

## ФЛЮТИКАЗОНА ФУРОАТ — СПРЕЙ ДЛЯ НОСА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РИНИТАХ

*Navin Goyal, Gunther Hochhaus, Department of Pharmaceutics, University of Florida, Gainesville, Florida, USA*

Флютиказона фуроат является новым глюкокортикоидом, разработанным для лечения аллергического ринита и других воспалительных заболеваний. Для флютиказона фуроата характерен высокий системный клиренс, низкая пероральная биодоступность и низкая абсолютная биодоступность после его интраназального применения (< 0,05 %). Препарат обладает высокой связывающей способностью к своим рецепторам. Флютиказона фуроат назначается один раз в день в дозе 110 мкг. В ходе клинических исследований была протестирована эффективность флютиказона фуроата при сезонных аллергических ринитах и круглогодичных аллергических ринитах. Пациенты, которых рандомизировали к лечению флютиказона фуроатом, испытывали значительное облегчение симптомов со стороны носа и глаз. Кроме того, наблюдалось клинически значимое улучшение в качестве жизни. Препарат хорошо переносился и имел хороший профиль безопасности вследствие снижения его поступления в системный кровоток. Таким образом, флютиказона фуроат является тем препаратом, который эффективно справляется как с носовыми, так и глазными симптомами ринита.

### **Введение**

Аллергический ринит является одним из основных хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, в основе которого лежит атопия и которое проявляется назальными и глазными симптомами. Он широко распространен в США и других западных странах — пораженность населения составляет около 20 %. К наиболее типичным симптомам аллергического ринита относят зуд в носу, чихание, ринорею (обильное выделение водянистой слизи из носа), заложенность носа, зуд в глазах, слезотечение и покраснение глаз [1, 2]. Аллергический ринит оказывает негативное влияние на качество жизни, работоспособность и продуктивность и ложится тяжелым экономическим бременем на больных [3]. К современным фармакотерапевтическим средствам, используемым для лечения данного заболевания, относят пероральные и интраназальные антигистаминные препараты, интраназальные глюкокортикоиды, интраназальные кромоны, пероральные и интраназальные деконгестанты, пероральные и интраназальные антихолинергические средства и антилейкотриены. Интраназальные глюкокортикоиды рекомендуют использовать в качестве терапии первой линии при персистирующих и умеренных/тяжелых аллергических ринитах [1, 4]. Аллергены и другие факторы окружающей среды стимулируют большое количество иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты (включая Т-хелперы), дендритические клетки и тучные клетки. Они инфильтрируют эпителий носа и высвобождают провоспалительные медиаторы. Воспаление опосредуется большим количеством воспалительных белков, которые образуются за счет увеличения генной транскрипции. Последняя, в свою очередь, активируется провоспалительными факторами транскрипции, такими как ядерный фактор каппа би (NF-κB) [5–8].

Лечение глюкокортикоидами эффективно при многих воспалительных заболеваниях, таких как бронхиальная астма, аллергический ринит, ревматоидный артрит, воспалительная болезнь кишечника и аутоиммунные заболевания. Глюкокортикоиды подавляют аллергическое воспаление, которое вносит вклад в формирование такого позднего симптома, как заложенность носа, и могут быть использованы с профилактической целью

для предупреждения развития ранних симптомов при воздействии аллергенов [9, 10]. Успехи в изучении фундаментальных процессов, связанных с генной транскрипцией и клеточной сигнализацией, позволили лучше понять молекулярные механизмы, вовлеченные в подавление воспаления с помощью глюкокортикоидов. Причем знание этих механизмов объясняет способность глюкокортикоидов тормозить развитие воспаления несколькими путями [8, 10].

