

Опыт применения флутиказона пропионата (Кутивейт™) в терапии псориаза, экземы и атопического дерматита

Т.А. БЕЛОУСОВА,
М.В. ГОРЯЧКИНА

Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Дерматологическая патология не влияет на продолжительность жизни, однако оказывает существенное негативное влияние на ее качество. В настоящее время терапия хронических дерматозов (псориаз, атопический дерматит, экзема) остается одной из самых актуальных проблем в дерматологии. Ключевую роль в патогенезе данного дерматоза играют аутоиммунные реакции к коллагену, возникающие вследствие высокого уровня антигенной коллагеновой стимуляции.

Во всем мире **псориазом** страдают приблизительно от 3% до 5% населения. Это хроническое, трудно поддающееся лечению заболевание генетического происхождения, сопровождающееся зудом и выраженным воспалением кожи. Оно характеризуется четко ограниченными шелушащимися папулами и бляшками, протекает с периодами ремиссий и обострений. Псориаз обычно начинается у подростков и молодых людей возрасте 16-22 лет, реже дебютирует у пожилых (в 57-60 лет). Хотя псориаз обычно не опасен для жизни, он может вызвать тяжелую инвалидизацию и требует больших социальных и экономических затрат.

Экзема так же характеризуется длительным упорным течением с частыми рецидивами. Заболеваемость экземой в популяции в разных странах колеблется от 2 до 10%. Наибольший процент больных этим дерматозом отмечается у людей среднего и пожилого возраста. В

период обострения отмечается появление зудящих очагов отечной, гиперемированной кожи, в ряде случаев с образованием пузырьков и мокнущия. В межрецидивный период сохраняются признаки хронического воспаления кожи в виде инфильтрации, лихенизации, шелушения и трещин. Причины экземы самые разнообразные: воздействие профессиональных, бытовых аллергенов и раздражителей, наличие очагов хронической бактериальной или микотической инфекции, заболевания внутренних органов и нервной системы.

Атопический дерматит (АД), как и псориаз, имеет генетическую природу, дебютирует в раннем детстве и часто ассоциируется с астмой или аллергическим ринитом. АД – хроническое рецидивирующее заболевание, требующее длительного врачебного контроля. Проведенные исследования показывают, что проявления этого дерматоза обнаруживаются у 2-20% в популяции, и заболеваемость АД в мире продолжает расти. Дети особенно подвержены заболеванию атопическим дерматитом: от 5 до 15% заболевают в возрасте до 7 лет; однако в 90% случаев наблюдаются полная или неполная ремиссия во взрослом состоянии. (1)

Наружные глюкокортикостероиды (НГКС), несмотря на свой более чем полувекковой период использования, и по сей день остаются самыми востребованными, базовыми препаратами для лечения псориаза, экземы и АД. Уникальность этих лекарств обусловлена их активным

противовоспалительным, противоаллергическим, иммуносупрессивным и антипролиферативным действием, то есть непосредственным воздействием на основные патогенетические механизмы, лежащие в основе этих дерматозов.

Модификация природной молекулы гидрокортизона путем введения атомов фтора или хлора (галогенов) и ее этерификация значительно повысила активность НГКС. Синтезированные препараты образовали классы средних, сильных и очень сильных ГКС. Согласно Европейской классификации, современные кортикостероиды для местного применения по эффективности разделяются на 4 класса: слабые, умеренные, сильные и очень сильные. Появление в клинической практике высокоактивных топических стероидов, казалось бы, решило огромное количество проблем, связанных с лечением большинства дерматозов. Однако повышение терапевтической силы наружных стероидов, особенно при их нерациональном применении, увеличивало количество побочных явлений. При их использовании часто стали наблюдаться выраженные местные побочные эффекты: атрофия кожи, телеангиэктазии, активация локальной инфекции (микробной, грибковой, вирусной), развитие розацеаподобного дерматита, стероидных угрей, гипертрихоз, а также реактивный дерматит, обусловленный так называемым синдромом отмены. А если учесть, что при хронических дерматозах, таких как

псориаз, экзема, атопический дерматит, НГКС применяются длительно, стало очевидным, что использование данных средств чревато неизбежным развитием указанных нежелательных явлений (2).

Долго существовала точка зрения, что невозможно отделить побочные и положительные эффекты кортикостероидов, т.е. создать высокоэффективный НГКС, лишенный нежелательных действий на организм. Новые данные о молекулярных механизмах рецептор-опосредуемых эффектов стероидных гормонов и особенностях фармакокинетики, полученные в последнее десятилетие, привели к созданию НГКС – *флутиказона пропионата (ФП)* со значительно сниженным риском развития побочных действий при сохранении высокой эффективности (3).

