Ефективність і безпека комбінованого назального спрею олопатадину гідрохлориду та мометазону фуроату в лікуванні алергічного риніту

Алергічний риніт (АР) – дуже поширений патологічний стан, що часто зумовлюється пилком трав і дерев, шерстю тварин, кліщами домашнього пилу та цвіллю. Оцінки його поширеності в різних регіонах Європи та світу дуже різняться [1, 2], але результати епідеміологічних досліджень демонструють, що на нього страждають до 30% дорослих людей і до 40% дітей. Симптоми можуть чинити значний негативний вплив на якість життя пацієнтів, часто заважати сну і сприяти поганій успішності на роботі та в школі. Крім того, АР є відомим фактором ризику розвитку бронхіальної астми; і, навпаки, ця коморбідність значно підвищується [2, 5-7].

Типовими симптомами АР є ринорея, закладеність носа, чхання та свербіж [8, 9]. Крім того, можуть виникати свербіж і почервоніння кон'юнктиви, а також сльозотеча, першіння в горлі, слизовій оболонці порожнини рота, неспецифічні симптоми, як-от загальне відчуття нездужання, слабкість, втома та стомлюваність, порушення сну [2, 10]. У патофізіології цього стану беруть участь декілька медіаторів. У фазі ранньої реакції (протягом хвилин після впливу) особливо активними є медіатори запалення, що вивільняються з мастоцитів, як-от гістамін, цитокіни, лейкотрієни, простагландини [22]. Ці медіатори відповідають за такі клінічні симптоми, як закладеність носа, чхання, свербіж та/або ринорея. На пізній фазі (після години) спостерігається приплив запальних клітин, як-от еозинофіли, базофіли, моноцити та нейтрофіли, які вивільняють інтерлейкіни і можуть спричинити тривалі або хронічні симптоми.

Традиційно АР розподіляють на сезонну і цілорічну форми залежно від сезонних (переважно зовнішніх) алергенів, наявних в оточенні пацієнта, як-от пилок, або цілорічних (здебільшого в приміщенні) алергенів, як-от кліщі домашнього пилу, шерсть тварин, цвіль та спори. Однак ці терміни можуть бути суперечливими, оскільки симптоми сезонної алергії можуть бути наявними протягом декількох місяців у році, а концентрації цілорічних алергенів здатні змінюватися сезонно [13-15]. Сезонний і цілорічний АР можуть виникати паралельно, причому в певні сезони симптоми наростають; у 80% пацієнтів можна спостерігати змішану форму [13, 14]. Саме тому сьогодні найчастіше використовується нова класифікація, згідно з якою виокремлюють інтермітувальний і персистувальний АР [2, 16]. Нове визначення враховує насамперед не тип тригерного алергену, а тривалість симптомів [16]. Так, під час дослідження, проведеного у Франції, учені виявили, що ≈43,7% пацієнтів із сезонним АР насправді мали персистувальний риніт, тоді як 44,6% хворих, класифікованих як такі, котрі мають цілорічний АР, можна було віднести до таких, що мають інтермітувальну форму [17]. Аналогічні результати згодом отримано і в дослідженнях у Німеччині та Західній Європі [18, 19].

Варіанти лікування АР

Лікування АР передбачає уникнення контакту із тригерним алергеном (уникнення алергену), фармакотерапію, алергенну імунотерапію та варіанти немедикаментозного лікування [1, 2, 23]. Оскільки уникнути алергену часто неможливо, фармакотерапія є основою лікування в поточній ситуації симптоматичного захворювання [1].

Фармакотерапія АР

До препаратів, що застосовуються у фармакотерапії АР, насамперед належать інтраназальні кортикостероїди (ІНКС), інтраназальні й пероральні антигістамінні препарати (АГП), антагоністи лейкотрієнів, інтраназальні препарати кромогліцієвої кислоти, інтраназальні та пероральні вазоконстриктори, засоби для промивання носа [1, 8, 10, 15].

