (два раза в день) в группе из 21 ребенка в возрасте 3–8 лет со среднетяжелым атопическим дерматитом. Установлено, что оба режима лечения являются безопасными, и 0,05 % крем с ФП не менее эффективен, чем 0,05 % крем с клобетазона бутиратом [50].

Эффективным методом лечения детей, страдающих атопическим дерматитом, служит методика влажного укутывания с использованием трубчатой повязки из сетчатой хлопчатобумажной ткани, пропитанной кортикостероидами местного действия [4]. В сравнительном клиническом исследовании оценивали эффективность влажного укутывания с использованием 0,005 % мази ФП и 0,1 % мази мометазона фууроата при резистентном атопическом дерматите у 27 детей [47]. Препараты наносили один раз в сутки в те-

чение 4 нед без влажного укутывания или в течение 2 нед без влажного укутывания с последующим двухнедельным нанесением под влажной повязкой. Интересно отметить, что максимальное клиническое улучшение наблюдалось через 2 нед у пациентов, которых лечили только путем открытого нанесения мази, в то время как у больных, которым продолжили лечение с влажным укутыванием, положительная динамика сохранялась в течение всего исследования, и состояние таких пациентов к концу исследования оказалось достоверно менее тяжелым [47]. Небольшой процент выбывших из исследования (5,5 %) свидетельствует о том, что влажное укутывание хорошо переносится. Таким образом, обе мази (0,005 % ФП и мометазона фууроат) оказались эффективными средствами лечения больных атопическим дерматитом с влажным укутыванием в качестве периодической и краткосрочной меры, являющейся полезной для дальнейшего улучшения состояния заболевания кожи. Поскольку методика влажного укутывания представляет собой использование окклюзионной увлажняющей повязки для детей с воспаленной кожей и нарушенной барьерной функцией, может возрасти всасывание кортикостероида через кожу и проявиться его системная активность. Чтобы уменьшить количество используемого наружного кортикостероида, A. Wolkerstorfer и соавт. [65] оценивали эффективность и безопасность нескольких разведений 0,05 % крема ФП (5; 10; 25 и 50 % разведений) в течение 2 нед. Следует отметить, что достоверное клиническое улучшение у детей с атопическим дерматитом наблюдалось независимо от процента разведения крема ФП, при нанесении крема под влажную повязку преимущественно в течение первой недели лечения. Учитывая, что после второй недели терапии дополнительно наблюдалось только незначительное улучшение, авторы сделали вывод о том, что одной недели лечения пятипроцентным разведением при влажном укутывании может быть достаточно для достижения выраженного клинического эффекта у детей с тяжелым атопическим дерматитом.

Поддерживающая терапия у взрослых и детей

Атопический дерматит — это хроническое рецидивирующее заболевание, требующее длительного лечения, поскольку у многих пациентов бывают повторные обострения [52]. Неотложное лечение вспышек АД путем назначения дважды в сутки топических кортикостероидов средней силы действия до спада воспаления рекомендуют многие дерматологи в качестве терапии первой линии для контроля рецидивов АД, уменьшения пе-

риода использования стероидов и риска развития местных или системных побочных эффектов [52]. В нескольких опубликованных недавно исследованиях изучен подход к длительному лечению атопического дерматита ФП. Результаты одного из них показали, что после стабилизации острой вспышки АД с помощью 0,005 % мази ФП ремиссию можно поддерживать путем ежедневного использования ванночек с эмульсентами, а также нанесения ФП дважды в неделю на участки кожи, наиболее склонные к рецидиву заболевания [60]. Используя такой подход, удалось снизить риск рецидива в 2–3 раза, а безрецидивный период увеличить до 16 нед и более, в то время как период до наступления рецидива у пациентов, получавших периодически основу мази и эмульсенты, составил всего 4 нед [60]. В большом исследовании, проведенном в нескольких медицинских центрах с участием как взрослых (44 %), так и детей (66 %) (в возрасте от 3 мес до 65 лет) со среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, было отмечено значительное клиническое улучшение при интермиттирующем режиме назначения 0,05 % крема ФП в комбинации с эмульсентами [23]. Это позволило снизить риск рецидива в семь раз у взрослых и в восемь раз у детей. Кроме того, безрецидивный период при периодическом использовании ФП и эмульсентов превысил 20 нед, в то время как средняя продолжительность безрецидивного периода у пациентов, применявших основу крема и эмульсенты, составила всего 4–5 недель.