На клеточном уровне глюкокортикоиды подавляют продукцию хемотаксических медиаторов и молекул адгезии путем снижения выживаемости воспалительных клеток дыхательных путей, таких как эозинофилы, Т-лимфоциты и тучные клетки. Соответственно, количество воспалительных клеток и их активность снижаются. Глюкокортикоиды диффундируют через клеточную мембрану, в цитоплазме связываются с глюкокортикоидными рецепторами и активируют их. Это приводит к быстрому переносу комплекса между глюкокортикоидом и его рецептором в ядро, где он связывается со специфическими последовательностями ДНК в промоторной области стероид-чувствительных генов, называемыми глюкокортикоид-реагирующими элементами [8]. Это приводит к повышению или снижению транскрипции определенных генов, продукты которых вовлечены в развитие воспаления. Путем взаимодействия с рядом факторов транскрипции, таких как NF-κB [5], активированные глюкокортикоидные рецепторы могут прямо тормозить повышенную транскрипцию многих провоспалительных генов [5]. На клеточных линиях человеческого эпителия было показано, что активация NF-κB под влиянием провоспалительных стимулов, таких как интерлейкин-1β (IL-1β), фактор некроза опухоли α (TNF-α) или эндотоксины, приводит к увеличению экспрессии генов, кодирующих провоспалительные белки, например гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [11]. В дополнение к тому, что глюкокортикоиды могут снижать продукцию TNF-α и ингибировать путь активации NF-κB, они также повышают репаративный потенциал поврежденных эпителиальных клеток и улучшают барьерную функцию эпителиальных клеток бронхов [12, 13].

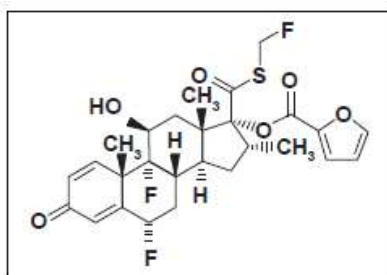


Рисунок 1. Химическая структура флютиказона фуруата

Несмотря на высокую активность, при системном введении глюкокортикоиды приводят к развитию нежелательных побочных эффектов. По этой причине при таких заболеваниях, как ринит, глюкокортикоиды назначают местно. Помимо достижения высокой активности глюкокортикоидов в месте применения при разработке назальных спреев большое внимание уделяется фармакокинетическим параметрам: гормоны должны вызывать желаемые эффекты в полости носа и не вызывать системных побочных эффектов, таких как влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС), снижение плотности костей, глаукома, задержка роста у детей. Глюкокортикоид, применяемый интраназально, должен оставаться в полости носа как можно дольше, поскольку большая часть введенной дозы будет проглатываться. По этой причине глюкокортикоид должен обладать низкой пероральной биодоступностью и, если всосался, должен эффективно выводиться из организма. Следовательно, хороший препарат для интраназального применения должен относительно долгое время удерживаться в полости носа, обладать низкой пероральной биодоступностью и хорошим системным клиренсом [14].

Не так давно для лечения аллергического ринита был одобрен флютиказона фуруат, а в настоящее время ведутся разработки по его использованию при астме (рис. 1) [15].

Он является новой альтернативой другим интраназальным глюкокортикоидам, таким как триамцинолон ацетонид, циклесонид, будесонид, флютиказона пропионат, мометазона фураат и беклометазона дипропионат.

### Способ Доставки

Флютиказона фураат вводят в виде водной суспензии с помощью спрея оригинального дизайна. Суть нововведения сводится к тому, что кнопка для распыления спрея находится сбоку корпуса. Это минимизирует движения наконечника спрея, вводимого в носовую полость, при его распылении. Стабильность спрея и одинаковость доз была подтверждена в исследовании *in vitro* после того, как продукт был оставлен без использования на срок 6 недель. Результаты клинического исследования (фаза III, n = 302) показали, что разработанная форма доставки удобна для пациентов [16]. Важно также, что кнопка, расположенная сбоку, облегчает использование спрея при его распылении третьими лицами. Кроме того, устройство удобно в использовании у детей в возрасте 2 лет и старше [17].

### Метаболизм

Флютиказона фураат метаболизируется главным образом в печени с помощью изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (CYP). Гидролиз S-фторметилкарботионатной группы с помощью CYP3A4 приводит к образованию неактивных метаболитов 17β-карбоксивольной кислоты (рис. 2).

