



О.Ю. Туркевич

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Порівняння профілю безпечності деяких топічних глюкокортикостероїдів на основі аналізу та дослідження критеріїв оцінки відносного терапевтичного індексу

Ключові слова

Топічні глюкокортикостероїди, профіль безпечності, терапевтичний індекс, перкутанна абсорбція, класифікація, мометазону фуруат.

Останніх двадцять років особливо гостро постає питання порівняльної безпечності галогенізованих та негалогенізованих топічних глюкокортикостероїдів (ТГКС). Галогенізація, тобто приєднання до молекули ТГКС атомів фтору або хлору в різних положеннях, була і залишається провідним підходом у надтонкій органічній хімії, спрямованим на посилення фармакологічної активності молекули, її ліпофільності та метаболічної стабільності у шкірі [27, 37, 44, 68]. Галогенізовані ТГКС другого-третього покоління (триамцинолону ацетонід, флуоцинолон, флуметазону півалат, фтораденолон та інші) демонстрували достатню ефективність у лікуванні дерматозів, разом з тим вони викликали серйозні місцеві та системні побічні ефекти. На жаль, саме ці лікарські засоби набули широкої популярності серед населення, коли спостерігалось безконтрольне використання їх унаслідок вільного відпуску з аптечних закладів, само- та взаємопризначень, незвертання до медичних працівників, зручності місцевих лікарських форм та цінової доступності. Таке захоплення ТГКС ранніх поколінь призвело до збільшення частоти 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 гіпотала-

мо-гіпофізарно-наднирникової системи (ГГНС). Це лягло в основу формування негативного ставлення спеціалістів до галогенізованих ТГКС і пошуку альтернатив з прийнятнішим профілем безпечності. Разом з тим негалогенізовані ТГКС ранніх поколінь (преднізолон, гідрокортизон, дексаметазон) набули широкого застосування, особливо в педіатричній практиці, але з огляду на слабкість цих засобів відповідно і до профілю безпечності були менші вимоги. З цієї причини можна знайти менше повідомлень у літературі про серйозні системні та побічні ефекти негалогенізованих ТГКС ранніх поколінь. Отже, на зміну «стероїдному буму» прийшла стероїдофобія.

Довше існував міф про зв'язок між фактом галогенізації та профілем безпечності цих лікарських засобів, та поява ТГКС останніх поколінь ознаменувала відхід від цієї хибної думки [1, 56, 60]. Було одержано високоактивні молекули ТГКС — як галогенізовані, так і негалогенізовані, що демонстрували високу ефективність у лікуванні тяжких дерматозів, зокрема atopічного дерматиту, псоріазу, червоного плоского лишая, різних видів екзем, і водночас майже не викликали системних та місцевих побічних ефектів [1, 54, 55, 62]. У лікарів з'явилося значно більше можливостей контролювати перебіг дерматозів та збільшувати їх безрецидивний період. З'явилася велика кількість як оригінальних, так і генеричних препаратів з ви-

соким профілем безпечності. Та, попри це, і сьогодні існує певна упередженість серед спеціалістів щодо безпечності ТГКС.

Мета роботи — проаналізувати фактори, що визначають профіль безпечності ТГКС, зокрема галогенізованих порівняно з негалогенізованими, на основі даних сучасної спеціальної літератури та з урахуванням даних власних досліджень порівняння профілю безпечності оригінального і генеричного галогенізованого ТГКС, що містить одну і ту ж активну молекулу.

Матеріали та методи

Проаналізовано науково-доказову інформацію в системах PubMed, ScienceDirect, AccessdataFDA та MedScape. До уваги взято 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 більш як 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 розроблення сполук, які б виявляли глюкокортикоїдну активність у разі аплікації на шкіру. З того часу відкрито безліч молекул, що виявляли терапевтичну активність на шкірі, а також запропоновано низку класифікацій ТГКС, які впорядковують препарати, виходячи з тих чи інших критеріїв, але жодна з них не є досконалою і, зрештою, не дає об'єктивної оцінки стосовно безпечності препарату. Нижче наведено найбільш вживані препарати.