На данный момент нет достоверного объяснения тому факту, что крем действует эффективнее по сравнению с имеющей окклюзионные свойства мазью, сила действия которой при анализе сосудосуживающего действия оказалась такой же, несмотря на разные концентрации активного вещества в лекарственных формах [51]. В связи с этим за приведенными выше двумя клиническими исследованиями последовало аналогичное крупномасштабное исследование с участием только взрослых пациентов (12–65 лет), в котором была изучена эффективность и безопасность как 0,05 % крема, так и 0,005 % мази ФП, применяемых по одинаковой схеме [2]. После стабилизации вспышки атопического дерматита регулярное, дважды в неделю, добавление ФП к поддерживающей терапии эмульсентами достоверно снизило риск рецидива у больных среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом. Однако 0,05 % крем ФП оказался более эффективным, чем 0,005 % мазь ФП: риск рецидива уменьшился в шесть и два раза соответственно [2]. Авторы сделали вывод о том, что сила действия наружного кортикостероида, определяемая путем

анализа сосудосуживающего эффекта или эффекта побледнения кожи в качестве показателя трансдермального всасывания вещества, может не полностью отражать эффективность такого препарата в поддерживающей терапии пролежневых и активных очагов при атопическом дерматите. Кроме того, с косметической точки зрения мази являются жирными, и пациенты могут чувствовать себя менее комфортно, что может повлиять на комплаенс. Необходимо проведение дальнейших исследований для полного выяснения различия между этими двумя лекарственными формами.

Большинство опубликованных данных об эффективности ФП в поддерживающей терапии при атопическом дерматите касаются лечения взрослых. Поэтому в исследованиях последних лет сравнивали эффективность 0,05 % крема ФП, слабого 1 % крема гидрокортизона и средней силы действия 0,1 % крема гидрокортизон-17-бутирата в краткосрочной и поддерживающей терапии атопического дерматита у детей в возрасте 2–14 лет [32]. Соответствующий крем наносили дважды в сутки в течение 2–4 нед до стабилизации процесса, а затем лечение сводилось к необходимой периодической (до 2 раз/сут) обработке пораженных участков при первых признаках рецидива в течение 12 нед. Пациентам также было разрешено использовать эмульсенты по потребности. Показатели общего состояния, степени тяжести атопического дерматита, данные дневников пациентов на этапе поддерживающей терапии показали, что применение крема ФП два раза в сутки достоверно более эффективно при краткосрочной и длительной терапии среднетяжелого или тяжелого атопического дерматита, чем крем гидрокортизона или гидрокортизон-17-бутирата. Различия в результатах лечения 0,05 % кремом ФП и 0,1 % кремом гидрокортизон-17-бутирата отличались от данных, полученных ранее L. Juhlin [30], который сообщил об отсутствии отличий в эффективности этих средств. Последние наблюдения были проведены только у детей и показали, что ФП обеспечивает большие эффективность терапии и контроль заболевания при том же уровне переносимости в сравнении с 1 % кремом гидрокортизона.

Лечение псориаза флотиказона пропионатом

В нескольких исследованиях сравнивали эффективность ФП и других средств для лечения псориаза — хронического иммунозависимого заболевания кожи с генетической предрасположенностью, которое характеризуется аномальной пролиферацией и дифференциацией эпидермальных кератиноцитов, а также воспалитель-

ной инфльтрацией кожи. В работе J. Callen [5] обсуждаются два двойных слепых рандомизированных 4-недельных исследования в параллельных группах, где сравнивали 0,05 % крем ФП и 0,1 % крем бетаметазона валерата, который является топическим кортикостероидом умеренной силы действия, в лечении больных псориазом среднетяжелой или тяжелой степени. Статистически достоверных различий в эффективности обоих средств не обнаружено. В последующем 4-недельном исследовании с участием 125 пациентов со среднетяжелым или тяжелым псориазом 0,05 % крем ФП оказался более эффективным, чем 0,1 % крем гидрокортизон-17-бутирата через 3 нед и в конце исследования. К моменту окончания лечения (после 4 нед терапии) у 79 % пациентов, получавших 0,05 % крем ФП, очищение кожи было оценено как отличное или хорошее в сравнении с 68 % больных, получавших 0,1 % крем гидрокортизон-17-бутирата [27].