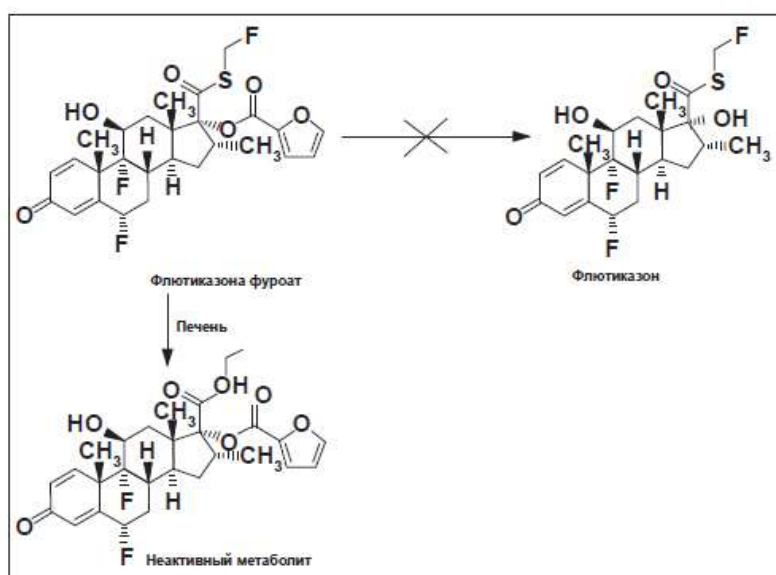


Рисунок 2. Метаболизм флютиказона фурата

Как и при использовании других глюкокортикоидов, метаболизируемых CYP3A4, кетоконазол или другие сильные ингибиторы CYP3A4 могут снижать печеночный клиренс флютиказона фурата и соответственно увеличивать его системные побочные эффекты [18]. Данные, касающиеся индукции и ингибирования ферментов, свидетельствуют о том, что в клинически значимых дозах флютиказона фураат, по всей видимости, не оказывает существенного влияния на цитохром P450-опосредованный метаболизм других соединений. Большая часть его метаболитов выделяется с калом. Нарушения функции

печени могут приводить к снижению клиренса флютиказона фууроата и более выраженной супрессии кортизола (20 %) [18].

### **Фармакокинетика**

Было проведено детальное фармакокинетическое исследование с целью выяснить абсолютную биодоступность флютиказона фууроата, применяемого интраназально, в сравнении с флютиказона фууроатом, вводимым внутривенно [19]. В рамках этого двухпериодного перекрестного исследования здоровым волонтерам интраназально вводили 880 мкг (супратерапевтическая доза) флютиказона фууроата каждые 8 ч (общее количество введений составило 10 раз), а внутривенно — 250 мкг флютиказона фууроата в течение 20 мин. Среднее время до достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) при интраназальном введении составило 0,75 ч (диапазон значений от 0,08 до 8 ч), при внутривенном — 0,29 ч (диапазон значений 0,08–0,33 ч). Геометрическое среднее абсолютной биодоступности для 80 мкг составило < 0,5 % (90% доверительный интервал (ДИ) 0,34–0,74). Это свидетельствует о незначительном системном распределении флютиказона фууроата после интраназального применения. Для определения фармакокинетических параметров были использованы данные внутривенного введения этого препарата и выполнен анализ без компартиментализации. В результате оказалось, что равновесный объем распределения (геометрическое среднее  $V_{dss}$ ) составляет 361,7 л (95% ДИ 264,8–494,0) на фоне высокого клиренса — 58,70 л/ч (95% ДИ 53,33–64,60). Это обуславливает тот факт, что кажущееся время полувыведения составляет около 10,5 ч. В целом значения фармакокинетических параметров указывают на обширное тканевое распределение и быстрый плазменный клиренс, приближающийся к скорости печеночного кровотока. Связывание с белками плазмы крови у флютиказона фууроата составляет около 99 %, и данное лекарственное средство подвергается высокой инаktivации при первом прохождении через печень [20–22]. Фармакокинетический анализ был также выполнен в рамках исследования с варьирующими дозами флютиказона фууроата [23]. Из 1476 образцов плазмы крови, полученных от 502 пациентов, лишь в 5 % случаев были зафиксированы количественно определяемые концентрации флютиказона фууроата, которые не более чем в 3 раза превышали нижнюю границу концентрации, доступной для количественного определения (10 пг/мл). Процент образцов с количественно определяемыми концентрациями флютиказона фууроата увеличивался по мере повышения его дозы. При этом наибольшее число проб с количественно определяемыми концентрациями отмечалось при использовании препарата в дозе 440 мкг [23].

### **Абсорбция/системная биодоступность**

После интраназального введения большая часть дозы флютиказона фууроата удаляется из носа с помощью мукоцилиарного клиренса и, в конечном счете, проглатывается. Вследствие высокой элиминации при первом прохождении через печень только небольшое количество проглоченной фракции (1 %) достигает системного кровотока, что было выяснено после сравнения системных концентраций флютиказона фууроата при его пероральном и внутривенном введении. В целом около 0,5 % интраназально введенной дозы флютиказона фууроата достигает системной циркуляции [18]. Вследствие высокой скорости удаления флютиказона фууроата из полости носа лишь небольшая часть дозы проникает в ткани носа и оттуда в системный кровоток. Высокая скорость удаления из носа характерна и для других липофильных глюкокортикоидных суспензий, вводимых интраназально [24].