Класифікація ТГКС за силою дії за Miller та Munro

Дуже сильні (I)

- Клобетазолу пропіонат, бетаметазону дипропіонат

Сильні (II)

- Метилпреднізолону ацепонат, преднікарбат, гідрокортизон-17-бутират, флутиказону пропіонат, мометазону фуруат, бетаметазону валерат, флуцинонід, гальцинонід

Помірно сильні (III)

- Флуоцинолону ацетонід, триамцинолону ацетонід, флуметазону півалат

Слабкі (IV)

- Дексаметазон, преднізолон, гідрокортизон, гідрокортизону ацетат

Класифікація ТГКС

відповідно до вазоконстрикторного ефекту (7 класів) за McKenzie та Stoughton

Група I

- Clobetasol propionate 0,05 %, Betamethasone dipropionate 0,25 %, Halobetasol propionate 0,05 %, Diflorasone diacetate 0,05 %

Група II

- Fluocinonide 0,05 %, Halcinonide 0,05 %, Amcinonide 0,05 %, Desoximetasone 0,25 %

Група III

- Triamcinolone acetonide 0,5 % (крем), Mometasone furoate 0,1 % (мазь), Fluticasone propionate 0,005 % (мазь), Betamethasone dipropionate 0,05 %

Група IV

- Fluocinolone acetonide 0,01–0,2 %, Hydrocortisone valerate 0,2 %, Hydrocortisone butyrate 0,1 %, Flurandrenolide 0,05 %, Triamcinolone acetonide 0,1 % (мазь), Mometasone furoate 0,1 % (крем, лосьйон)

Група V

- Triamcinolone acetonide 0,1 % (крем, лосьйон), Fluticasone propionate 0,05 % (крем), Desonide 0,05 % (мазь), Fluocinolone acetonide 0,025 % (крем), Hydrocortisone valerate 0,2 % (крем)

Група VI

- Prednicarbate 0,05 % (крем, мазь), Triamcinolone acetonide 0,025 % (крем, лосьйон), Fluocinolone acetonide 0,01 % (шампунь), Desonide 0,05 % (крем, лосьйон)

Група VII

- Hydrocortisone 2,5 % (крем, лосьйон, мазь), Hydrocortisone 1 %

Класифікація ТГКС відповідно до АТС, код D07

D07A Чисті кортикостероїди

- D07AA Слабкі кортикостероїди (група I)
 - D07AA01 Methylprednisolone
 - D07AA02 Hydrocortisone
 - D07AA03 Prednisolone
- D07AB Помірно сильні кортикостероїди (група II)
 - D07AB01 Clobetasone
 - D07AB02 Hydrocortisone butyrate
 - D07AB03 Flumetasone
 - D07AB04 Fluocortin, D07AB05 Fluperolone
 - D07AB06 Fluorometholone
 - D07AB07 Fluprednidene
 - D07AB08 Desonide
 - D07AB09 Triamcinolone
 - D07AB10 Alclometasone
 - D07AB11 Hydrocortisone buteprate
 - D07AB19 Dexamethasone
 - D07AB21 Clcortolone

- D07AB30 Комбіновані кортикостероїди
- D07AC Сильні кортикостероїди (група III)
 - D07AC01 Betamethasone
 - D07AC02 Fluclorolone
 - D07AC03 Desoximetasone
 - D07AC04 Fluocinolone acetonide
 - D07AC05 Fluocortolone
 - D07AC06 Diflucortolone
 - D07AC07 Fludroxycortide
 - D07AC08 Fluocinonide
 - D07AC09 Budesonide
 - D07AC10 Diflorasone
 - D07AC11 Amcinonide
 - D07AC12 Halometasone
 - D07AC13 Mometasone furoate
 - D07AC14 Methylprednisolone aceponate
 - D07AC15 Beclometasone
 - D07AC16 Hydrocortisone aceponate
 - D07AC17 Fluticasone
 - D07AC18 Prednicarbate
 - D07AC19 Difluprednate
 - D07AC21 Ulobetasol
 - D07AC90 Resocortol butyrate
- D07AD Дуже сильні кортикостероїди (група IV)
 - D07AD01 Clobetasol
 - D07AD02 Halcinonide