E.G. Nünberger [46] описывает клиническое исследование, в котором сравнивали режим назначения 0,005 % мази ФП дважды в сутки с аналогичным режимом назначения 0,1 % мази гидрокортизон-17-бутирата у 115 пациентов со среднетяжелым или тяжелым псориазом. В большинстве случаев дерматоз был диагностирован давно, и средняя площадь поражения составляла 17 % поверхности тела. Для этой трудно поддающейся лечению группы пациентов мазь ФП оказалась более эффективным средством, чем мазь гидрокортизон-17-бутирата. ФП быстрее начал действовать, значительно уменьшал явления шелушения и утолщения псориазных бляшек уже через 1 нед лечения и ослаблял эритему через 2 нед терапии. Отличное или хорошее очищение кожи в конце исследования определены у 72 % пациентов, получавших мазь ФП, в сравнении с 68 % больными, которым была назначена мазь гидрокортизон-17-бутирата. Сравнение эффективности 0,005 % мази ФП и 0,05 % мази сильного кортикостероида бетаметазон-17,21-дипропионата не показало статистически значимых отличий, в то время как оба средства были хорошо переносимыми [53]. Использование ФП связано с низким риском побочных эффектов на чувствительных участках лица и в зонах опрелости [37]. 0,005 % мазь ФП наносили дважды в сутки в течение 2 нед при краткосрочной терапии с последующей длительной поддерживающей терапией в течение 8 нед сниженной дозой до одного нанесения в сутки два дня подряд каждую неделю. У большинства пациентов улучшение сохранялось в течение 71 дня исследования, и ни у одного больного не наблюдалось клинических признаков атрофии кожи

или телеангиэктазий. Частота рецидивов на коже лица и в зонах опрелости была значительно ниже, чем на других участках [37].

Описанные результаты имеют большое практическое значение, поскольку применение ФП сопряжено с меньшим риском местных или системных побочных эффектов при лечении стероидчувствительных дерматозов, в частности, такого тяжелого рецидивирующего заболевания, как псориаз.

Лечение витилиго флотиказона пропионатом

Витилиго — это приобретенное заболевание кожи, вызванное исчезновением пигментных клеток из эпидермиса. Гистологические исследования демонстрируют полное отсутствие меланоцитов в пораженных участках. Несмотря на то что нет универсального эффективного и безопасного средства лечения этой болезни, хорошо известны многие варианты терапии, такие как фото-(химио)-терапия, методы аутотрансплантации, лечение депигментации и применение кортикостероидов [40]. Предполагается, что кортикостероиды подавляют воспалительные и аутоиммунные процессы в очагах активно прогрессирующих поражений, позволяя меланоцитам таким образом восстанавливать свою популяцию либо спонтанно, либо под действием УФ-облучения [40].

Новейшие стратегии включают длительную комбинированную терапию наружным ФП в сочетании с облучением длинноволновым УФ-светом (320–400 нм, А-УФ-излучение). Нанесение 0,05 % крема ФП раз в сутки в сочетании с облучением А-УФ-лучами (10 Дж/см²) дважды в неделю оказывает синергичное действие на восстановление пигментации локализованных поражений витилиго [62]. Комбинированная терапия способствовала лучшей репигментации, чем каждый из компонентов в отдельности. Перифолликулярная и краевая репигментация может наблюдаться на обрабатываемой коже уже через 6 нед терапии. После 9 мес лечения клинические и гистологические исследования не выявили признаков истончения кожи или телеангиэктазий ни у взрослых пациентов, ни у детей, и показали, что ФП является хорошо переносимым кортикостероидом, обладающим высокой противовоспалительной эффективностью при длительном лечении витилиго.

Заключение

Описаны многочисленные режимы клинического использования топического кортикостероида — ФП — в лечении больных атопическим дерматитом, псориазом и витилиго, которые свидетельствуют о центральной роли этого лекарственного

средства в дерматологической практике. Кроме того, появляются новые показания для применения ФП в связи с его положительным влиянием на барьерную функцию кожи, нарушенную в связи с контактным аллергическим дерматитом [20, 21]. Количество клинических исследований ФП с каждым годом увеличивается, и их результаты дают возможность говорить о возросшем терапевтическом потенциале этого лекарственного средства благодаря его эффективности и переносимости, связанной с повышенным сродством к рецепторам ГК и улучшенной фармакокинетикой.

Сравнительные исследования указывают на то, что ФП сочетает свойства сильного противовоспалительного средства с низкой вероятностью развития нежелательных системных и местных побочных эффектов: активность топического ФП, о которой судят по сосудосуживающему эффекту, является одной из самых высоких [51], в то время как способность уменьшать толщину кожи, аллергенный потенциал и сила подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечни-

ковой системы оказались исключительно слабыми. Эти параметры, в соответствии с инструкциями Немецкого дерматологического общества (Deutsche Dermatologische Gesellschaft), позволяют рассчитать терапевтический индекс как полезный показатель качества для сравнения наиболее часто назначаемых топических кортикостероидов в Германии [12].