## **Связывание с белками/объем распределения**

Флютиказона фуроат в значительной степени связывается с белками плазмы крови (99 %). Этот факт, рассматриваемый вместе с большим объемом распределения, равным 360 л, указывает на то, что тканевое связывание является еще большим (чем больше объем распределения, тем выше тканевое связывание по сравнению со связыванием с белками плазмы). Высокое связывание с белками, которое также характерно для циклесонида и мометазона фуроата, объясняет низкую системную нагрузку этих глюкокортикоидов [25].

## **Связывание с компонентами носовых тканей**

Более длительное время нахождения препарата в носовой полости приводит к увеличению его интраназальных эффектов [14]. Увеличение времени нахождения в носовой полости может быть определено только в тех фармакокинетических исследованиях, в рамках которых сравнивают среднее время нахождения препарата в носу после интраназального и внутривенного введения. Исследования свидетельствуют о том, что связывание с тканями носа является не столь информативным, как связывание с белками плазмы и другими тканями. Оно является обратимым и носит кратковременный характер.

В соответствии с более высоким объемом распределения для флютиказона фуроата характерно более высокое тканевое связывание и более длительное удерживание по сравнению с флютиказона пропионатом, мометазона фуроатом и будесонидом. Это было показано, например, для связывания с эпителиальными клетками легких [5]. По-видимому, это означает, что свободные (находящиеся в плазме крови в несвязанном состоянии) фармакологически значимые концентрации у этих высоколипофильных веществ снижены.

## **Фармакодинамика**

Было показано, что аффинность глюкокортикоидов к своим собственным рецепторам является хорошим косвенным маркером, отражающим активность свободной, не связанной с белками фракции препарата. Также наблюдалась хорошая корреляция между аффинностью к собственным рецепторам и местной активностью при выполнении тестов на побледнение кожи [26]. В одном из новых исследований (хотя оно носило несколько ограниченный характер вследствие малого количества экспериментов) было обнаружено, что среди коммерчески доступных глюкокортикоидов флютиказона фуроат обладает самой высокой аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам, со связывающей способностью, примерно в 30 раз превышающей таковую у дексаметазона [27]. Относительная аффинность к рецепторам была также несколько более высокой у флютиказона фуроата (2989 против 100 у дексаметазона) по сравнению с флютиказона пропионатом (1775) и мометазона фуроатом (2244–2800) [27, 28]. Более высокая аффинность флютиказона фуроата, близкая к таковой у мометазона фуроата, связана, по-видимому, с очень хорошим соответствием между остатком фуроата и боковым «карманом» глюкокортикоидных рецепторов [29]. Стоит, однако, заметить, что высокая связывающая способность с рецепторами не отражает каких-либо фармакологических преимуществ, так как разница в связывающей способности с рецепторами может быть откорректирована дозой. Иными словами, если два препарата различаются только по связывающей способности с рецепторами, то большая доза препарата с более низкой аффинностью будет вызывать те же самые эффекты, что и низкая доза препарата с более высокой аффинностью [30].

Таким образом, более высокая фармакодинамическая активность флютиказона фуurato в отношении действия NF-κB, регрессировании липополисахарид-индуцированной продукции TNF-α мононуклеарами периферической крови и активации глюкокортикоид-реагирующих элементов свидетельствует о том, что для вызывания одних и тех же эффектов требуется меньшая концентрация флютиказона фуurato, нежели иных глюкокортикоидов [5]. Этот факт не предполагает более высокой клинической эффективности флютиказона фуurato, поскольку несколько более высокие свободные (не связанные с белками плазмы крови) концентрации других глюкокортикоидов приведут к развитию тех же фармакодинамических изменений.