Флутиказона пропионат является синтетическим фтормиртированным андростаном 17-β-карботиоатом и классифицируется как НГКС сильной активности. Его химическая формула содержит два атома фтора в 6 и 9 положении и дополнена α-метил группой в 16 положении. Двойная эстерификация в положении 17 пропионовой группой и 20 фторированным тиоэфиром, названным карботианом, свободная углерод-21-гидроксильная группа, значительно увеличили липофильность молекулы ГКС, что обеспечило активное накопление и длительное сохранение препарата в коже. Липофильность кортикостероидов, содержащих свободную углерод-21-гидроксильную группу, коррелирует со сродством к глюкокортикоидному рецептору. Повышение интенсивности связывания ГКС с глюкокортикоидными рецепторами и увеличение времени полужизни комплекса НГКС с глюкокортикоидным рецептором приводит к увеличению противовоспалительной активности (4).

Работы по исследованию кинетики связывания и использование конкурентных тестов показали, что ФП связывается с глюкокортикоидными рецепторами быстрее (высокая

константа скорости связывания), чем некоторые другие ГКС. Более того, образующийся в результате комплекс флутиказона пропионат-рецептор диссоциирует медленнее (низкая константа скорости диссоциации) и, следовательно, обладает более длительным периодом полужизни, чем другие комплексы кортикостероид-рецептор (10,5 ч по сравнению с 0,5-9 ч).

ФП показал более высокое сродство к глюкокортикоидным рецепторам, чем другие 32 кортикостероида в репрезентативном исследовании, в котором применяли конкурентные тесты с использованием ткани легких. Кроме того, ФП обладает относительно высокой селективностью по отношению к глюкокортикоидным рецепторам и низкой активностью (или вообще неактивен) по отношению к глюкокортикоидным рецепторам андрогена, эстрогена, прогестерона или минералокортикоидов. Первичный метаболит ФП обладает очень низким (или вообще не обладает) сродством к глюкокортикоидному рецептору (5).

Известно, что вазоконстрикторное действие наружных ГКС тесно соотносится с их противовоспалительным эффектом. При изучении сосудосуживающего действия ФП в сравнении с другими топическими стероидами оказалось, что он в 10 раз превосходит по активности триамцинолон ацетонид и флуоцинолон ацетонид, а также в 3 раза более активен, чем беклометазон-17-дипропионат. В исследованиях, проведенных у пациентов и здоровых добровольцев, препарат показал низкую способность вызывать подавление системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН). Это объясняется высоким сродством ФП к глюкокортикоидным рецепторам, высокой липофильностью, а также тем, что то небольшое количество препарата, которое абсорбируется через кожу, быстро и почти полностью метаболизируется до неактивных производных карбоновой кислоты (т.е. препарат обладает низкой системной биодоступностью) (6).

Как показали проведенные исследования, ФП обладает незначительным атрофогенным действием на кожу. У 40 здоровых добровольцев оценка с помощью А-метода ультразвукового сканирования показала, что 0,05% крем флутиказона пропионата вызвал лишь небольшое, около 3%, истончение кожи по сравнению с исходным уровнем. Этот эффект не зависел от продолжительности лечения (2, 4, 6 или 8 недель) и был обратимым: в течение 2-4 недель после прекращения лечения. Небольшое истончение кожи, обнаруженное при использовании флутиказона пропионата, дает ему преимущество по сравнению с аналогичными по силе активности кортикостероидами, такими как гидрокортизона бутират, бетаметазона валерат, клобетазола пропионат и клобетазола бутират. На этом основании Британский Национальный Форум (British National Formulary – BNF) классифицирует флутиказона пропионат как «высоко активный» ГКС с улучшенным профилем переносимости, что соответствует критериям так называемого мягкого стероида (7).

Выбор основы, в которой кортикостероид доставляется по месту назначения, является важным моментом, так как основа влияет на клиническую активность (путем контроля высвобождения и абсорбции) кортикостероида. Основа, которая используется для изготовления крема ФП, обладает преимуществами по сравнению с основами других кортикостероидов. При слепом лабораторном анализе внешний вид, косметическая привлекательность и физико-химические свойства крема ФП были оценены выше по сравнению с кремами бетаметазона валерата, флуоцинонида, триамцинолона ацетонида и мометазона фууроата. Эластичность (твердость), липкость, наличие крупинок, цвет, запах, гомогенность (разделение на фазы), pH и потеря веса в результате хранения оценивались субъективно и объективно (последние 3 параметра). ФП получил самые высокие баллы из возможных по

каждому из оцениваемых параметров (8).