Значение терапевтического индекса для ФП является самым высоким в настоящее время, но следует заметить, что это не указывает на отличие от других топических глюкокортикоидов с повышенным соотношением пользы к риску (предникарбат, метилпреднизолон ацепонат и мометазон фууроат), ФП остается одним из немногих лекарственных средств, которые можно назвать препаратами выбора когда речь заходит об использовании на особо чувствительных участках, а также в поддерживающей терапии подверженных к рецидивам хронических воспалительных заболеваний кожи, таких как атопический дерматит и псориаз.

Статья опубликована при поддержке
ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

СТУТ/10/UA/01.03.2010/3226

Список литературы

1. Atsuta J., Plitt J., Bochner B.S., Schleimer R.P. Inhibition of VCAM-1 expression in human bronchial epithelial cells by glucocorticoids // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1999.— Vol. 20.— P. 643–650.
2. 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.
3. 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.
4. Bridgman A. The use of wet-wrap dressings for eczema // *Paediatr Nurs.*— 1995.— Vol. 7.— P. 24–27.
5. 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.
6. Cornell R.C., Stoughton R.B. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis // *Arch Dermatol.*— 1985.— Vol. 121.— P. 63–67.
7. De Bosscher K., Van den Berghe W., Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: Molecular mechanisms for gene repression // *Endocr. Rev.*— 2003.— Vol. 24.— P. 488–522.
8. 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.
9. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E. et al. In vitro effects of fluticasone propionate on IL-13 production by mitogen-stimulated lymphocytes // *Mediators Inflamm.*— 2002.— Vol. 11.— P. 187–190.
10. Dooms-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.
11. 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.
12. Elsner P., Kerscher M., Korting H.C. et al. Topische dermatotherapie mit glukokortikoiden — *Therapeutischer Index* // AWMF online 2003.— www.awmf-leitlinien.de: AWMF-Reg.— Nr. 013/034.1.
13. English J.S. Corticosteroid-induced contact dermatitis: A pragmatic approach // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2000.— Vol. 25.— P. 261–264.
14. Falcoz C., Oliver R., McDowall J.E. et al. Bioavailability of orally administered micronised fluticasone propionate // *Clin. Pharmacokinet.*— 2000.— Vol. 39.— P. 9–15.
15. Fisher D.A. Adverse effects of topical corticosteroid use // *West. J. Med.*— 1995.— Vol. 162.— P. 476.
16. Fowler P.D., Gazis A.G., Page S.R., Jones N.S. A randomized double-blind study to compare the effects of nasal fluticasone and betamethasone on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis // *Clin. Otolaryngol.*— 2002.— Vol. 27.— P. 489–493.
17. 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.
18. Gangemi S., Ruello A., Arena A. et al. In vitro effect of fluticasone propionate on interleukin 8 production by monocytes obtained from patients affected by moderate-severe allergic asthma // *Pharmacology.*— 2002.— Vol. 66.— P. 57–60.