В ходе исследований было обнаружено, что профиль избирательности флютиказона фуurato в отношении глюкокортикоидных рецепторов по сравнению с другими стероидными рецепторами является более высоким, чем у мометазона фуurato, будесонида и циклесонида [5, 31]. Факт большей избирательности флютиказона фуurato несколько удивителен, так как ранее считалось, что избирательность глюкокортикоидов, по крайней мере в отношении прогестероновых рецепторов, снижается по мере увеличения липофильности препаратов [30]. Важно также, что значительный клинический опыт применения будесонида и флютиказона пропионата не выявил развития каких-либо значимых побочных эффектов, связанных с взаимодействием с другими стероидными рецепторами. В любом случае нужно проводить клинические исследования, чтобы подтвердить правомочность тех выводов, которые были получены в процитированных здесь исследованиях *in vitro*.

Для тестирования противовоспалительной активности флютиказона фуurato была использована модель *in vivo* — серые крысы с респираторной аллергической эозинофилией, вызванной яичным альбумином [32, 33]. Подобно тому, как ранее было показано, что глюкокортикоиды эффективны при ринитах и воспалительных заболеваниях дыхательных путей, они также угнетают эозинофилию в упомянутой модели. При этом было обнаружено, что при равных дозах флютиказона фуurato вызывает значительно большую степень ингибиции, нежели флютиказона пропионат. Угнетение эозинофилии наблюдалось даже спустя 14 ч после приема флютиказона фуurato, что свидетельствует о значительной длительности противовоспалительного эффекта [5].

## **Клинические Исследования**

Флютиказона фуurato был разработан для лечения аллергического ринита и коммерчески доступен в виде спрея оригинального дизайна. Ниже приведено большое количество исследований, которые были осуществлены с целью протестировать эффективность, безопасность и переносимость флютиказона фуurato при сезонном и круглогодичном аллергическом рините. Пациенты, принявшие участие в этих исследованиях, оценивали свои носовые и глазные симптомы в дневниках по следующей четырехбалльной шкале: 0 — нет симптома, 1 — легкая выраженность симптома, 2 — умеренная выраженность симптома, 3 — тяжелая выраженность симптома. Симптомы оценивались либо за значительный период времени — 12 ч (день, ночь) или 24 ч (сутки), либо в какой-то фиксированный момент времени (утро, вечер; так называемая фиксированная, или немедленная, оценка). Исследование с несколькими дозами флютиказона фуurato было выполнено для того, чтобы подобрать оптимальные дозы препарата для лечения сезонного аллергического ринита у взрослых и детей подросткового возраста [23]. В общей сложности в это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельно-групповое исследование было включено 642 пациента с анамнезом сезонного аллергического ринита. Из них 97 % пациентов полностью закончили 2-

недельное исследование; период скрининга длился с 5-го по 21-й день. Первичными конечными точками исследования были средние изменения за весь период лечения относительно исходного уровня rTNSS (общий балл носовых симптомов, оцененный за 24 ч) и iTNSS (немедленная оценка общего балла носовых симптомов). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 : 1 : 1 к получению плацебо или флютиказона фууроата в дозах 55, 110, 220 и 440 мкг один раз в день (два распыления в каждую ноздрю утром). Пациенты оценивали тяжесть всех носовых и глазных симптомов на непосредственной основе и в течение 24 ч во время всего периода исследования. Качество жизни оценивали с помощью Опросника качества жизни при риноконъюнктивите (RQLQ) в начале и в конце исследования. Образцы плазмы крови собирали в конце 1-й недели, до получения препарата, и спустя две недели лечения через 1 ч после получения препарата. В результате оказалось, что каждая из использованных доз флютиказона фууроата была эффективнее плацебо по средним изменениям rTNSS и iTNSS относительно исходного уровня. Общий балл глазных симптомов (TOSS) представлял собой сумму баллов по трем отдельным глазным симптомам: зуд/жжение, слезотечение и покраснение. Флютиказона фууроат во всех дозах демонстрировал большую эффективность по сравнению с плацебо в отношении rTOSS (общий балл глазных симптомов, оцененный за 24 ч), однако различия достигали статистического уровня значимости только для доз 110, 220 и 440 мкг. Во всех группах, получавших флютиказона фууроат, были отмечены статистически достоверные и клинически значимые улучшения по Опроснику качества жизни при риноконъюнктивите. При этом были отмечены улучшения по всем семи разделам (активность; сон; симптомы, не связанные с носом или глазами; затруднения, связанные с носовыми или глазными симптомами (например, необходимость часто вытирать нос и т.д.); носовые симптомы; глазные симптомы; эмоциональные проблемы). Начало действия флютиказона фууроата было отмечено в 1-й день спустя 8 ч после приема препарата в дозах 110 и 440 мкг и спустя 24 ч после приема препарата в дозах 55 и 220 мкг.

