

Флутиказона пропионат для наружного применения: фармакологические свойства и клиническая эффективность

Е.В. Дворянкова, ORCID: 0000-0002-2458-419X, dvoriankova@mail.ru

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

Резюме

Топические глюкокортикоиды являются лекарственными препаратами 1-й линии при лечении подавляющего числа как острых, так и хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи. Эти средства можно охарактеризовать как препараты выбора в дерматологической практике, что определяется противовоспалительным, иммуносупрессивным и антипролиферативным действием кортикостероидов. Тем не менее использование данных лекарственных препаратов в ряде случаев может быть ограничено потенциальным риском развития нежелательных побочных явлений, что, в свою очередь, определяет достаточно распространенную кортикофобию среди пациентов, а также среди некоторых докторов. В связи с этим в настоящее время усилия фармацевтических компаний сосредоточены на разработке топических кортикостероидов с наименьшим количеством побочных эффектов без потери клинической эффективности.

Синтетический карботиоатный кортикостероид флутиказона пропионат (ФП) представляет собой синтетический фторированный кортикостероид средней силы (класс III) для местного лечения заболеваний кожи. Его молекула обладает высокой степенью липофильности, что позволяет ему активно проникать в кожу. Препарат обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам на фоне отсутствия минералокортикоидной активности. Кроме этого, ФП относительно быстро подвергается ферментному гидролизу до неактивных метаболитов. Это определяет высокую клиническую эффективность данного лекарственного средства при минимальном риске развития как местных, так и системных нежелательных явлений. Он выпускается в виде крема и мази с одинаковой эффективностью, но разной концентрацией (0,05 или 0,005%) активного вещества.

В данной статье рассматриваются фармакология и профиль безопасности, а также применение топического ФП в клинической практике.

Ключевые слова: флутиказона пропионат, синтетические глюкокортикоиды, псориаз, атопический дерматит, заболевания кожи

Для цитирования: Дворянкова Е.В. Флутиказона пропионат для наружного применения: фармакологические свойства и клиническая эффективность. *Медицинский совет.* 2021;(8):68–71. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-68-71.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Fluticasone propionate for external use: pharmacological properties and clinical effectiveness

Evgeniya V. Dvoriankova, ORCID: 0000-0002-2458-419X, dvoriankova@mail.ru

Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

Topical corticosteroids are first-line medications in the treatment of an overwhelming number of both acute and chronic inflammatory noninfectious skin diseases. These drugs can be characterized as the drugs of choice in dermatological practice, which is determined by anti-inflammatory, immunosuppressive and antiproliferative effects of corticosteroids. Nevertheless, the use of these drugs in some cases may be limited by the potential risk of adverse side effects, which, in turn, determines a rather widespread corticophobia among patients, as well as among some doctors. In this regard, the current efforts of pharmaceutical companies are focused on the development of topical corticosteroids with the least number of side effects without loss of clinical efficacy.

The synthetic carbothioate corticosteroid fluticasone propionate (FP) is a medium strength (class III) synthetic fluorinated corticosteroid for topical treatment of skin conditions. Its molecule has a high degree of lipophilicity, which allows it to be actively absorbed into the skin. The drug has a high affinity to glucocorticoid receptors against the background of the absence of mineralocorticoid activity. In addition, FP is relatively quickly subjected to enzymatic hydrolysis to inactive metabolites. This determines the high clinical efficacy of this drug with minimal risk of both local and systemic adverse events. It is available as cream and ointment with the same efficacy, but with different concentrations (0.05 or 0.005%) of the active substance.

This article reviews the pharmacology and safety profile as well as the use of topical FP in clinical practice.

Keywords: fluticasone propionate, synthetic glucocorticosteroids, psoriasis, atopic dermatitis, skin diseases

For citation: Dvoriankova E.V. Fluticasone propionate for external use: pharmacological properties and clinical effectiveness *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(8):68–71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-68-71.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Топические глюкокортикоиды являются лекарственными препаратами, которые наиболее часто назначаются дерматологами. Эти средства можно охарактеризовать как препараты выбора для лечения подавляющего большинства как острых, так и хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, что определяется противовоспалительным, иммуносупрессивным и антипролиферативным действием кортикостероидов. Тем не менее использование этих лекарственных препаратов в клинической практике в ряде случаев может быть ограничено потенциальным развитием нежелательных побочных явлений. В связи с этим в настоящее время усилия фармацевтических компаний сосредоточены на разработке топических кортикостероидов с наименьшим количеством побочных эффектов без потери клинической эффективности.

