

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.16.1.033>



Савкин Н.А.^{1,2} ✉, Афлитонов М.А.^{1,2}, Стрельникова Е.Г.¹, Великанова Л.И.¹,
Артюшкин С.А.¹, Безрукова Е.В.¹, Парцерняк С.А.¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

Терапевтический лекарственный мониторинг флутиказона пропионата в лечении лор-патологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Афлитонов М.А., Савкин Н.А.; обзор литературы, сбор материала, написание текста – Савкин Н.А., Афлитонов М.А.; редактирование статьи – Стрельникова Е.Г., Великанова Л.И., Артюшкин С.А., Безрукова Е.В., Парцерняк С.А.

Подана: 23.09.2025

Принята: 02.02.2026

Контакты: n.savkin2010@yandex.ru

Резюме

Введение. Интраназальные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии для терапии многих лор-заболеваний, в особенности вазомоторного ринита. Определение наличия резистентности и достоверное подтверждение содержания интраназальных глюкокортикостероидов в слизистой оболочке полости носа может стать объективным методом выявления резистентных форм заболевания, а также способом стратификации принятия решения в отношении дальнейшего оперативного лечения.

Цель. Определить объективную концентрацию флутиказона пропионата в слизистой оболочке полости носа при интраназальном применении флутиказона пропионата.

Материалы и методы. Проведено обследование фрагментов слизистой оболочки полости носа у 39 пациентов, возраст которых составил от 21 до 68 лет. Средний возраст – $44,5 \pm 23,49$ года. Среди них мужчин – 18 (46,15%), женщин – 21 (53,85%). Для определения референсных значений содержания флутиказона пропионата в тканях получали биологическую жидкость из гипертрофированных участков слизистой оболочки нижних носовых раковин при помощи метода аспирационного пузыря. Определение концентрации флутиказона пропионата выполнялось при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Концентрация при применении флутиказона пропионата у пациентов по поводу вазомоторного (неаллергического, неинфекционного) ринита (НАР) в течение одного месяца в слизистой оболочке полости носа составила $128 \pm 27,7$ нг/мл, при трехмесячном применении – $210,5 \pm 35,8$ нг/мл, шестимесячном – $298,5 \pm 25,3$ нг/мл. Отмечено наличие резистентных форм НАР с низкими уровнями флутиказона пропионата ($35 \pm 3,54$ нг/мл). В двух случаях концентрация флутиказона пропионата была ниже предела обнаружения.

Заключение. При проведении терапевтического лекарственного мониторинга флутиказона пропионата можно использовать следующие референсные уровни – 128–298,5 нг/мл.

Ключевые слова: вазомоторный ринит, интраназальные глюкокортикостероиды, высокоэффективная жидкостная хроматография, флутиказона пропионат, терапевтический лекарственный мониторинг, метод аспирационного пузыря

Savkin N.^{1,2} ✉, Aflitonov M.^{1,2}, Strelnikova E.¹, Velikanova L.¹, Artyushkin S.¹, Bezrukova E.¹, Partsernyak S.¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

² Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

Therapeutic Drug Monitoring of Fluticasone Propionate in the Treatment of ENT Pathology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Aflitonov M., Savkin N.; literature review, data collection, manuscript writing – Savkin N., Aflitonov M.; editing – Strelnikova E., Velikanova L., Artyushkin S., Bezrukova E., Partsernyak S.

Submitted: 23.09.2025

Accepted: 02.02.2026

Contacts: n.savkin2010@yandex.ru

Abstract

Introduction. Local intranasal (topical) glucocorticoids are the first-line therapy of many otolaryngological diseases, especially vasomotor rhinitis (non-allergic rhinitis (NAR)). Determining the presence of resistance and reliably confirming the content of intranasal glucocorticosteroids in nasal mucosa could become an objective method for identifying resistant forms of the disease, as well as a way for stratifying decisions regarding further surgical treatment.

Purpose. To determine the objective concentration of fluticasone propionate in the nasal mucosa following its intranasal application.

Materials and methods. Samples of nasal mucosa from 39 patients aged 21 to 68 years were tested. The average age of patients was 44.5 ± 23.49 years. Among them, there were 18 men (46.15%) and 21 women (53.85%). To establish reference values for fluticasone propionate content in tissues, biological fluid was obtained from hypertrophied areas of the inferior turbinate using the suction blister method. Fluticasone propionate concentration was assessed by high-performance liquid chromatography.