Как и в случае всех других ГКС, чем меньше количество препарата наносится на кожу пациента во время курса лечения, тем ниже риск развития побочных эффектов. Как показали проведенные исследования, применение ФП 1 раз в день также эффективно, как его применение 2 раза в день, что создает преимущества для пациентов с дерматозами, требующих длительного курса лечения. Нанесение препарата 1 раз в день удобнее и дешевле, чем режимы, требующие применения лекарства несколько раз в день. Одноразовый режим имеет дополнительные преимущества, так как улучшается комплаенс пациентов (т.е. приверженность пациентов к тому или иному препарату или терапии) и уменьшается риск развития побочных эффектов. Следовательно, такой режим более предпочтителен для пациентов, которым требуется длительная поддерживающая терапия (9).

В ряде зарубежных исследований была продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность ФП при лечении больных с псориазом. F.G. Nurnberger провел рандомизированное двойное слепое, многоцентровое, сравнительное исследование эффективности 0,005% мази ФП и 0,1% мази гидрокортизона бутирата (ГБ), назначаемых дважды в день у 115 мужчин и женщин со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза. Большинство пациентов имели длительный анамнез заболевания, псориазические высыпания поражали в среднем 17% поверхности кожи. У этой торпидной к лечению группе больных псориазом ФП в зоне воспаления оказывал более быстрое начало действия по сравнению с 0,1% мазью ГБ. После 1-й недели терапии активно регрессировало шелушение и инфильтрация псориазических бляшек, эритема исчезала в конце второй недели лечения. Полный регресс высыпаний, значительное улучшение и улучшение было достигнуто у 72% пациентов в группе,

применявшей 0,005% мазь ФП, по сравнению и 68% пациентами, использовавшими 0,1% мазь ГБ, что демонстрировало более высокую терапевтическую эффективность 0,005% мази ФП (10).

Сравнение эффективности 0,005% мази ФП с сильным ГКС бетаметазоном-17, 21-дипропионатом в виде 0,05% мази не выявило значительных отличий по эффективности и переносимости препаратов в лечении больных псориазом. Данный факт очень важен, так как ФП имеет более низкий риск развития локальных и системных побочных эффектов и обладает превосходной безопасностью в лечении стероидчувствительных дерматозов, особенно характеризующихся рецидивирующим течением, таких как псориаз. Также при применении ФП отмечался низкий риск развития нежелательных эффектов в наиболее чувствительных областях кожи – в области лица и складок. В остром периоде псориаза 0,005% мазь ФП применялась дважды в день в течение двух недель. Затем 8 недель в качестве поддерживающей терапии – 1 раз в день с постепенным снижением (нисходящий режим) кратности применения до одного раза в течение двух последующих дней в неделю. У большинства пациентов сохранялось улучшение продолжительностью более 71 дня наблюдения. Ни у одного пациента не было выявлено признаков атрофии кожи и телеангиэктазий. Частота рецидивов в области лица и складок была низкая, значительно ниже, чем на других участках тела (11, 12).

Топические ГКС являются препаратами первой линии в терапии экземы. В исследовании, сравнившем клиническую эффективность и безопасность 0,005% мази ФП и 0,1% мази гидрокортизона бутират (ГБ), была доказана большая эффективность мази ФП по сравнению с мазью ГБ в лечении умеренно выраженной и тяжелой экземы. Терапию ФП проводили в течение 4 недель, наносил препарат 2 раза в день, что привело к полному регрессу всех симптомов дерматоза при хорошей

переносимости лечения у всех пациентов (13).

В многоцентровых рандомизированных исследованиях было показано, что пациенты с экземой и атопическим дерматитом, применявшие ФП 1 раз в день, использовали приблизительно половину активного препарата, чем получавшие лечение 2 раза в день, и при этом достигался сходный эффект. Однако при режиме нанесения ФП 2 раза в день наблюдалась тенденция к более быстрому наступлению эффекта. Существенное улучшение обычно наблюдалось в течение 8 дней от начала лечения ФП; зуд, как правило, исчезал быстрее других симптомов. При использовании ФП 1 раз в день нанесение вечером было достоверно более эффективным, чем нанесение утром (14).