D07B Кортикостероїди, комбіновані з антисептиками

- D07BA Слабкі кортикостероїди, комбіновані з антисептиками
 - D07BA01 Prednisolone and antiseptics
 - D07BA04 Hydrocortisone and antiseptics
- D07BB Помірно сильні кортикостероїди, комбіновані з антисептиками
 - D07BB01 Flumetasone and antiseptics
 - D07BB02 Desonide and antiseptics
 - D07BB03 Triamcinolone and antiseptics
 - D07BB04 Hydrocortisone butyrate and antiseptics
- D07BC Сильні кортикостероїди, комбіновані з антисептиками
 - D07BC01 Betamethasone and antiseptics
 - D07BC02 Fluocinolone acetonide and antiseptics
 - D07BC03 Fluocortolone and antiseptics
 - D07BC04 Diflucortolone and antiseptics
- D07BD Дуже сильні кортикостероїди, комбіновані з антисептиками

D07C Кортикостероїди, комбіновані з антибіотиками

- D07CA Кортикостероїди слабкі, комбіновані з антибіотиками
 - D07CA01 Hydrocortisone and antibiotics
 - D07CA02 Methylprednisolone and antibiotics
 - D07CA03 Prednisolone and antibiotics

- D07CB Помірно сильні кортикостероїди, комбіновані з антибіотиками
 - DD07CB01 Triamcinolone and antibiotics
 - D07CB02 Fluprednidene and antibiotics
 - D07CB03 Fluorometholone and antibiotics
 - D07CB04 Dexamethasone and antibiotics
 - D07CB05 Flumetasone and antibiotics
- D07CC Сильні кортикостероїди, комбіновані з антибіотиками
 - D07CC01 Betamethasone and antibiotics
 - D07CC02 Fluocinolone acetonide and antibiotics
 - D07CC03 Fludroxycortide and antibiotics
 - D07CC04 Beclometasone and antibiotics
 - D07CC05 Fluocinonide and antibiotics
 - D07CC06 Fluocortolone and antibiotics
- D07CD Дуже сильні кортикостероїди, комбіновані з антибіотиками
 - D07CD01 Clobetasol and antibiotics

D07X Кортикостероїди, інші комбінації

- D07XA Кортикостероїди слабкі, інші комбінації
 - D07XA01 Hydrocortisone
 - D07XA02 Prednisolone
- D07XB Кортикостероїди помірно сильні, інші комбінації
 - D07XB01 Flumetasone
 - D07XB02 Triamcinolone
 - D07XB03 Fluprednidene
 - D07XB04 Fluorometholone
 - D07XB05 Dexamethasone
- D07XB30 Кортикостероїди, комбінації
- D07XC Сильні кортикостероїди, інші комбінації
 - D07XC01 Betamethasone
 - D07XC02 Desoximetasone
 - D07XC03 Mometasone
 - D07XC04 Diflucortolone
- D07XD Дуже сильні кортикостероїди, інші комбінації

Класифікація ТГКС за алергеним потенціалом

Група А

Hydrocortisone, hydrocortisone acetate, cortisone acetate, tixocortol pivalate, prednisolone, methyprednisolone, prednisone

Група В

Triamcinolone acetonide, triamcinolone alcohol, amcinonide, budesonide, desonide, fluocinonide, fluocinolone acetonide, halcinonide

Група С

Betamethasone, betamethasone sodium phosphate, dexamethasone, dexamethasone sodium phosphate, fluocortolone

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

Група D

Hydrocortisone-17-butyrate, hydrocortisone-17-valerate, aclometasone dipropionate, betamethasone valerate, betamethasone dipropionate, prednicarbate, clobetasone-17-butyrate, clobetasol-17-propionate, fluocortolone caproate, fluocortolone pivalate, fluprednidene acetate.