Results. The concentration of fluticasone propionate in the nasal mucosa of patients with non-allergic rhinitis (NAR) after one month of use was 128 ± 27.7 ng/ml. After three months of use, it increased to 210.5 ± 35.8 ng/ml, and after six months, it was 298.5 ± 25.3 ng/ml. The presence of resistant forms of NAR with low concentration of fluticasone propionate (35 ± 3.54 ng/ml) was revealed. In two cases, the concentration of fluticasone propionate was below the detection limit.

Conclusion. During therapeutic drug monitoring of fluticasone propionate, the following reference levels can be used: 128–298.5 ng/ml.

Keywords: non-allergic rhinitis, intranasal glucocorticosteroids, high-performance liquid chromatography, hypertrophy of inferior nasal turbinate, fluticasone propionate, therapeutic drug monitoring, suction blister method

■ ВВЕДЕНИЕ

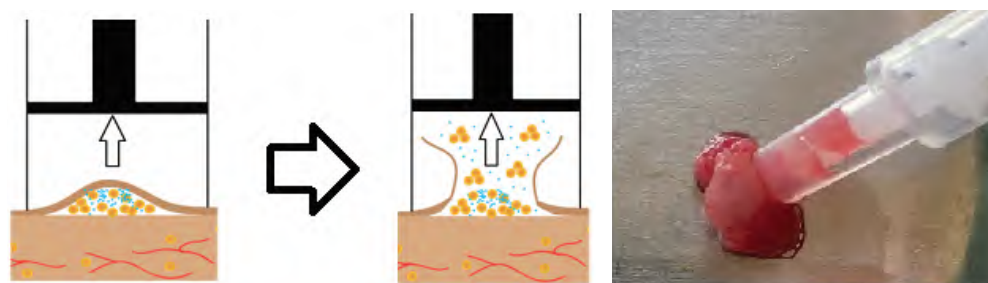
Вазомоторный (неаллергический, неинфекционный) ринит (НАР), характеризующийся наличием стойкой назальной обструкции и ринореи, может служить хорошей клинической моделью для изучения объективных концентраций флутиказона пропионата. По последним данным, распространенность этого заболевания у населения промышленно развитых стран составляет 10–20%. Как правило, неаллергический ринит характеризуется более поздней манифестацией (от 30 до 60 лет) и чаще возникает у женщин [1].

Интраназальные глюкокортикостероиды (инГКС) в современном мире являются первой линией медикаментозной терапии после постановки диагноза НАР. В Российской Федерации разрешены к применению инГКС на основе мометазона фуроата, флутиказона фуроата, флутиказона пропионата, дексаметазона, будесонида и беклометазона. Научный интерес этой статьи сфокусирован именно на флутиказона пропионате, поскольку препарат оказывает действие на цитокиновый профиль, снижая количество CD3+–клеток, уменьшает уровень основного белка, IL-4, IL-5 и обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам [2]. Препарат нацелен на уменьшение назальной обструкции. В современной клинической практике существует большая актуальная потребность определения объективной концентрации флутиказона пропионата в слизистой оболочке полости носа для стратификации пациентов по наличию или отсутствию резистентности к инГКС [3].

Определение концентрации инГКС чаще всего производится при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Лекарственный мониторинг флутиказона пропионата при НАР может позволить стратифицировать истинно резистентные формы НАР от вторичных. Полученная информация особенно ценна для индивидуального подбора дозы препарата, поддержания концентрации лекарственного средства в пределах необходимого целевого диапазона, оптимизации эффекта препарата, а также для сравнения действия флутиказона пропионата с другими инГКС при лечении НАР. Разработка оптимальной тактики лечения резистентных форм НАР с помощью инГКС позволит улучшить результаты лечения пациентов при использовании флутиказона пропионата [4].

Для получения интерстициальной жидкости используется методика аспирационного пузыря (АП) – suction blister (SB) (рис. 1), основанная на искусственном создании пузыря на слизистой оболочке, что позволяет извлекать интерстициальную жидкость и клеточные элементы прямо из слизистой оболочки полости носа. Вакуумный аспирационный пузырь – это инновационный метод в оториноларингологии, используемый для исследования метаболизма слизистых оболочек различной локализации. Принцип действия: на небольшом участке слизистой создается легкий вакуум, отрицательное давление внутри шприца вызывает отделение эпителия от базальной пластинки и подслизистого слоя, формируя локальный пузырь, наполненный интерстициальной жидкостью и клетками. При продолжительной аспирации (более 30 секунд) стенки пузыря разрушаются, жидкость выходит в полость шприца, что позволяет затем перенести образцы в центрифужные пробирки Eppendorf [5].

Как было отмечено в работе Афлитонов М.А. и соавторов («Оториноларингология. Восточная Европа», 2022), терапевтический лекарственный мониторинг должен включать не только измерение концентрации лекарственного средства, но и клиническую интерпретацию результата для определения дальнейшей тактики лечения.



А

В

Рис. 1. А – схематическое изображение метода аспирационного пузыря; В – фотография процесса получения аспирационного пузыря

Fig. 1. A – schematic representation of the suction blister method; B – photograph of the process of suction blister

В данной работе нами исследуется накопление флутиказона пропионата в тканях слизистой оболочки полости носа [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить объективную концентрацию флутиказона пропионата в слизистой оболочке полости носа при интраназальном применении флутиказона пропионата у пациентов с НАР.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор проб проводился на амбулаторном этапе. Все пациенты были дообследованы на отсутствие аллергической и инфекционной формы ринита в следующем объеме: объективный осмотр, анализ на специфическую чувствительность к IgE (кожное тестирование, определение общего IgE в сыворотке крови), общий анализ крови, исследование уровня СОЭ, проведение компьютерной томографии (в том числе для исключения хронического риносинусита), проведение риноцитограммы (показатели эозинофилии <5%) [7].

Представленное исследование выполнялось *in vitro* (на фрагментах слизистой оболочки носовой полости, полученных в процессе конхотомии задних концов нижних носовых раковин, выполненной по поводу НАР). Забор материала выполнили у 39 пациентов, средний возраст которых составил $44,5 \pm 23,49$ года. Из них мужчин было 18 (46,15%), женщин – 21 (53,85%). Использовался материал пациентов, получавших на амбулаторном этапе флутиказона пропионат. Пациенты получали флутиказона пропионат интраназально: в течение 1 месяца – 13 пациентов; 3 месяцев – 14 пациентов; 6 месяцев – 12 пациентов.

Аспират получали, создавая отрицательное давление в 4 МПа на участке поверхности слизистой диаметром ~3 мм. Для этого использовались стерильные шприцы объемом 10 мл. Собранные образцы хранили в центрифужных пробирках Eppendorf при температуре -20°C до проведения анализа. Хроматографический анализ выполняли на жидкостном хроматографе Agilent Technologies 1260 Infinity с диодно-матричным детектором. Условия проведения анализа: колонка Phenomenex

Luna C18 (2), 150×2,00 мм, 5 мкм при температуре 28 °С; предколонка Phenomenex SecurityGuard с картриджами C18 4×2,0 мм, 10/Рк. В качестве подвижной фазы в режиме градиентного элюирования использовали смесь ацетонитрила в бидистиллированной воде (от 25 до 80% ацетонитрила). Скорость потока подвижной фазы – 0,3 мл/мин. Объем вводимой пробы – 30 мкл. Время хроматографирования – 15 минут. УФ-детектирование проводили при длине волны $254 \pm 1,2$ нм (рис. 2).

Фармацевтическая лекарственная форма – флутиказона пропионат, спрей назальный 50 мкг/доза (серия № R01AD08), помеченный как содержащий 50 мкг на одно нажатие, был изготовлен (Glaxo Wellcome, Испания) и получен на российском рынке. Все реагенты, использованные в работе, были аналитической чистоты, а растворители для ВЭЖХ – квалификации ВЭЖХ: хлороформ «для жидкостной хроматографии», «Экос-1» (Россия), ацетонитрил (сорт «0», «Криохром», Россия). Для построения калибровочной зависимости по методу абсолютной градуировки использовался раствор флутиказона (препарат Фликсоназе, Испания) различной концентрации. Определение флутиказона проводилось в образцах тканей 39 пациентов (39 образцов). Все образцы замораживались и хранились при –20 °С. Подготовка реальных образцов к анализу включала в себя экстракцию хлороформом и выпаривание в токе воздуха до сухого остатка. Полученный сухой остаток растворяли в 60 мкл подвижной фазы и переносили в микроцифры для ВЭЖХ для последующего анализа.

Оценку субъективного состояния пациентов проводили по шкале назальной обструкции, предложенной Arikap O.K. и соавторами. Преимущество шкалы заключается в простоте применения и оценке субъективного состояния пациентов. Шкала является аналогом ВАШ, степень назальной обструкции оценивается от 0 до 4, где 0 – отсутствие проблем с носовым дыханием, 1 – умеренное затруднение носового дыхания, 2 – выраженное затруднение носового дыхания, 3 – полная назальная обструкция. Заполнение шкалы производилось пациентами до начала исследования и через 1, 3 и 6 месяцев после начала исследования [8]. Результаты приведены в табл. 2.

Оценку объективной симптоматики оценивали при помощи метода передней активной риноманометрии при помощи прецизионного электронного риноманометра.

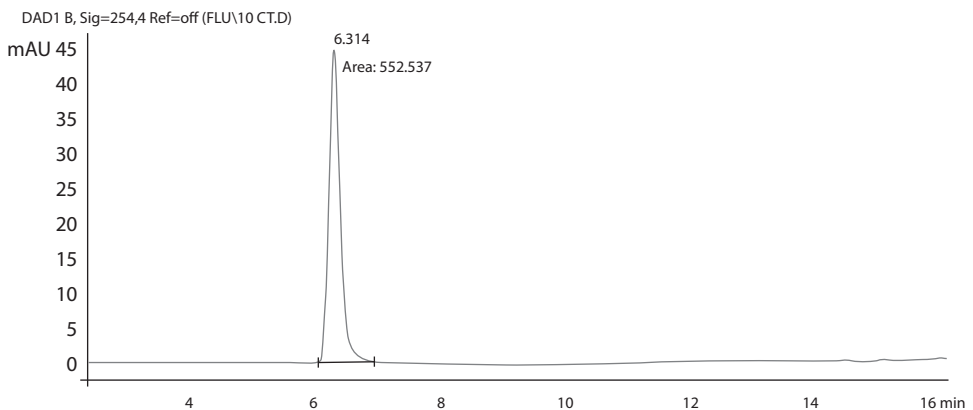


Рис. 2. На хроматограмме представлен пик, соответствующий стандартному раствору флутиказона пропионата

Fig. 2. Chromatogram shows a peak corresponding to the standard solution of fluticasone propionate

Обработка полученных данных осуществлялась посредством программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и StatSoft Statistica версии 10.0. Для сопоставления различных групп применялись следующие методы статистического анализа: при наличии нормального распределения – критерий Стьюдента (t-критерий), для случаев ненормального распределения – U-тест Манна – Уитни, а также W-критерий Вилкоксона для сравнений между двумя зависимыми группами. Проверка соответствия нормальному закону распределения выполнялась тестом Колмогорова – Смирнова. Корреляционные зависимости оценивались методом рангового коэффициента Спирмена.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа интерстициальной жидкости методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на наличие флутиказона пропионата в нативных образцах слизистой оболочки полости носа у пациентов с НАР показали наличие инГКС во всех образцах. Пример хроматограммы представлен на рис. 3. Качественные параметры содержания флутиказона пропионата в аспиратах слизистой оболочки полости носа различались (табл. 1).

Концентрация при применении флутиказона пропионата у пациентов по поводу НАР в течение одного месяца в слизистой оболочке полости носа составила $128 \pm 27,7$ нг/мл, при трехмесячном применении – $210,5 \pm 35,8$ нг/мл, шестимесячном – $298,5 \pm 25,3$ нг/мл. Отмечено наличие резистентных форм НАР с низкими уровнями флутиказона пропионата ($35 \pm 3,54$ нг/мл) [9].

Передняя активная риноманометрия также проводилась пациентам до начала лечения и далее через 1, 3 и 6 месяцев после начала использования инГКС. В табл. 3 представлены результаты проведенного обследования.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Наибольшее содержание флутиказона наблюдалось в группе пациентов после длительного лечения флутиказона пропионатом сроком свыше трех месяцев. Самые

DAD1 B, Sig=254,4 Ref=off (FLU) STEROIDS 2025-06-17 11-23-14\7.D)

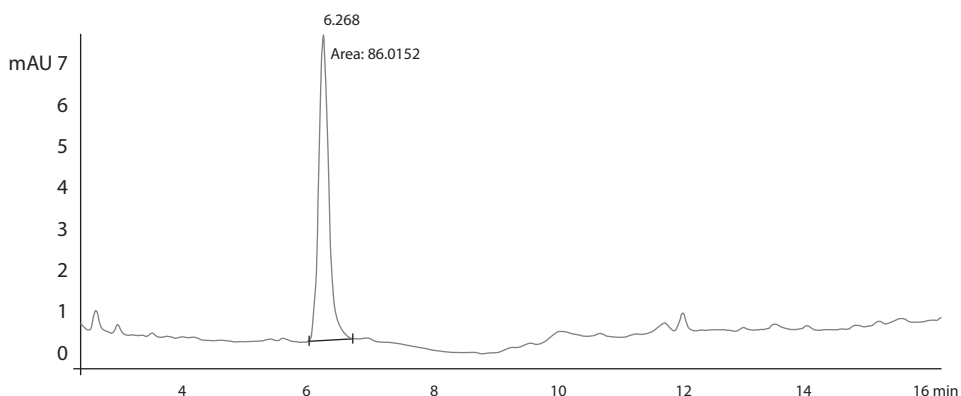


Рис. 3. Пример хроматограммы образца аспирата

Fig. 3. Example of an aspirate sample chromatogram

Таблица 1
Содержание флутиказона на протяжении 1, 3, 6 месяцев во второй группе (M±m)
Table 1
Fluticasone concentration in group 2 by 1, 3, and 6 months (M±m)

Время использования	Содержание флутиказона пропионата в исследуемой группе (нг/мл)
	Гипертрофия слизистой
1 месяц	128±27,7*
3 месяца	210,5±35,8*
6 месяцев	298,5±25,3*

Примечание: * достоверные различия между пациентами в подгруппах в зависимости от длительности терапии флутиказона пропионатом (p<0,05).

Таблица 2
Субъективная оценка назальной обструкции у пациентов по шкале Arikан O.K. (M±m)
Table 2
Subjective assessment scale for nasal obstruction proposed by Arikан O.K. (M±m)

Время использования	Средний балл по шкале назальной обструкции Arikан O.K.
До терапии	3,5±0,5
1 месяц	2,5±0,5
3 месяца	1,5±0,5
6 месяцев	0,5±0,5

Таблица 3
Показатели суммарного сопротивления при риноманометрии у пациентов с НАР до и после лечения (фиксированное давление 150 Па), M±m
Table 3
Total resistance indices during rhinomanometry in patients with non-allergic rhinitis before and after treatment (fixed pressure 150 Pa), M±m

Группы	Суммарное сопротивление при риноманометрии у пациентов с НАР (фиксированное давление 150 Па)
До терапии	0,72±0,06*
1 месяц	0,62±0,06*
3 месяца	0,36±0,015*
6 месяцев	0,33±0,12*

Примечание: * p<0,05.

низкие показатели были зафиксированы в группе испытуемых, получавших препарат в течение 1 месяца. При определении флутиказона пропионата во фрагментах тканей слизистой оболочки нижних носовых раковин методом ВЭЖХ достоверно определили наличие высокой концентрации препарата при его инстилляции на протяжении от 1 до 6 месяцев. Концентрацию флутиказона в слизистой оболочке полости носа пациентов с НАР в дальнейшем можно использовать для разработки референсных значений, необходимых для достижения клинического эффекта при лечении вазомоторного ринита.

В результатах, полученных в исследовании, также прослеживается тенденция к повышению концентрации флутиказона пропионата в тканях с увеличением экспозиции от первого месяца к шестому. Это может объясняться уменьшением отека слизистой внутриносовых структур и повышением получаемой нагрузочной дозы препарата на участки слизистых оболочек полости носа [10].

Таблица 4
Содержание мометазона и флутиказона в гипертрофированных участках нижних носовых раковин в сравнимые промежутки времени (M±m)
Table 4
Mometasone and fluticasone propionate concentration in inferior turbinate at comparable time intervals (M±m)

Время использо- вания	Содержание мометазона и флутиказона в исследуемых группах (нг/мл)	
	Мометазона фураат	Флутиказона пропионат
3 месяца	100,46±9,1*	210,5±35,8*

Примечание: * достоверные различия между пациентами в подгруппах (p<0,05).

Однако имеется количество пациентов (n=8), отмечавших полное отсутствие эффекта от терапии флутиказона пропионатом (2 из первой группы, 4 из второй группы и 2 из третьей группы). Определение инГКС методом ВЭЖХ в участках гипертрофированной слизистой у шестерых пациентов (n=6) выявило низкие уровни флутиказона пропионата (35±3,54 нг/мл), в двух случаях концентрация флутиказона пропионата была ниже предела обнаружения (n=2), что требует дополнительного изучения.

По шкале назальной обструкции данные пациенты отмечали уровень назальной обструкции – 3, как до лечения, так и после (n=8). Показатели передней активной риноманометрии у данных пациентов оказались в пределах 0,74±0,08 Па/см³/с (n=8), что требует дополнительного изучения. Данная группа пациентов в последующем была отобрана на оперативное лечение на внутриносовых структурах для коррекции назальной обструкции.

При сравнении распределения мометазона фураата из литературных источников [6] и флутиказона пропионата в гипертрофированных участках слизистой нижних носовых раковин пациентов из второй группы обращает на себя внимание повышенная концентрация флутиказона пропионата в сравнимые промежутки времени (табл. 4). Однако в исследованиях оценивались уровни при разных нозологиях: мометазона фураат – при полипозном риносинусите, флутиказона пропионат – при вазомоторном рините [11].

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Разработана методика терапевтического лекарственного мониторинга интраназальных глюкокортикостероидов для флутиказона пропионата с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии аспирата из гипертрофированной слизистой нижних носовых раковин пациентов с НАР. Методика может быть использована для проведения отбора пациентов на хирургическое лечение по коррекции внутриносовых структур, поскольку имеется возможность выполнять забор материала для анализа методом аспирационного пузыря интраназально in vivo без удаления фрагментов тканей.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Russell A. Settipane. Epidemiology of Vasomotor Rhinitis. *WAO Journal*. 2009;2:115–118. Available at: <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181ac91ae>
2. Meltzer E.O. The Treatment of Vasomotor Rhinitis With Intranasal Corticosteroids. *World Allergy Organ J*. 2009; Aug 15;2(8):166–179. Available at: <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181af7c93>

3. Aflitonov M.A., Bezrukova E.V., Artyushkin S.A., et al. Role of physical parameters of environment in formation of parietal edema and polypous changes in mucous membrane of paranasal sinuses. *Russian Otorhinolaryngology*. 2022;21(3):8–16. Available at: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-8-16> (In Russ.)
4. Aflitonov M., Artyushkin S., Partsernyak S., et al. Specific features of melatonin metabolism in chronic rhinosinusitis poliposa associated with multimorbid cardiovascular pathology. *Russian Otorhinolaryngology*. 2016;84:14–21. Available at: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-14-21> (In Russ.)
5. Patent No RU2821647C1 Russian Federation, IPC G01N 33/48. Method for sampling interstitial biological fluid from mucous membrane: No 20231229532: filed on November 15, 2023; published June 25, 2024. Aflitonov M.A., Artyushkin S.A., Moiseeva E.A., Varyushina E.A., Bezrukova E.V.; patent holder: Aflitonov M.A. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2821647C1/ru>
6. Aflitonov M., Strelnicova E., Bezrukova E., et al. Therapeutic drug monitoring for topical glucocorticoids: using high-performance liquid chromatography method for mometasone furoate detecting in nasal polyps. *Otorhinolaryngology Eastern Europe*. 2022;12(3):327–333. Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.3.018> (In Russ.)
7. Serebryakova I.Yu., Kim I.A., Nosulia E.V., Korobkin A.S. Vasomotor rhinitis. The novdel diagnostic modalities. *Russian Rhinology*. 2018;26(4):40–44. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17116/rosrino20182604140>
8. Arikan O.K., Koc C., Kendi T., et al. CT assessment of the effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray treatment on lower turbinate hypertrophy due to vasomotor rhinitis. *Acta Oto-Laryngologica*. 2006;126(1):37–42 Available at: <https://doi.org/10.1080/00016480510012219>
9. Valotis A., Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir Res*. 2007;8:54. Available at: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-54>
10. Segboer C., Gevorgyan A., Avdeeva K., et al. Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;11:CD010592. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010592.pub2>
11. Aflitonov M.A., Strelnikova E.G., Bezrukova E.V., et al. Effect of topical drugs on the local concentrations of IL-5 and mometasone furoate in chronic polypous rhinosinusitis. *Medical Immunology (Russia)*. 2024;26(2):379–388. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-TEO-2646>