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании у 299 пациентов с сезонным аллергическим ринитом использование флютиказона фууроата в дозе 110 мкг один раз в день приводило к клинически значимому улучшению качества жизни, связанного с ринитом [34]. В рамках рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого клинического исследования 554 детям в возрасте 2–11 лет с сезонным аллергическим ринитом был назначен флютиказона фууроат в дозах 55 или 110 мкг один раз в день. Были обнаружены достоверные улучшения rTNSS при использовании препарата в дозе 110 мкг [35].

Для того чтобы подтвердить результаты относительно эффективности флютиказона фууроата, полученные в исследовании с несколькими дозами данного препарата (см. выше), было проведено клиническое исследование фазы III [6]. При этом для дальнейшего исследования была выбрана доза флютиказона фууроата 110 мкг, поскольку она проявляла клинически достоверные эффекты с наиболее оптимальным соотношением между рисками и выгодами по сравнению со всеми остальными дозами. Данное исследование было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым параллельно-групповым, цель которого сводилась к оценке эффективности флютиказона фууроата в ослаблении носовых и глазных симптомов сезонного аллергического ринита во время одного полного сезона цветения амброзии. Результаты исследования подтвердили эффективность флютиказона фууроата в улучшении rTNSS, iTNSS, rTOSS и качества жизни по Опроснику качества жизни при риноконъюнктивите по сравнению с плацебо. Результаты профинансированного фармацевтической компанией плацебо-контролируемого исследования, выполненного у 302 пациентов с симптомами сезонного аллергического

ринита вследствие пыльцы мексиканского можжевельника, также подтвердили пригодность к использованию флутиказона фууроата в дозе 110 мкг один раз в день [36]. До настоящего времени для лечения глазных симптомов, связанных с аллергическим ринитом, использовали лекарственные средства из других терапевтических групп. Например, в Руководстве по аллергическому риниту и его влиянию на астму (2001 г.) рекомендуют использовать антигистаминную терапию [1, 4]. Между тем было обнаружено, что флутиказона фууроат оказывает позитивное влияние на глазные симптомы у пациентов с ринитом [37–39]. Недавно такие же эффекты были обнаружены и у других глюкокортикоидов, например мометазона фууроата [40]. Одно из возможных объяснений глазного эффекта флутиказона фууроата сводится к уменьшению воспаления в области носа, что приводит к снижению высвобождения провоспалительных медиаторов и соответственно меньшей активации клеток воспаления в соседних тканях. Другой механизм может быть связан с улучшением дренажа из глаза в носослезный канал и модуляцией носоглазного нервного рефлекса [41]. Системные эффекты, по всей видимости, не развиваются вследствие весьма малой биодоступности флутиказона фууроата (< 0,5 %). Во многих других исследованиях была подтверждена эффективность флутиказона фууроата в отношении глазных симптомов у пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом, вызванным пыльцой мексиканского можжевельника или амброзией [6, 42, 43]. Ретроспективные исследования мометазона фууроата также выявили подобные глазные эффекты [44].

Было обнаружено, что флутиказона фууроат улучшает качество жизни в ночное время суток у пациентов с сезонным аллергическим ринитом. В рамках этого исследования результаты ночного Опросника качества жизни при риноконъюнктивите (NRQLQ) хорошо коррелировали с улучшениями в разделе RQLQ, касающемся сна [45]. В рамках другого плацебо-контролируемого исследования проводили оценку эффективности и безопасности флутиказона фууроата при круглогодичном аллергическом рините у 302 пациентов. В результате было обнаружено значительное улучшение показателей rTNSS и iTNSS [46]. В другом исследовании, включавшем детей с круглогодичным аллергическим ринитом, флутиказона фууроат в дозе 55 мкг значительно снижал rTNSS и iTNSS по сравнению с плацебо [47].

### **Безопасность и Переносимость**

У ингаляционных глюкокортикоидов безопасность и переносимость зависят главным образом от того, насколько много препарата способно проникать в системный кровоток. А это, в свою очередь, определяется тем, как много препарата абсорбируется со слизистой полости носа и как много проглатываемого препарата способно проникать в кровяное русло (последнее зависит от метаболизма в печени при первом прохождении). Так как флутиказона фууроат дается в виде суспензии, только небольшая часть распыленного интраназально препарата будет абсорбироваться; большая же часть будет удаляться с помощью мукоцилиарного транспорта. Разрушение же препарата в печени при первом прохождении приведет к тому, что только небольшое количество проглоченного препарата поступит в системный кровоток. Все вместе это приводит к низкой абсолютной биодоступности (< 0,5 %) флутиказона фууроата после интраназального введения.