19. Goossens A., Huygens S., Matura M., Degreef H. Fluticasone propionate: A rare contact sensitizer // *Eur. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 11.— P. 29–34.
20. 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.
21. 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.
22. Hagan J.B., Kita H., Gleich G.J. Inhibition of interleukin-5 mediated eosinophil viability by fluticasone 17-propionate: Comparison with other glucocorticoids // *Clin. Exp. Allergy.*— 1998.— Vol. 28.— P. 999–1006.
23. 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.
24. Harding S.M. The human pharmacology of fluticasone propionate // *Respir Med.*— 1990.— Vol. 84.— P. 25–29.
25. Hogger P., Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor // *Steroids.*— 1994.— Vol. 59.— P. 597–602.
26. 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.
27. 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.
28. Johnson M. Anti-inflammatory properties of fluticasone propionate // *Int. Arch. Allergy Immunol.*— 1995.— Vol. 107.— P. 439–440.
29. Johnson M. The anti-inflammatory profile of fluticasone propionate // *Allergy.*— 1995.— Vol. 50.— P. 11–14.
30. 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.
31. Katz H.I. Topical corticosteroids // *Dermatol Clin.*— 1995.— Vol. 13.— P. 805–815.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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 Korting H.C., Maibach H.I.— Basel: Karger, 1993.— P. 114–121.
36. Lebwohl M. Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, in the treatment of eczema // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 62–68.
37. 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.
38. Llewellyn-Jones C.G., Hill S.L., Stockley R.A. Effect of fluticasone propionate on neutrophil chemotaxis, superoxide generation, and extracellular proteolytic activity in vitro // *Thorax.*— 1994.— Vol. 49.— P. 207–212.
39. Li J.T., Goldstein M.E., 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.
40. Liu X.Q., Shao C.G., Jin P.Y. et al. Treatment of localized vitiligo with ulobetasol cream // *Int. J. Dermatol.*— 1990.— Vol. 29.— P. 295–297.
41. Lucky A.W., Leach A.D., Laskarzewski P., Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children // *Pediatr. Dermatol.*— 1997.— Vol. 14.— P. 321–324.
42. Makarov S.S. NF-kappa B as a therapeutic target in chronic inflammation: Recent advances // *Mol. Med. Today.*— 2000.— Vol. 6.— P. 441–448.
43. Meurer M., Folster-Holst R., Wozel G. et al., CASM-DE-01 Study Group. Pimecrolimus cream in the longterm management of atopic dermatitis in adults: a six-month study // *Dermatology.*— 2002.— Vol. 205.— P. 271–277.
44. McKenzie A.W., Stoughton R.B. Method for comparing percutaneous absorption of steroids // *Arch. Dermatol.*— 1962.— Vol. 86.— P. 608–610.
45. McLean H.M., Khalil M.A., Heiman A.S., Lee H.J. Novel fluorinated anti-inflammatory steroid with reduced side effects: Methyl-9-alpha-fluoroprednisolone-16-carboxylate // *J. Pharm. Sci.*— 1994.— Vol. 83.— P. 476–480.
46. 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.
47. 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.
48. Phillipps G.H. Structure-activity relationships of topically active steroids: The selection of fluticasone propionate // *Respir. Med.*— 1990.— Vol. 84.— P. 19–23.
49. 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.
50. 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.
51. Preclinical data on file, GlaxoSmithKline GmbH & Co KG.— Munich, Germany.
52. Przybilla B., Eberlein-Konig B., Rueff F. Practical management of atopic eczema // *Lancet.*— 1994.— Vol. 343.— P. 1342–1346.
53. 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.
54. 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.
55. Szefer S.J. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2001.— Vol. 108.— P. 26–31.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Tharp M.D. A comparison of twice-daily and once-daily administration of fluticasone propionate cream, 0.05 %, in the treatment of eczema // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 19–26.
60. Van Der Meer J.B., Glazenburg E.J., Mulder P.G. et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate // *Br. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 140.— P. 1114–1121.
61. Venning V.A. Fluticasone propionate sensitivity in a patient with contact allergy to multiple corticosteroids // *Contact Dermatitis.*— 1995.— Vol. 33.— P. 48–49.

62. Westerhof W., Nieuweboer-Krobotova L., Mulder P.G., Glazenburg E.J. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo // *Arch. Dermatol.*— 1999.— Vol. 135.— P. 1061–1066.
63. 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.
64. 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.
65. Wolkerstorfer A., Visser R.L., De Waard van der Spek F.B. et al. Efficacy and safety of wet-wrap dressings in children with severe atopic dermatitis: Influence of corticosteroid dilution // *Br. J. Dermatol.*— 2000.— Vol. 143.— P. 999–1004.
66. 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.
67. Young M.M.R., Sohail S., Harding S.M. A comparison of the systemic absorption of fluticasone propionate and beta-methasone valerate after topical application of cream formulations // *Br. J. Dermatol.*— 1994.— Vol. 131.— P. 35–36.
68. Zhang X., Moilanen E., Kankaanranta H. Enhancement of human eosinophil apoptosis by fluticasone propionate, budesonide, and beclomethasone // *Eur. J. Pharmacol.*— 2000.— Vol. 406.— P. 325–332.

О.Ю. Туркевич, О.О. Сизон

Флютіказону пропіонат: ефективний і безпечний стероїд для місцевого лікування дерматозів

Флютіказону пропіонат — перший топічний кортикостероїд групи карботіоатів випускається у вигляді 0,05 % крему і 0,005 % мазі для короткочасного і підтримувального лікування пацієнтів з atopічним дерматитом, псоріазом і вітиліго. Після застосування флютіказону пропіонату спостерігається якісніше очищення шкіри, навіть на тих її ділянках, що складно піддаються лікуванню, зокрема обличчя, повіки і зони поприлості. Флютіказону пропіонат зарекомендував себе як безпечний і ефективний засіб навіть у лікуванні дітей з atopічним дерматитом.

A.Yu. Tyrevish, O.O. Syzon

Fluticasone propionate: effective and safe steroid for the topical treatment of dermatoses

Fluticasone propionate is the first topical corticosteroid of the carbonate group that is produced as 0.05 % cream and 0.005 % ointment for the short-term and prophylactic treatment of patients with atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo. After the fluticasone propionate using skin clear even in those areas that has resistance to the treatment, such as face, eyelids, intertriginous zones etc. Fluticasone propionate showed itself as safety and effective medicine even in the treatment of atopic children.