M.H. Tan et al. провели длительное открытое исследование эффективности и безопасности 0,005% мази ФП у 21 взрослых пациентов с АД. В остром периоде в первые 2 недели препарат применялся 2 раза в день, далее в нисходящем режиме в течение 8 недель однократно два раза в неделю в течение двух последующих дней. У 95% пациентов с локализацией патологического процесса в области лица и складок положительный эффект от проводимой терапии наблюдался спустя 2 недели. Более того, ремиссия в дальнейшем у большинства пациентов превышала 71 день, они не отмечали симптомов обострения, а также не было выявлено каких-либо побочных эффектов со стороны кожи, таких как атрофия и образование телеангиэктазий. Данное клиническое исследование показало, что применение 0,005% мази ФП в области век, периорбитальной области, лица и интертригинозных зонах у больных АД является эффективным и безопасным (15).

Более позднее крупномасштабное рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах, проведенное у взрослых пациентов с АД в возрасте от 12 до 65 лет показало эффективность и безопасность 0,05% крема ФП и 0,005% мази ФП, применяемых





Рисунок 1. Хроническая экзема кистей до лечения



Рисунок 2. Тот же больной после недели применения крема Кутивейт

в одинаковых режимах. Стабилизация ремиссии поддерживалась регулярным, дважды в неделю, применением ФП в сочетании с эмолlientами. При этом кремовая форма препарата оказалась более эффективной, чем мазевая. Применение 0,05% крема ФП обеспечивало снижение риска развития рецидива АД в 6 раз, а 0,005% мази ФП в 2 раза (16).

Золотым стандартом терапии АД у детей является назначение НГКС слабой или средней степени силы совместно с эмолlientами. В наблюдательном сравнительном исследовании была оценена эффективность и безопасность 0,05% крема ФП и 0,05% крема клобетазона бутирата (КБ) в терапии 21 ребенка с АД средней степени тяжести в возрасте от 3 до 8 лет. ФП применяли 1 раз в день, а КБ – дважды в день в течение одного месяца. Препараты переносились хорошо, побочных эффектов выявлено не было, исследователями отмечена высокая терапевтическая эффективность ФП при удобном режиме лечения по сравнению с КБ (17).

Недавно проведенные исследования показали эффективность терапевтических подходов с ис-

пользованием однократного ежедневного применения 0,005% мази ФП в период обострения АД. В последующем к лечению присоединяли эмолlientы и масляные ванны с сохранением аппликаций ФП дважды в неделю на очаги, склонные к обострению. Благодаря данной терапевтической стратегии риск развития рецидива уменьшался в 2-3 раза, а ремиссия удлинялась до 16 недель. У больных, получавших плацебо вместе с эмолlientами, межрецидивный период составлял не больше 4 недель (18).

В крупномасштабном многоцентровом исследовании, охватывающем взрослых и детей в возрасте от 3 месяцев до 65 лет с умеренным и тяжелым течением АД, были получены данные о высокой клинической эффективности и безопасности 0,05% крема ФП. Применение крема ФП снизило риск развития рецидива в 7 раз у взрослых и в 8 раз у детей. Межрецидивный период при интермиттирующем режиме применения ФП с эмолlientами превышал 20 недель. В группе сравнения у больных АД, применявших плацебо с эмолlientами, период ремиссии составил лишь 4-5 недель (19).

При сравнительном многоцентровом исследовании эффективности крема ФП, 1% гидрокортизонового крема и 0,1% крема гидрокортизона-17-бутирата при лечении детей с АД в возрасте от 2 до 14 лет как в остром периоде, так в качестве поддерживающей терапии показано, что ФП обеспечивает более высокий уровень контроля заболевания. Препараты наносились дважды в день в течение 2-4 недель до полной стабилизации воспалительного процесса. Затем переходили на интермиттирующий режим применения ФП в сочетании с эмолlientами с нанесением крема на пораженные области при первых признаках обострения (2 раза в день) в течение 12 недель. Оценка эффективности лечения по общей шкале симптомов SCORAD показала, что крем ФП был значительно более эффективным как в острую фазу заболевания, так и в качестве поддерживающего лечения при одинаковой переносимости по сравнению с 1% гидрокортизоновым кремом и 0,1% кремом гидрокортизона-17-бутирата (20).

На кафедре дерматовенерологии ММА им. И.М. Сеченова в кон-


це 1990-х годов было проведено клиническое исследование по изучению терапевтической эффективности и переносимости ФП у больных с различными острыми и хроническими воспалительными дерматозами. Под наблюдением находилось 29 больных в возрасте от 18 до 54 лет (11 женщин и 18 мужчин). Их них 9 страдали различными видами экземы, 6 – аллергическим дерматитом, 8 – атопическим дерматитом и 6 – псориазом с преимущественной локализацией в области лица и складок. В течение первых 5-7 дней для получения более быстрого противовоспалительного эффекта ФП в виде 0,005% крема или 0,05% мази в зависимости от выраженности воспалительного процесса наносили 2 раза в день, а затем переходили на однократное применение препарата. Курс лечения продолжался от 1 до 3 недель. К концу первой недели терапии полный регресс высыпаний и зуда наступил у больных с аллергическим дерматитом, и значительно облегчилось состояние больных другими дерматозами. Полностью исчезали зуд, отечность и везикуляция в очагах при АД и экземе, при псориазе уменьшались гиперемия и инфильтрация. На 2-й неделе терапии продолжал на-