За останнє десятиріччя в арсеналі дерматологів з'явилися сучасні ТГКС найновішого покоління. Серед них — будесонід, мометазон, метилпреднізолону ацепонат, преднікарбати, карбоксилати та карботіоати [1–5, 11, 14, 20, 29–31, 46, 54].

Розглянемо структурні модифікації стероїдних молекул, які зумовлюють їхні фармакологічні властивості. Особливою властивістю є наявність атомів фтору або хлору в положеннях C6 і/або C9 В-кільця, що значно посилює ліпофільність молекули, її метаболічну стабільність у тканинах та силу зв'язування зі специфічними рецепторами. Ці ж якості посилюються за наявності галогенів і в інших положеннях — C17, C20 та C21, а також за рахунок приєднання в цих положеннях бокових ланцюгів вищих органічних кислот — пропіонової, масляної, капринової, капронової, валеріанової та інших [44].

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

1. Фаза вивільнення активної гормональної субстанції із 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) і структури дерми (пасивна дифузія крізь середовище-розчинник).
4. Фаза зв'язування з рецепторним ГКС-комплексом у клітинах епідермісу та дерми [27, 33, 44].

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 [27, 41, 44, 64]. Сам по собі факт резорбції в системний кровообіг свідчить про певний рівень біодоступності молекули ТГКС, що є небажаним з огляду на можливість системної дії і, відповідно, системних побічних ефектів. Це залежить від низки факторів: будови молекули, її фізико-хімічних

властивостей, концентрації активної субстанції в лікарській формі та коефіцієнта вивільнення з неї, виду лікарської форми і формотвірних речовин, стану гістологічних і/або гістогематичних бар'єрів, віку пацієнта, анатомічної локалізації нанесення, ступеня ушкодження шкіри та характеру захворювання, використання оклюзивних пов'язок, поєднання з емолієнтами та іншими лікарськими засобами тощо [6, 7, 16, 23, 40, 42, 47–51, 53, 72]. З іншого боку, факт резорбції не визначає обов'язковості системної дії ТГКС, оскільки молекула може швидко метаболізуватися/інактивуватися, про що згадано вище. Сьогодні можна навести приклади як таких ТГКС, що активні лише на рівні епідермісу та дерми й мають фактично нульову біодоступність (аклометазону дипропіонат), так і таких, що проходять «транзитом» крізь шари шкіри та мають дуже високу біодоступність (гідрокортизону ацетат) [1, 44, 43].

Дослідження перкутанної абсорбції та біодоступності ТГКС — досить складна та дорогавартісна методика. Вона може здійснюватись як *in vitro*, так і *in vivo* з використанням дифузійних камер і мічених атомів [6]. В одному з небагатьох порівняльних досліджень, проведеному Р.А. Lehman та Т.І. Franz, визначено біодоступність різних лікарських форм ТГКС в моделі *in vitro* (дифузійна камера) в умовах оклюзії та без неї [43]. ТГКС, які застосовуються вже багато років, зокрема і в педіатричній практиці, та належать до категорії слабких, наприклад, гідрокортизону бутират, продемонстрували в цьому дослідженні доволі високий рівень біодоступності, що за умов тривалого застосування може зумовити супресію ендогенного кортизолу та затримку росту в дітей.

Таким чином, «золотий стандарт» ТГКС повинен відповідати вимогам:

- мати високу ліпофільність;
- виявляти високу активність на рівні клітин епідермісу та дерми;
- не викликати місцевих та системних побічних ефектів;
- мати мінімальну біодоступність, тобто метаболізуватися або інактивуватися до резорбції у кров'яне русло.

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

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 повіль-

но жодного випадку атрофії шкіри ні нами, ні іншими дослідниками.

Як уже зазначалося, сам факт біодоступності ТГКС хоч і небажаний, але не свідчить про те, що лікарський засіб викликати системні побічні ефекти. Молекула ТГКС може піддаватися швидкій метаболізації, неспецифічно інактивуватися під час зв'язування з альбумінами, глобуліном, що зв'язує стероїди, глюкуроною кислотою. 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 якщо застосовуються слабкі ТГКС або ТГКС помірної сили (наприклад, гідрокортизон, флуметазону півалат, преднізолон, триамцинолону ацетонід), пригнічення ГНС може бути суттєвим, особливо в маленьких дітей, шкіра яких має більшу проникність через анатомо-фізіологічні особливості [19, 35, 66]. Це може бути причиною затримки фізичного розвитку. Потрібно завжди пам'ятати про можливість виникнення у хворих на дерматоз системних побічних ефектів унаслідок тривалого застосування ТГКС: синдрому Кушинга, асептичного некрозу голівок стегнових кісток та стероїдіндукованої остеопенії, гіперглікемії і зниження толерантності до глюкози, гіпертензії, ерозивно-виразкових дефектів травного каналу, периферійних набряків, вторинної аменореї, жирового гепатозу, катаракти, глаукоми, міопатії тощо [1, 2].

Результати та обговорення

Аналіз документів, розміщених у базах медичної інформації FDA [31], свідчить, що різні форми сильних ТГКС (III клас за класифікацією Miller та Munro) за умов аплікації на великі поверхні тіла у дітей в різному ступені можуть пригнічувати ГНС. Так, «легкі» лікарські форми — лосьйони чинять найменший вплив на рівень ендогенного кортизолу в разі нанесення більше ніж на третину поверхні тіла, хоча 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, нанесений на площу в середньому 65 % поверхні тіла, спричинив пригнічення ГНС у 4,6 % випадків, 0,1 % ліпокрем гідрокортизону-17-бутирату, нанесений на площу 35 % поверхні тіла — у 6,1 % випадків, а 0,1 % крем мометазону фууроату, нанесений в середньому на площу 41 % поверхні тіла — у 16 %. Мазі ТГКС, що мають глибоке проникнення, також пригнічували

ГНС у випадках тривалого застосування, при цьому 0,005 % мазь флютиказону пропіонату, нанесена в середньому на площу 65 % поверхні тіла, була причиною пригнічення ГНС у 11,4 % випадків, натомість 0,1 % мазь мометазону фууроату спричинювала пригнічення ГНС у 27 % випадків [9, 20, 31, 36, 40, 52]. Хоча стосовно мометазону фууроату слід зазначити, що завдяки вираженій ліпофільності він легко проникає крізь епідерміс у глибокі шари шкіри, але системна абсорбція речовини незначна. Висока ефективність і швидкість настання ефекту багато в чому зумовлені переважно позагенномним механізмом дії мометазону фууроату, що відрізняє його від багатьох топічних глюкокортико-стероїдів. Мометазону фууроат, утворивши комплекс глюкокортикоїд — глюкокортикоїдний рецептор, може зв'язуватися безпосередньо з факторами транскрипції, що активуються під впливом медіаторів запалення. Зв'язування факторів транскрипції дає змогу швидко зменшити продукцію прозапальних цитокінів, а швидкість дії знижує ризики системних ефектів.

Таким чином, наведені вище дані заперечують будь-який зв'язок 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. Попри потужну імуносупресивну дію, ТГКС можуть самі ставати причиною розвитку справжніх реакцій гіперчутливості, частіше сповільненого типу [13, 18]. Найчастіший вияв таких реакцій — контактний дерматит, частота якого за даними різних авторів коливається в межах 3—5 % [18, 24]. ТГКС сукупно виступають сьомим алергеном за поширеністю реакцій гіперчутливості [12]. У процесі ідентифікації контактної алергії на ТГКС виникає кілька проблем: клінічна картина часто оманлива, процедура аплікаційної шкірної проби є предметом дискусій, тож діагноз нерідко лишається поза увагою клініцистів. Окрім того, алергія на той чи інший ТГКС може бути перехресною реакцією з боку пацієнта, який був чутливим до багатьох ТГКС [1, 3, 4, 13, 67, 69, 70].

Під час аналізу окремих маркерів безпечності ТГКС дуже важливо знайти інтегральний підхід до оцінки профілю безпечності того чи іншого лікарського засобу. В 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 використовують бальну оцінку показників якості/ефективності ТГКС та показників їхнього ризику/безпеки [17]. На основі результатів масштабного метааналізу кожен із показників оцінювали за чотирибальною шкалою (від 0 до 3 балів), залежно від клінічної значущості всі показники було ранжовано (від 1-го — найнижчого до 5-го рангу — найвищого), що відображено в табл. 1, 2.

Одержані дані дають підстави стверджувати, що найкраще співвідношення якості та ризику характерне для мометазону фууроату, метилпреднізолону ацепонату та преднікарбату — відносні переваги від застосування цих ТГКС удвічі перевищують можливий ризик. Натомість гідрокортизон, триамцинолону ацетонід, бетаметазону валерат 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. В інших роботах, переважно порівняльного характеру [10, 12, 26, 32, 34, 45, 58, 71], аналізуються параметри безпеки сучасних і перспективних лікарських засобів.

За час використання ТГКС також еволюціонувала інтерпретація нормального функціонування ГН системи.

1985

- сироватковий кортизол
- концентрація стероїдів у сечі

1996 — тест стимуляції АКТГ (Cosyntropin Stimulation Test)

- 30 хв після стимуляції сироватковий кортизол > 20 мкг/дл
- якщо рівень до стимуляції 20 мкг/дл, то потрібно 6 мкг/дл

1999

- показник через 30 хв після стимуляції сироватковий кортизол > 18 мкг/дл

2001 — тест стимуляції АКТГ (Cosyntropin Stimulation Test)

- контрольний рівень кортизолу в плазмі повинен перевищувати 5 мкг/100 мл
- показник через 30 хв повинен показувати збільшення щонайменше на 7 мкг/100 мл
- показник через 30 хв повинен перевищувати 18 мкг/100 мл

2004

- показник через 30 хв рівень повинен перевищувати 18 мкг/100 мл

Таблиця 1. Відносний терапевтичний індекс — бальна оцінка показників, урахування значущості кожного (дослідження Німецького дерматологічного товариства)

Показник	Оцінка, бали	Значущість показника
Вазоконстрикторний ефект	0–3	4
Ефективність при atopічному дерматиті порівняно з іншими ТГКС	0–3	5
Виникнення атрофії шкіри	0–3	6
Вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему — пригнічення ендogenous кортизолу	0–3	2
Алергенний потенціал	0–3	1

Таблиця 2. Відносний терапевтичний індекс топічних глюкокортикостероїдів (17)

Показник	BMV	CP	HC	HCB	MM	MPA	PRC	TRI
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
3 Сума 1 + 2	18	27	9	14	18	18	18	18
4 Виникнення атрофії шкіри	12	12	6	6	6	6	6	12
5 Вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему — пригнічення ендogenous кортизолу	2	4	2	2	2	2	2	4
6 Алергенний потенціал	1	1	1	2	1	1	1	1
7 Сума 3 + 4 + 5	15	17	9	10	9	9	9	15
8 ВТІ = (1 + 2) / (3 + 4 + 5)	1,2	1,5	1	1,4	2	2	2	1,06

Примітка. BMV — бетаметазону валерат; CP — клобетазолу пропіонат; HC — гідрокортизон; HCB — гідрокортизону-17-бутират; MM — мометазону фууроат; MPA — метилпреднізолону ацепонат; PRC — преднікарбат; TRI — триамцинолону ацетонід.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. English J.S. Corticosteroid-induced contact dermatitis: A pragmatic approach // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2000.— Vol. 25.— P. 261–264.
19. Fisher D.A. Adverse effects of topical corticosteroid use // *West. J. Med.*— 1995.— Vol. 162.— P. 476.
20. 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.
21. Goossens A., Huygens S., Matura M., Degreef H. Fluticasone propionate: A rare contact sensitizer // *Eur. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 11.— P. 29–34.
22. Guidelines on the management of atopic eczema; Primary Care dermatology Society & British Association of dermatologists, 2006.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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 (AAD)/American Academy of Dermatology Association. Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 50.— P. 391–404.
27. Harding S.M. The human pharmacology of fluticasone propionate // *Respir. Med.*— 1990.— Vol. 84.— P. 25–29.
28. 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.
29. 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.
30. Hogger P., Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor // *Steroids.*— 1994.— Vol. 59.— P. 597–602.
31. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>.
32. 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.
33. Johnson M. Anti-inflammatory properties of fluticasone propionate // *Int. Arch. Allergy Immunol.*— 1995.— Vol. 107.— P. 439–440.
34. 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.
35. Katz H.I. Topical corticosteroids // *Dermatol. Clin.*— 1995.— Vol. 13.— P. 805–815.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Krakowski A.C., Dohil M.A. Topical therapy in pediatric atopic dermatitis // *Semin. Cutan. Med. Surg.*— 2008.— Vol. 27.— P. 161–167.
41. Lebwohl M. Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005 %, in the treatment of eczema // *Cutis.*— 1996.— Vol. 57.— P. 62–68.
42. 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.
43. Lehman P.A., Franz T.J. Pre-Clinical Dermatology Research, PRACS Institute, Ltd., Fargo, ND Flux; In-Vitro Bioavailability of Topical Glucocorticoid Products; Stand report.— 2007.
44. 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.
45. Leung D.Y., Bieber T. Atopic dermatitis // *Lancet.*— 2003.— Vol. 361.— P. 151–160.
46. 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.
47. 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.
48. Management of atopic eczema in primary care/ SIGN&NHS, National Meeting Draft 16th Sept 2009.
49. 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.
50. McKenzie A.W., Stoughton R.B. Method for comparing percutaneous absorption of steroids // *Arch. Dermatol.*— 1962.— Vol. 86.— P. 608–610.
51. Norris D.A. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2005.— Vol. 53.— P. S17–S25.
52. Nurnberger E.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.
53. 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.
54. Phillipps G.H. Structure-activity relationships of topically active steroids: The selection of fluticasone propionate // *Respir. Med.*— 1990.— Vol. 84.— P. 19–23.
55. Phillipps G.H., Bailey E.J., Bain B.M. et al. Synthesis and structure-activity relationships in a series of anti-inflamma-

- tory corticosteroid analogues, halomethyl androstane-17-beta-carbothioates and 17-beta-carboselenoates // *J. Med. Chem.*— 1994.— Vol. 37.— P. 3717–3729.
56. 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.
 57. PRACTALL Consensus report. Atopic eczema in children (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. Immunol.*— 2006.— Vol. 118.— P. 152–169.
 58. 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.
 59. 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
 60. Schafer T. Prevention of atopic eczema. Evidence based guidelines // *Hautarzt.*— 2005.— Vol. 56.— P. 232–240.
 61. Sommer A. et al. Vasoconstrictive effect of topical applied corticosteroids measured by laser doppler imaging and reflectance spectroscopy // *Microvasc. Res.*— 2003.— Vol. 65.— P. 152–159.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. Venning V.A. Fluticasone propionate sensitivity in a patient with contact allergy to multiple corticosteroids // *Contact Dermatitis.*— 1995.— Vol. 33.— P. 48–49.
 68. Wiedersberg S., Leopold C.S., Guy R.H. Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids // *Eur. J. Pharm. Biopharm.*— 2008.— Vol. 68.— P. 453–466.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. 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.

А.Ю. Туркевич

Сравнение профиля безопасности некоторых топических глюкокортикостероидов на основании анализа и исследования критериев оценки относительного терапевтического индекса

В работе приведен анализ данных литературы и результаты собственных исследований в изучении вопроса безопасности ТГКС, в частности мометазона фуроата, как оригинальных, так и генерических.

О.Yu. Turkevych

Comparison of the safety profile of topical corticosteroids according to the analysis and research criteria for assessing the relative therapeutic index

This paper provides an analysis of the literature data and results of the author's research to study the issue of safety of the TCS especially original and generic mometasone furoate. □