Синтетический глюкокортикоид флутиказона пропионат (ФП) сочетает в себе высокую клиническую эффективность с минимальным риском развития как местных, так и системных нежелательных побочных эффектов. Он выпускается в виде крема и мази с содержанием активного вещества 0,05 или 0,005% соответственно. Концентрацию 0,005% содержит мазь Фенивейт, 0,05% - крем Фенивейт. Кроме этого, ФП активно используется для лечения и контроля бронхиальной астмы [1], в том числе у детей, а также для местного лечения аллергического ринита в форме интраназального спрея [2].

ФАРМАКОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФП представляет собой синтетический фторированный кортикостероид средней силы (класс III) для местного лечения заболеваний кожи. Эта молекула обладает высокой степенью липофильности благодаря этерификации основной скелетной структуры глюкокортикоидов – так называемой андростановой структуры с 17 атомами углерода, расположенными в трех 6-членных кольцах и одном 5-членном кольце [3]. Липофильность ФП определяет его свойство активно проникать в кожу и связываться с глюкокортикоидным рецептором (ГР), 777-аминокислотным белком, входящим в суперсемейство ядерных рецепторов – лиганд-рецепторов [4]. ФП высоко селективен в отношении ГР, имея лишь небольшое сродство к другим стероидным рецепторам. Следует отметить, что образовавшиеся комплексы ФП-ГР являются стабильными, с периодом полураспада более 10 ч (по сравнению с аналогичным показателем для дексаметазона – 1 ч, для

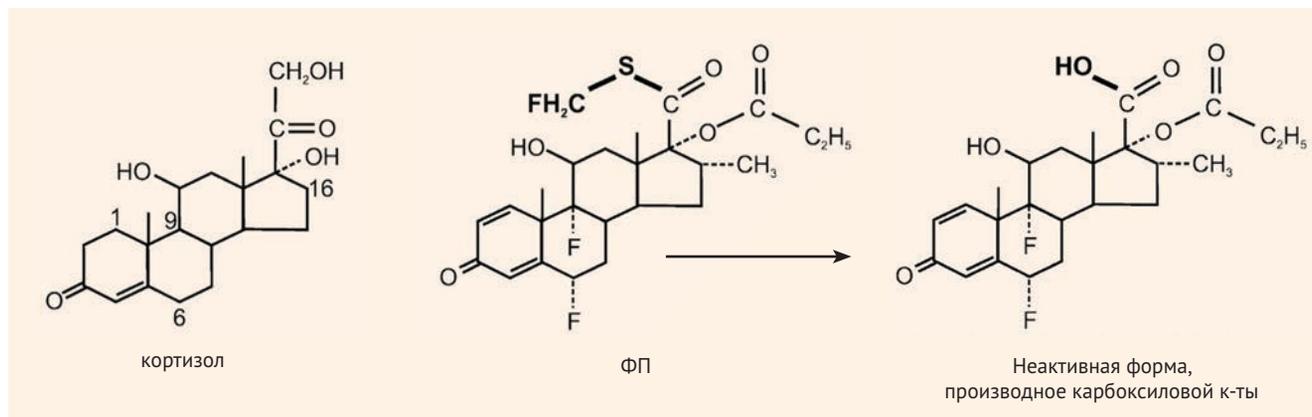
триамцинолона ацетонида – 4 ч), что определяет пролонгирование достигнутого терапевтического эффекта на фоне применения данного препарата [5]. Кроме этого, структурные особенности ФП определяют отсутствие его минералокортикоидной активности [6]. Еще одной отличительной особенностью ФП является то, что он легко подвергается быстрому ферментативному гидролизу и разлагается до неактивного метаболита, что формирует высокий профиль его безопасности (*рис.*).

МЕСТНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ФП обладает выраженным иммуносупрессивным и противовоспалительным действием, которое реализуется рядом иммунных механизмов. Так, данное вещество снижает экспрессию некоторых молекул клеточной адгезии в эндотелиальных клетках [7]. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что ФП более эффективен в ингибировании анти-CD3-индуцированной пролиферации Т-лимфоцитов человека и в повышении уровня секреторных ингибиторов лейкоцитарной протеазы в эпителиальных клетках по сравнению с другими кортикостероидами, что делает его препаратом с высокой местной противовоспалительной активностью. Однако по сравнению с известными современными аналогичными лекарственными препаратами у ФП это свойство более выражено [8].

Как было указано выше, длительное применение многих топических глюкокортикоидов бывает ограничено риском развития как местных, так и системных нежелательных побочных эффектов, при этом особое значение имеют атрофия кожи (топический побочный эффект) и подавление гипоталамо-гипофизарной системы (системный побочный эффект). Если говорить о риске развития системных побочных эффектов на фоне применения ФП, то благодаря высокой липофильности и быстрой биотрансформации в печени препарат не оказывает существенного влияния на гипоталамо-гипофизарную систему [9]. Даже при применении больших доз ФП (до 25 г 0,05% крема 2 раза в день под окклюзию в течение 5 дней) не было обнаружено подавления секреции кортизола, что демонстрировало низкую склонность данного лекарственного вещества к системной адсорбции [10]. Крем ФП 0,05% также хорошо переносился больными с распространенной экземой и псориазом и обладал низким потенциалом подавления секреции эндогенного кортизола даже при нанесении его на обширные участки кожного покрова в течение 7 дней [11]. Результаты этих исследований

- **Рисунок.** Молекулярная структура кортизола, флутиказона пропионата и его неактивного метаболита
- **Figure.** Molecular structure of cortisol, fluticasone propionate and its inactive metabolite



демонстрируют безопасность ФП в отношении развития системных побочных эффектов.

Среди местных нежелательных побочных эффектов, развивающихся на фоне применения топических кортикостероидов, атрофия кожи является наиболее распространенным. В ходе проведения клинического исследования с участием больных, страдающих атопическим дерматитом средней и тяжелой степени и получавших топическую терапию ФП, не было обнаружено каких-либо серьезных местных побочных эффектов, включая атрофические изменения кожи. Только у 8,5% из них наблюдалось развитие пустулеза и фолликулита, которое связали с использованием ФП [12].

В другом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании при наблюдении 40 дерматологических больных было констатировано отсутствие значительного влияния ФП 0,05% крема на толщину кожи после однократного ежедневного нанесения препарата на пораженные области в течение 8 нед. Риск атрофичности ФП при этом был сопоставим с аналогичным показателем плацебо [13].

Несмотря на то, что топические глюкокортикоиды обладают противоаллергическим действием и применяются для купирования симптомов гиперчувствительности на коже, они сами могут стать причиной развития аллергических реакций, сопровождающихся ограниченными либо генерализованными экзематозными высыпаниями [14]. Однако результаты патч-тестирования с ФП даже у пациентов с экземой и установленной непереносимостью топических кортикостероидов свидетельствуют о низкой прямой, а также перекрестной сенсибилизации данного препарата [15].

ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Накопленный клинический опыт показал, что ФП является безопасным и эффективным лекарственным средством для лечения псориаза [16], но наиболее часто он применяется в комплексной терапии атопического дерматита.

Топические кортикостероиды, как известно, являются препаратами 1-й линии для лечения атопического дер-

матита. В ходе проведения сравнительного исследования с участием пациентов с данным заболеванием было выявлено, что ФП является эффективным и безопасным средством для наружного лечения атопического дерматита средней и тяжелой степени [17].

При лечении атопического дерматита, как и ряда других хронических дерматозов, может возникать необходимость нанесения топического кортикостероида на кожу лица или в область складок. Такие зоны отличаются высокой чувствительностью кожи, ее относительной тонкостью и склонностью к самоокклюзии. Долгосрочное открытое клиническое исследование с участием 21 взрослого больного с атопическим дерматитом, которые получали 0,005% мазь ФП 2 раза в день в течение первых 2 нед., а затем только 1 раз в день в течение 2 последовательных дней в неделю в течение еще 8 нед. на кожу лица и в интертригинозные области, показало, что у 95% пациентов улучшение наступило спустя 2 нед. от начала терапии. Кроме этого, достигнутая ремиссия сохранялась у большинства из них в течение 71-дневного периода. При этом клинические признаки нежелательных эффектов, таких как атрофия кожи или телеангиэктазия, выявлены не были [18].

В ходе проведения сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности ФП мази 0,005%, назначаемой 2 раза в день больным, страдающим псориазом, были продемонстрированы высокие терапевтические свойства данного препарата, сопоставимые, а иногда и превышающие аналогичные показатели других топических кортикостероидов, широко применяемых при лечении псориаза. Так, при двукратном ежедневном нанесении ФП на пораженные участки кожного покрова взрослых больных с псориазом средней и тяжелой степени, длительно протекающего, со средней площадью пораженной поверхности тела не менее 17%, было обнаружено, что препарат начинал быстро действовать, его применение приводило к значительному уменьшению размера и инфильтрации псориатических бляшек уже через 1 нед. после начала терапии, эритема купировалась через 2 нед. лечения. Кроме этого, ФП отличался хорошей переносимостью [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ФП является топическим кортикостероидом, эффективным и безопасным при лечении широкого спектра острых и хронических стероидчувствительных дерматозов. Этот препарат отличается низким потенциальным риском развития как местных, так и системных нежелательных побочных эффектов и может с успехом применяться для лечения воспалительных дерматозов, особенно

тех, которые имеют длительное, рецидивирующее течение. Кроме этого, использование ФП связано с низким риском развития побочных эффектов при использовании его на чувствительных участках кожного покрова – на коже лица и в межтригинальных областях, что естественно расширяет возможности его клинического применения. 

Поступила / Received 29.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2021

Принята в печать / Accepted 22.04.2021

Список литературы / References

1. Martin N., Weiler J.M., Pearlman D., Jacques L., Nunn C., Forth R. et al. Fluticasone furoate/vilanterol versus fluticasone propionate in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *J Asthma*. 2020;57(4):431–440. doi: 10.1080/02770903.2019.1579344.
2. Berger W.E., Bachert C., Allara R., Koltun A., Kopietz F., Maus J. Evaluation of the in vitro Penetration of Fluticasone Propionate (FP) from Azelastine Hydrochloride–Fluticasone Propionate Nasal Spray (MP-AzeFlu) & Fluticasone Propionate Nasal Spray through EpiAirway™606 Tissues Using Vertical Diffusion Cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):AB406. doi: 10.1016/J.JACI.2017.12.957.
3. 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;7(4):318–334. doi: 10.2165/00063030-199707040-00006.
4. McLean H.M., Khalil M.A., Heiman A.S., Lee H.J. Novel fluorinated anti-inflammatory steroid with reduced side effects: Methyl-9-alpha-fluoropropyl-16-carboxylate. *J Pharm Sci*. 1994;83(4):476–480. doi: 10.1002/jps.2600830406.
5. Högger P., Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor. *Steroids*. 1994;59(10):597–602. doi: 10.1016/0039-128x(94)90054-x.
6. Phillipps G.H., Bailey E.J., Bain B.M., Borella R.A., Buckton J.B., Clark J.C. 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;37(22):3717–3729. doi: 10.1021/JM00048A008.
7. Johnson M. The anti-inflammatory profile of fluticasone propionate. *Allergy*. 1995;50(23S):11–14. doi: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb02735.x.
8. Brazzini B., Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(1):47–58. doi: 10.2165/00128071-200203010-00005.
9. Hebert A.A., Friedlander S.F., Allen D.B. Topical Fluticasone propionate lotion does not cause HPA axis suppression. *J Pediatr*. 2006;149(3):378–382. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.05.008.
10. 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;133:35–36.
11. Tschien E.H., Bucko A.D. Assessment of HPA-axis Suppression with Fluticasone Cream 0.05% in Patients with Extensive Psoriasis or Eczema. *Clin Drug Investig*. 1998;16(2):111–116. doi: 10.2165/00044011-199816020-00003.
12. Juhlin L. Comparison of fluticasone propionate cream, 0.05%, and hydrocortisone-17-butyrate cream, 0.1%, in the treatment of eczema. *Cutis*. 1996;57(2 Suppl.):51–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8646871>.
13. Dykes P.J., Marks R., Hill S., Mills C., Eastwood R. The kinetics of skin thinning induced by topical fluticasone propionate 0.05% cream in volunteer subjects. *Clin Exp Dermatol*. 1996;21(3):180–184. doi: 10.1111/j.1365-2230.1996.tb00058.x.
14. English J.S. Corticosteroid-induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(4):261–264. doi: 10.1046/j.1365-2230.2000.00637.x.
15. Goossens A., Huygens S., Matura M., Degreef H. Fluticasone propionate: a rare contact sensitizer. *Eur J Dermatol*. 2001;11(1):29–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11174134/>
16. James M. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing fluticasone propionate cream, 0.05%, and hydrocortisone-17-butyrate cream, 0.1%, applied twice daily for 4 weeks in the treatment of psoriasis. *Cutis*. 2001;67(4S):2–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11338723/>
17. Khobragade K.J. Efficacy and safety of combination ointment „fluticasone propionate 0.005% plus mupirocin 2.0%“ for the treatment of atopic dermatitis with clinical suspicion of secondary bacterial infection: an open label uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(2):91–95. doi: 10.4103/0378-6323.13991.
18. 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(11):804–809. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01571.x.
19. 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(2 Suppl.):39–44. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8646868/>.

Информация об авторе:

Дворянкова Евгения Викторовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; dvoriankova@mail.ru

Information about the author:

Evgeniya V. Dvoriankova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; dvoriankova@mail.ru