растать терапевтический эффект у большинства наблюдаемых больных экземой, АД и псориазом с регрессом клинической симптоматики до 40-50%. В конце 3-й недели лечения у 33% больных наступило полное клиническое выздоровление, а у остальных – значительное улучшение и улучшение. Без эффекта не остался ни один пациент. Лечение все больные переносили хорошо, в процессе него побочных явлений отмечено не было. При этом все пациенты отмечали прекрасные косметологические свойства основы ФП, особенно кремовой формы, которая хорошо распределялась по поверхности кожи, быстро впитывалась, не оставляла жирного блеска.

Быстрый эффект от лечения, отсутствие побочных эффектов, удобный режим применения 1 раз в день крема и мази ФП, привлекательность основы способствовали формированию большой приверженности пациентов к этому препарату и в последующем предпочтении его другим наружным ГКС. Выгодно отличает ФП от других препаратов этой группы и его относительно низкая стоимость, что, как известно, играет не последнюю роль в мотивации выбора лекарства пациентом (21).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании результатов проведенных отечественных и зарубежных исследований флутиказон пропионат (ФП) может рассматриваться как высокоэффективный НГКС, обладающий выраженным противовоспалительным, иммуносупрессивным, антипролиферативным, сосудосуживающим и противозудным действиями. Его отличает высокий уровень системной и местной безопасности и прекрасные косметологические свойства основы. Фармакоэкономические характеристики препарата существенно повышают приверженность его выбора пациентами среди других аналогов.

ФП может быть рекомендован в виде 0,05% крема и 0,005% мази для лечения как острых, так и хронических воспалительных дерматозов взрослым и детям с 6 месяцев (мазь) и с 1 года (крем). Гибкий режим дозирования 1-2 раза в день, возможность длительного применения без развития побочных эффектов, даже на высокочувствительных к стероидам зонах кожи, позволяют относить его к разряду «мягкого НГКС». 

Статья публикуется при поддержке компании ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Литература

- Хэбиф Т.П. Кожные болезни. М.: Медпресс-информ, 2006. С. 18-82, 114-124.
- Stery W., Paus R., Burgdorf W. Dermatology. Thieme clinical companions. Germany, 2006, p. 596-599.
- De Bosscher K., Van den Berghe W. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappa B or activator protein-1: Molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* 2003; 24: 488-522.
- Моисеев С.В. Флутиказона пропионат (Кутивейт) в лечении заболеваний кожи. Клиническая фармакология и терапия. 1997; Т. 6, №4: 18-20.
- Shaw R.J. Pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med* 1994 Aug. 88 (Suppl A): 5-8.
- Lee F.W., Nystrom D.D., Kooce W. Comparison of the percutaneous absorption of fluticasone 17-propionate from cream and ointment formulation in rats. *Parm. Res.* 1989, Sep; 6 Supp: S106.
- Johson M. Anti-inflammatory properties of fluticasone propionate. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995; 107: 439-440.
- Tan C.Y., Marks R., Payne P. Comparison of xeroradiographic and ultrasound detection of corticosteroid induced dermal thinning. *J Invest Dermatol.* 1981; 76: 126-128.
- Roeder A., Schallerb M., Schäfer-Korting M., Kortinga H.C. Safety and Efficacy of Fluticasone Propionate in the Topical Treatment of Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18: 3-11.
- 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; 57: 39-44.
- 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; 57: 27-31.
- 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; 44: 77-82.
- Hachem J.P. et al. Efficacy of topical corticosteroids in nickel-induced contact allergy. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27: 47-50.
- 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; 57: 19-26.
- 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; 41: 804-809.
- Van Der Meer J.B. et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114-1121.
- Wolkerstorfer A. 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; 39: 226-231.
- Berth-Jones J. et al. Multinational Study Group: Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis. *BMJ* 2003; 326: 1367-1373.
- 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; 147: 528-537.
- Kirkup M.E. et al. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children – two comparative studies with fluticasone propionate (0.05%) cream. *J Dermatol Treat.* 2003; 14: 141-148.
- Иванов О.Л., Белоусова Т.А. Кутивейт – активный и безопасный топический кортикостероид. Тез. докладов V Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1998. С. 489.