Во всех вышеперечисленных исследованиях флутиказона фууроат хорошо переносился и продемонстрировал профиль безопасности, сравнимый с таковым у плацебо. Благодаря своим фармакокинетическим свойствам флутиказона фууроат оказывал минимальную системную нагрузку при введении в любой из доз, использованных в рамках упомянутого выше многодозового исследования. Следует отметить, что в этом же исследовании не было



обнаружено достоверных различий по сравнению с плацебо в 24-ч содержании кортизола в моче и по маркерам активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль и носовое кровотечение [23]. Даже в высоких дозах (880 мкг), вводимых 10 раз с интервалом 8 ч, флютиказона фуруат хорошо переносился и не вызывал развития серьезных побочных эффектов. Высокие дозы также не оказывали влияния на сердечную функцию. Во всех процитированных выше исследованиях были сообщены одинаковые результаты о переносимости и безопасности флютиказона фуруата.

С целью оценки безопасности флютиказона фуруата при длительном лечении данным препаратом было выполнено 52-недельное плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное (соотношение пациентов с флютиказона фуруатом и с плацебо 3 : 1) исследование, включавшее 806 пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом, которым назначали однократно интраназально 110 мкг препарата. В результате о побочных эффектах сообщили 77 % пациентов из группы с флютиказона фуруатом и 71 % из плацебо-группы. Наиболее частыми осложнениями были головная боль и назофарингит, хотя достоверных различий между группой с флютиказона фуруатом и плацебо не было. Двадцать процентов пациентов из группы флютиказона фуруата и 8 % из группы плацебо сообщили об эпизодах легкого носового кровотечения [48]. В обеих группах не было изменений в 24-ч содержании кортизола в моче. Среднее изменение внутриглазного давления было также одинаковым в обеих группах. В другом исследовании, в ходе которого детям в возрасте 2–12 лет с круглогодичным аллергическим ринитом назначали флютиказона фуруат в дозе 110 мкг один раз в день в течение 6 недель, не было отмечено супрессивного влияния препарата на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [49]. В еще одном 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с сезонным аллергическим ринитом был обнаружен сходный профиль безопасности [47]. В целом наблюдаемые побочные эффекты были сопоставимы с теми, которые встречаются при использовании других интраназальных глюкокортикоидов; при этом чаще всего отмечались головная боль и носовое кровотечение [49, 50–53]. Как видно, результаты различных исследований свидетельствуют о хорошем профиле безопасности интраназально применяемого флютиказона фуруата. Вместе с тем известно, что при системном введении глюкокортикоидов развиваются такие побочные эффекты, как снижение продукции кортизола и задержка роста [54, 55]. Поэтому инструкция к флютиказона фуруату содержит указание на задержку роста как потенциально возможный побочный эффект. В ней также указывается, что доступные исследования не позволяют исключить супрессию как потенциально побочный эффект.

## **Выводы**

Для флютиказона фуруата характерна низкая системная биодоступность после интраназального введения (< 0,5 %) вследствие низкой водорастворимости (–0,1 мкг/мл), значительного мукоцилиарного клиренса и выраженного метаболизма при первом прохождении через печень после проглатывания препарата. При клинически значимых дозах (110 мкг), так же как и при супратерапевтических (880 мкг), системное влияние препарата практически не выражено, что приводит к низкой частоте развития побочных эффектов. Подобно другим глюкокортикоидам, флютиказона фуруат эффективно устраняет глазные и носовые симптомы, снижая необходимость в назначении дополнительной терапии [40–45]. Неудивительно, что пациенты сообщают об улучшениях в качестве жизни. В ближайшем будущем необходимо провести хорошо спланированные контролируемые

клинические исследования, которые бы позволили сравнить флютиказона фуоат с другими интраназальными глюкокортикоидами.

***Оригинал статьи опубликован в *Drugs of Today*. — 2008. — 44 (4). — 251-260.***

***Перевод к.м.н. А.В. Савустьяненко***

***Публикуется при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн***