

Інтраназальна форма фіксованої комбінації олопатадину-мометазону в терапії сезонного алергічного риніту

Сезонний алергічний риніт (САР) – це хронічне запальне захворювання, на яке в США страждають приблизно 9,2 млн дорослих і 5,2 млн дітей, створюючи значущий економічний тягар для країни. У 2016 р. загальні щорічні витрати на САР оцінювали в 24,8 млрд доларів США. Ці витрати переважно пов'язані з ліками, що відпускаються за рецептом, на них припадає понад 50% зазначеної суми. Метою наведеного огляду є оцінка фармакологічних властивостей, ефективності та безпеки фіксованої комбінації олопатадину-мометазону в лікуванні САР.

Ключові слова: САР, Ріалтріс, GSP301, олопатадин, мометазон.

Є кілька медіаторів, причетних до патофізіології САР. На ранній стадії реакції (протягом декількох хвилин) на тлі впливу алергену в пацієнта з atopією виробляється імуноглобулін Е (IgE) і розвиваються симптоми САР з переважним залученням слизової оболонки носа. Потім IgE зв'язується з рецепторами IgE, які активують опасисті клітини, що призводить до вивільнення декількох медіаторів запалення, таких як гістамін, цитокіни, лейкотрієни та простагландини. Ці медіатори відповідають за назальні клінічні симптоми, такі як закладеність носа, чхання, свербіж і/або ринорея. У пізній фазі реакції (через кілька годин) відбувається надходження запальних клітин, таких як еозинофіли, базофіли, моноцити і нейтрофіли, які секретують інтерлейкіни. Така реакція відповідальна за хронізацію процесу. Симптоми САР негативно впливають на якість життя через порушення сну, втому, дратівливість, депресію і/або зниження продуктивності на роботі і в школі [4, 5]. Крім безпосереднього впливу на якість життя САР також сприяє обтяженню перебігу інших респіраторних захворювань, таких як бронхіальна астма і бронхіт [2]. Фармакотерапія є зручним і ефективним способом негайного полегшення симптомів САР. Однак в одному з опитувань 47% пацієнтів із САР, які приймали принаймні один лікувальний засіб, що відпускається за рецептом, повідомили про використання для купірування симптомів принаймні 2 або більше препаратів, що відпускаються за рецептом, плюс безрецептурний засіб. Таке поєднане застосування декількох лікарських засобів може призвести до збільшення витрат на охорону здоров'я, а також до відмови від лікування в пацієнтів. Таким чином, для ефективної терапії симптомів у пацієнтів із САР дуже важливо підібрати препарат, що забезпечує як негайне, так і тривале полегшення симптомів за мінімальних побічних ефектів [4].

Антигістамінні препарати (АГП) і інтраназальні кортикостероїди (ІНКС) завжди були основним методом терапії САР. Одночасне застосування швидкодіючого інтраназального АГП й ІНКС ефективніше усуває симптоми САР, ніж монотерапія [9, 10]. Використання для лікування САР одного комбінованого назального засобу замість декількох монопрепаратів може мати додаткові переваги, зокрема зниження витрат на охорону здоров'я [11] та підвищення прихильності до лікування [12, 13]. У січні 2022 року Управління із санітарного контролю за продуктами харчування та медикаментами США (FDA) схвалило назальний спрей (Ryaltris), що містить олопатадину гідрохлорид і мометазону фураату моногідрат для лікування симптомів САР у пацієнтів віком від 12 років [6]. Олопатадин і мометазон окремо є ефективними інтраназальними препаратами з хорошою переносимістю для лікування САР [14-17]. Як і окремі компоненти для монотерапії, фіксована комбінація олопатадину і мометазону (ОМ) показана в разі САР. Однак існують відмінності в початку і тривалості дії монопрепаратів і їх комбінації.

Клінічна фармакологія

Механізм дії

ОМ – це комбінація фіксованих доз АГП олопатадину гідрохлориду і КС мометазону фураату. Олопатадин виявляє подвійну активність як селективний АГП, що має здатність

стабілізувати опасисті клітини. Олопатадин діє як АГП, з'єднуючись із неактивними рецепторами гістаміну-1 (H_1) і стабілізуючи їх конформацію. Це зміщує рівновагу в бік неактивного стану, тим самим перешкоджаючи дії гістаміну на H_1 -рецептори сенсорних нейронів і дрібних кровоносних судин, що призводить до пригнічення алергічного запалення [18]. Завдяки фактору транскрипції, відомому як ядерний фактор-кВ, дія олопатадину на запалення також полягає в пригніченні презентації антигену, експресії прозапальних цитокінів і молекул клітинної адгезії, а також хемотаксису [18]. Іншим фактором, що впливає на механізм дії олопатадину, є його здатність стабілізувати опасисті клітини, що призводить до інгібування їх активації та вивільнення гістаміну [18].

Мометазон – це КС із потужною протизапальною активністю. Зв'язування КС із КС-рецепторами в цитоплазмі призводить до утворення комплексу, який проникає в ядро клітини, зв'язується з регуляторними послідовностями ДНК в промоторах генів і регулює експресію прозапальних і проти-запальних генів [19, 20]. Мометазон інгібує експресію генів, відповідальних за розвиток і підтримання запалення, вироблення прозапальних цитокінів і експресію молекул адгезії. Точний механізм дії КС у разі САР до кінця не з'ясований (рис.).

Фармакокінетика

Ураховуючи комбінацію двох активних лікарських засобів, для визначення популяційної фармакокінетики та оптимального дозування препарату були використані 2 відкритих перехресних дослідження. В обох оцінювали, чи спричинює фіксована комбінація ОМ суттєві зміни фармакокінетичних властивостей будь-якого з препаратів [21, 22]. Під час аналізу олопатадину були об'єднані дані 30 рівномірно рандомізованих пацієнтів для отримання 1 з 6 видів лікування протягом трьох 48-годинних періодів терапії. Олопатадин у складі комбінованого препарату і олопатадин, схвалений FDA, застосовували одноразово (по 2 впорскування в кожен ніздрю) [22]. Фармакокінетичні параметри в обох випадках виявилися порівняними. Аналогічно, для вивчення властивостей мометазону поєднали дані 30 рівномірно рандомізованих пацієнтів для отримання 1 з 6 видів лікування протягом трьох 48-годинних періодів терапії [21]. Мометазон у складі комбінованого препарату і мометазон, схвалений FDA, застосовували одноразово (по 2 впорскування в кожен ніздрю). Результати обох досліджень показали, що комбінація олопатадину і мометазону не чинила будь-якого істотного впливу на фармакокінетику кожного з препаратів у складі фіксованої комбінації порівняно із застосуванням кожного компонента окремо [6, 21, 22].

Лікарські взаємодії

У ході клінічних випробувань не повідомляли про будь-які лікарські взаємодії. Хоча не проводили офіційних досліджень щодо прямих лікарських взаємодій із фіксованою комбінацією ОМ [6], є очікуваним, що лікарські взаємодії комбінованого препарату відобразатимуть взаємодії окремих її компонентів – олопатадину і мометазону.

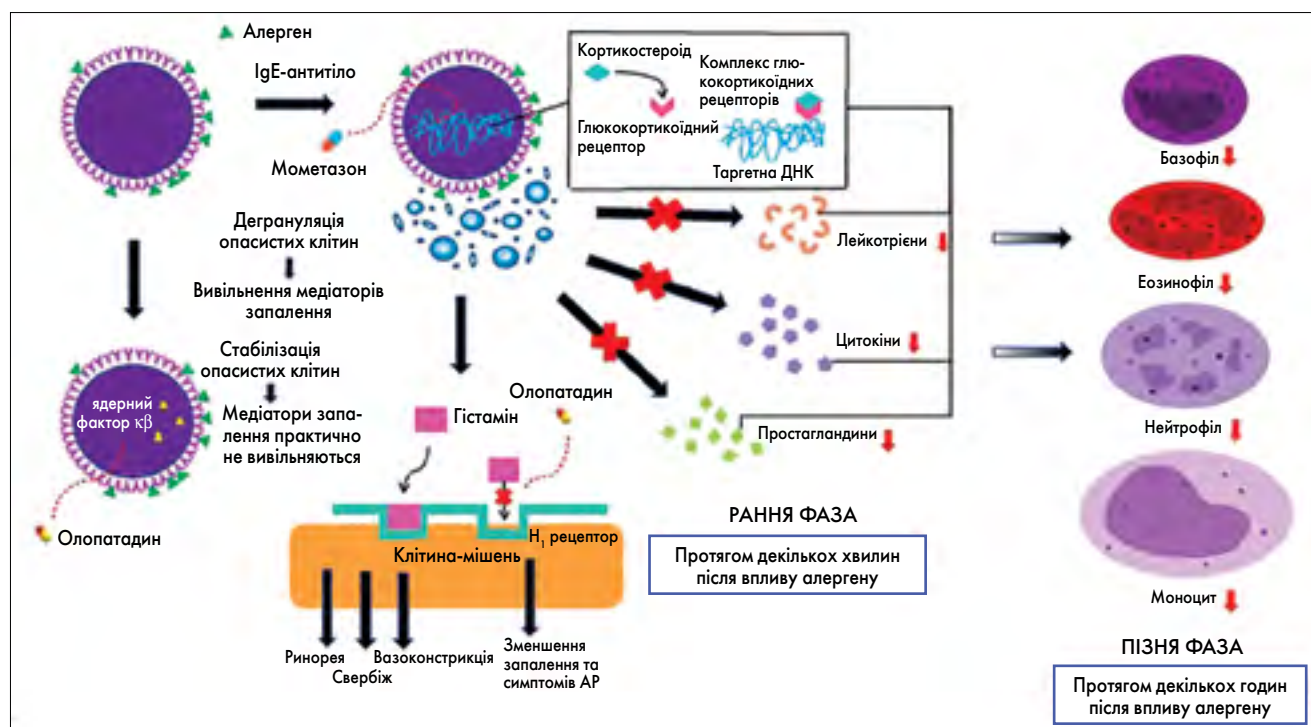


Рис. Механізм дії ОМ.

Дозування і спосіб застосування

Оптимальне дозування фіксованої комбінації ОМ було визначено в ході дослідження II фази, яке порівнювало ефективність і безпеку одноразового застосування комбінованого препарату проти дворазового, в результаті було продемонстровано значне покращення показників загальних назальних симптомів (rTNSS) у порівнянні з плацебо при дворазовому застосуванні препарату.

Несприятливі наслідки

Маркуванням FDA описувало побічні реакції, пов'язані із застосуванням фіксованої комбінації ОМ, на основі об'єднаних даних досліджень Gross та співавт. [25] і Hampel та співавт. (n=1189) [26]. Найчастішими побічними реакціями (частота = 1%), що спостерігали в разі застосування препарату, були дисгевзія (спотворення відчуття смаку), носова кровотеча та відчуття дискомфорту в носі [6, 25, 26].

Значення застосування фіксованої комбінації ОМ для ведення пацієнтів та клінічної практики

Згідно із сучасними рекомендаціями, для стартової терапії САР застосовують інтраназальні АГП (ІНАГП), особливо за легкої форми захворювання [29].

Однак у разі персистуючого САР як бажаний препарат рекомендують ІНКС [29]. Виходячи з цих двох пунктів, сучасні гайдлайни рекомендують розглянути комбінацію ІНКС і ІНАГП для стартової терапії САР середньотяжкого і тяжкого ступеня в пацієнтів віком ≥ 12 років із тривалими симптомами, які не усуваються за допомогою монотерапії [29]. Це може бути значною мірою пов'язано з відмінностями в початку і тривалості дії ІНАГП та ІНКС.

ІНАГП виявилися ефективними в лікуванні симптомів, пов'язаних із закладеністю носа [30]. Згідно з даними, отриманими в ході досліджень III фази, початок дії комбінованого препарату становив приблизно 15 хв, що, найімовірніше, пов'язано з початком дії олопатадину гідрохлориду, що становить від 15 до 30 хв [25, 26]. До того ж ІНАГП має перевагу з огляду на цілеспрямовану доставку ліків у тканини носа, таким чином обмежуються системні ефекти [31]. Водночас ІНКС довели свою ефективність у зменшенні назальних симптомів САР в ході численних плацебо-контрольованих клінічних випробувань [17, 30]. Крім того, ІНКС продемонстрували сприятливий вплив на очні симптоми САР, які зазвичай поєднуються з назальними [30, 32]. Додатковою перевагою зменшення назальних та очних симптомів САР є значне поліпшення сну та якості життя [30, 33]. Результати обох досліджень III фази підтвердили тривалість ефекту фіксованої комбінації ОМ протягом усього 14-денного періоду лікування САР, з чого випливає, що ефект препарату згодом не слабшає [25, 26].

Фіксована комбінація ОМ забезпечує швидко та тривалу дію, що дає змогу використовувати препарат як дуже зручний та ефективний. Хоча застосування комбінованого препарату теоретично збільшує ризик побічних ефектів, усі клінічні випробування не показали статистично значущої різниці в частоті розвитку побічних ефектів комбінованого препарату порівняно з його окремими компонентами [25, 26]. Систематичний огляд і метааналіз двох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) II фази і 3 РКД III фази за участю пацієнтів із САР у групі, що отримувала двічі на добу фіксовану комбінацію ОМ, і в контрольній групі, що отримувала плацебо [34], показали, що в усіх 5 дослідженнях статистично значуще поліпшувалися показники rTNSS (загальна оцінка тяжкості назальних симптомів) та tTNSS (миттєва оцінка загальних назальних симптомів). Більше того, в усіх 5 дослідженнях, що увійшли до систематичного огляду та метааналізу, було продемонстровано значне поліпшення очних симптомів у пацієнтів із САР [34].

Висновок

Поєднання АГП олопатадину й КС мометазону у складі фіксованої назальної комбінації забезпечує швидке полегшення симптомів САР та запобігає поступовому послабленню дії кожного компонента окремо. Дані численних клінічних випробувань II і III фаз продемонстрували, що зазначена фіксована комбінація забезпечує значне полегшення симптомів САР і є доцільним варіантом комбінованого лікування за допомогою одного лікарського засобу короткотривалого САР. Для пацієнтів віком ≥ 12 років фіксована комбінація ОМ може розглядатися як стартова терапія середньотяжкого і тяжкого САР зі стійкими симптомами, незважаючи на застосування монотерапії.

Реферативний огляд Lim L. et al. Intranasal Olopatadine-Mometasone in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *Annals of Pharmacotherapy*, 2023.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію дивіться: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10600280221124230>

РІАЛТРИС



ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД +
МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

Нова

ФІКСОВАНА
КОМБІНАЦІЯ
ДЛЯ ТЕРАПІЇ
АЛЕРГІЧНОГО
РИНИТУ

Моя КОМБІНАЦІЯ

*Попегшення симптомів АР та показників
якості життя порівняно з плацебо
($p < 0,05$)¹⁻⁴

ДЛЯ
вдалого дня*



*Сезонна інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАЛТРИС. Склад діючих речовин: олопатадину гідрохлорид і мометазону фуроат. 1 доза містить олопатадину гідрохлориду 685 мкг еквівалентно олопатадину 600 мкг та мометазону фуроату моногідрату еквівалентно мометазону фуроату 25 мкг. Лікарська форма: Спрей назальний дозований, суспензія. Основні властивості: Показання: Сезонний алергічний риніт. Протипоказання: Підвищена чутливість до олопатадину гідрохлориду, мометазону фуроату або до інших компонентів препарату. Наявність некрозової локалізованої інфекції слизової оболонки носової порожнини. Через підвищений ризик носоглоткового та загального риніту, інфекцій, які не викликають перенослих виразок носової перегородки, кірпурного втручання на носі або травму носа, не повинні застосовувати препарат РІАЛТРИС до повного одужання. Застосування у період вагітності або годування груддю. Специальне дослідження до препарату РІАЛТРИС у період вагітності або годування груддю не проводилося. РІАЛТРИС слід застосовувати лише у разі, якщо очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Застосування у період годування груддю. Невідомо, чи потрапить олопатадину гідрохлорид та мометазону фуроат у грудне молоко людини. РІАЛТРИС можна, що годиться годувати слід застосовувати лише у разі, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини. Спосіб застосування та дози: Препарат призначений тільки для інтраназального застосування. Дозування і діли віком від 12 років: рекомендована доза становить 2 вприскування в кожному носовому ході 2 рази на добу. Діти: немає достатнього клінічного досвіду щодо застосування препарату дітям віком до 12 років, тому його не слід застосовувати пацієнтам цієї вікової категорії. Побічні реакції. Дані з безпеки, опісані нижче, відображають застосування препарату РІАЛТРИС у 5062 пацієнтів з сезонним алергічним ринітом у клінічних дослідженнях тривалістю 2 тижні. З боку носової системи: диспоезія - часті, запалювання, кірпурість, свербіж, тривожність, безсоння - нечасті; інфекції та інвазії: фарингіт, інфекції дихальних шляхів - часті; з боку органів дихання, придатків клітин та середостіння: кашель, сухість у носі, дискомфорт у носі, подразнення гортані, свистяче дихання - нечасті; з боку центрально-нервової системи: сухість у роті, дискомфорт в животі, біль у животі, біль у спині, біль у шиї, біль у кінцівках, біль у грудях - часті; з боку органів зору: запалювання, свербіж, контактний дерматит - нечасті. Категорія вагітності: За ризиком. Фармакофармакодинаміка: РІАЛТРИС (олопатадину гідрохлорид та мометазону фуроату) - комбінований препарат. Біологічна активність: Біологічна активність олопатадину гідрохлориду: Біологічна активність мометазону фуроату. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 04.08.2020 по 04.08.2025. Інформація щодо подорожів: серпень 2020 року. Інформація про лікарський засіб: надійшло для реєстрації в спеціалізоване відомство, призначене для медичного установа та лікарів, а також для розповсюдження на сайтах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАЛТРИС. Реєстраційне посвідчення: UA/6033/01/01. Назва МОЗ МР199 від 04.08.2020. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 04.08.2020 по 04.08.2025. 2. Cross ON et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2019; 12:630-638. 3. Hantzel PC et al. Allergy Asthma Proc 2019; 40(4):261-272. 4. Segal N et al. Allergy Asthma Proc 2019; 40(5):301-310.



A new way for a new world