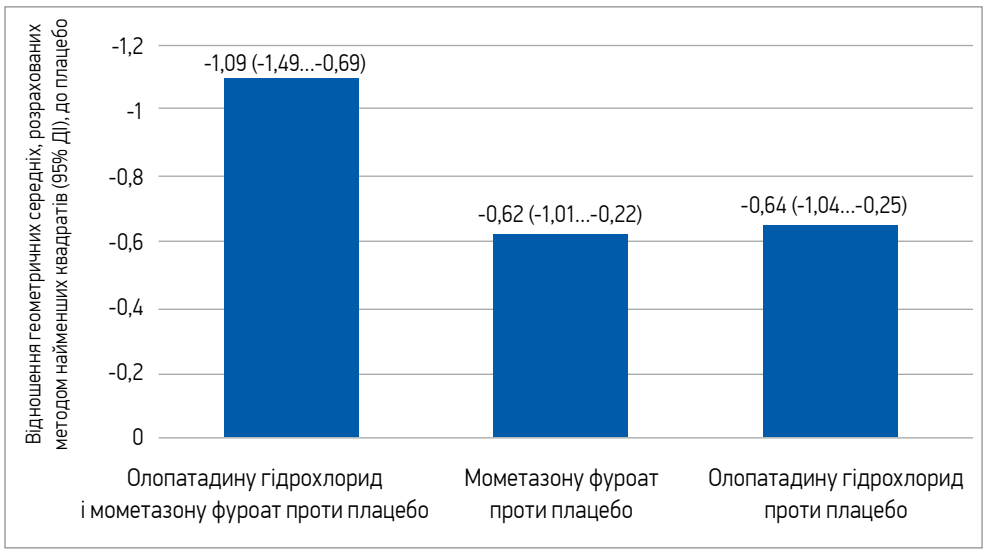

Рис. Порівняння тяжкості симптомів за шкалою rTNSS після 14 днів лікування

У настанові ARIA (Ініціатива «Алергічний риніт та його вплив на перебіг бронхіальної астми») для системи охорони здоров'я Німеччини [2] рекомендовано ІНКС як терапію першої лінії для пацієнтів з інтермітувальним і персистувальним АР; вважається препаратом першого вибору для будь-якої форми АР завдяки їхній високій ефективності та переносимості [2, 15]. Немає чітких доказів відмінностей в ефективності окремих ІНКС порівняно з іншими [24, 25], але існують чіткі відмінності в їхній системній біодоступності [1]. Системна біодоступність мометазону фуроату, циклесоніду, флутиказону фуроату та флутиказону пропіонату є найнижчою серед доступних на цей момент препаратів [23], що мінімізує ризик системних побічних ефектів [26]. Збільшення дози цих препаратів не забезпечує жодної додаткової симптоматичної користі через плоскі криві доза-відповідь. У пацієнтів із захворюванням легкого та середнього ступенів тяжкості пероральні чи інтраназальні АГП також можуть бути ефективними, але вони зазвичай не мають достатньої ефективності в хворих із тяжким захворюванням [1].

З огляду на доступність багатьох протиалергічних препаратів у безрецептурному продажі багато пацієнтів комбінують різні препарати, як-от назальний та пероральний АГП, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, стабілізатори мастоцитів, ІНКС [34-36]. Однак така форма поліпрагмазії, як вільна комбінація назальної АГП з ІНКС, не забезпечує жодної симптоматичної користі порівняно з монотерапією ІНКС [37, 38]. Це пов'язано з невідповідністю фармакологічних або фармакодинамічних властивостей цих методів лікування [10]. Наприклад, ІНКС знаходиться в ліпофільному розчині, а назальний АП – у гідрофільному. Це означає таке: якщо застосувати ІНКС, подальше використання АП не матиме ефекту, оскільки ІНКС утворює тонкий ліпідний шар на слизовій оболонці, і АП більше не може проникати до клітин, щоб чинити ефект. Отже, багато хворих не можуть адекватно лікувати свої симптоми за допомогою доступних монотерапій або їхньої вільної комбінації [36, 39], тому вони незадоволені досягнутим симптоматичним полегшенням [40].

Фіксовані комбінації ІНКС та інтраназальних АП – інноваційний варіант лікування в цій ситуації; вони поєднують переваги АП, що впливають на H_1-гістамінові рецептори (швидкий початок дії), з перевагами ІНКС (сильна, стійка ефективність, у т. ч. проти закладеності носа), а також дуже ефективні в пацієнтів із тяжкими симптомами [2, 10]. На сьогодні лише один препарат, комбінація азеластину та флутиказону [41], був доступний на ринку Німеччини. Нещодавно як альтернативу додано комбінований назальний спрей олопатадину та мометазону, ефективність якого за всіх форм АР середнього та тяжкого ступенів була продемонстрована в метааналізі [42].

Фіксована комбінація ІНКС та інтраназального АП у вигляді назального спрею

У січні 2022 року Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалило назальний спрей олопатадину гідрохлориду та мометазону фуроату для лікування симптомів АР у пацієнтів віком >12 років [57, 58]. Самі собою олопатадин (офтальмологічний) і мометазон (назальний) є ефективними та добре переносимими засобами для лікування АР [59-62]. Як і окремі компоненти у вигляді монотерапії фіксована комбінація також схвалена для терапії АР. Однак існують відмінності щодо початку та тривалості дії [58].

Олопатадин чинить подвійну дію як селективний АГП; діє як АГП шляхом зв'язування мастоцитів, зумовлює неактивну конформацію рецепторів гістаміну 1 (H1) [63]. Крім того, олопатадин може стабілізувати мастоцити, що спричиняє пригнічення їхньої активації та вивільнення гістаміну [63]. Мометазон – глюкокортикоїд із сильним протизапальним ефектом. Мометазон пригнічує експресію генів, відповідальних за розвиток і підтримку запалення, вироблення прозапальних цитокінів[64, 65].

Мета цього огляду – оцінка наявної літератури щодо фармакології, ефективності та безпеки фіксованої комбінації олопатадину гідрохлориду і мометазону фуроату в лікуванні АР, а також надання рекомендацій щодо його використання. Для цього проаналізовано 14 наукових статей про нову фіксовану комбінацію, а також 6 клінічних випробувань.

Фармакокінетика

З огляду на комбінацію двох активних інгредієнтів проведено 2 відкритих перехресних дослідження з одноразовою дозою для визначення фармакокінетики з метою оптимального дозування [66, 67]. Результати обох досліджень показали, що комбінація олопатадину та мометазону не мала значного впливу на фармакокінетику будь-якого препарату порівняно з їхньою монотерапією [57, 66, 67]. Зв'язування олопатадину з білками становить 55%; взаємодії унаслідок витіснення з білків плазми не очікуються [57, 68]. Дослідження продемонстрували, що мометазон здебільшого метаболізується в печінці всіх досліджених видів і зазнає інтенсивного метаболізму до декількох метаболітів [57].

Спосіб застосування та дозування

У 2 дослідженнях II фази вчені вивчали застосування різних доз комбінованого препарату. Прийом препарату 1 р/день (олопатадин 665 + мометазон 50 мкг) і 2 р/день (олопатадин 665 + мометазон 50 мкг) порівнювали із плацебо чи препаратом порівняння [70, 71]. Застосування препарату 2 р/добу із 2 впорскуваннями в кожну ніздрю продемонструвало статистично та клінічно значуще покращення за шкалою rTNSS (Reflective Total Nasal Symptom Score, загальна шкала тяжкості відображених симптомів риніту) порівняно із 2 варіантами монотерапії [70]. Цей режим використовувався для досліджень III фази, оскільки таке дозування відповідало нормативному порогу для комбінацій фіксованих доз.

Клінічні дослідження фіксованої комбінації

Ефективність препарату, що містить фіксовану комбінацію олопатадину гідрохлориду та мометазону фуроату, в лікуванні АР перевірена в 2 подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях II фази [70, 71] і 3 випробуваннях III фази [72-74]. Основними кінцевими точками, які оцінювали в кожному клінічному дослідженні, були iTNSS (миттєва загальна оцінка носових симптомів) та/або rTNSS.

У першому випробуванні II фази [71] використали камеру експозиції пилку амброзії для оцінки ефективності та безпеки введення 1 або 2 впорскувань на ніздрю протягом 14 днів порівняно із плацебо й 2 затвердженими назальними спреями, олопатадином і фіксованою комбінацією азеластину гідрохлориду і флутиказону пропіонату. Дизайн дослідження припускав постійний вплив алергену та моніторинг прихильності учасників до лікування порівняно з дослідженнями впливу природного алергену [75]. Застосування 1 і 2 р/день фіксованої комбінації, що вивчалася, продемонструвало статистично значуще покращення iTNSS порівняно із плацебо ($p<0,0001$ для прийому 1 і 2 р/день) [71]. Не виявлено статистично значущої різниці між застосуванням препарату 1 і 2 р/день ($p=0,12$; $p=0,44$) порівняно з азеластином і флутиказоном.

Інше випробування II фази, проведене Andrews і співавт. [70], стосувалося вивчення ефективності та безпеки фармакологічної комбінації у разі її призначення 1 або 2 р/день порівняно із плацебо й монотерапією олопатадином і мометазоном 1 і 2 р/день

(кожен із 2 впорскуваннями в кожну ніздрю протягом 14 днів). Застосування фіксованої комбінації 2 р/день зумовило статистично та клінічно значуще покращення показників за шкалою rTNSS порівняно із плацебо (p<0,001), олопатадином (p=0,049) і мометазоном (p=0,004) [70].

Було проведено три клінічні дослідження III фази (2 випробування – з вивчення сезонного АР, 1 дослідження – цілорічного), які зумовили схвалення FDA фіксованої комбінації. Дослідження III фази, проведене Gross і співавт., було 14-денним рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим за участю осіб віком ≥12 років, котрі страждали на сезонний АР середнього та тяжкого ступенів протягом щонайменше 2 років [72]. Порівняно із плацебо, монотерапією олопатадином і мометазоном монотерапія продемонструвала статистично та клінічно значущі покращення за шкалою rTNSS у лікуванні назальних симптомів у всіх пацієнтів віком >12 років (p<0,001; p<0,03; p<0,02 відповідно) (рис.) [72].

Загальні результати показали, що покращення носових симптомів при застосуванні комбінованого препарату було швидким (із початком дії через 15 хв) і зберігалося протягом 14-денного періоду лікування, демонструючи ефективність продукту як за гострих, так і за пізніх алергічних реакцій.

Іншою роботою III фази, проведеною Hampel і співавт., було 14-денне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідженням з учасниками, які страждали на помірний та тяжкий сезонний АР протягом щонайменше 2 років [73]. Загалом 1180 учасників рандомізували на 4 групи лікування: фіксована комбінація 2 р/день, монотерапія олопатадином, монотерапія мометазоном або плацебо. Результати продемонстрували, що при використанні фіксованої комбінації препаратів спостерігалося статистично значуще середнє покращення за шкалою rTNSS порівняно із плацебо та монотерапією олопатадином, при цьому початок дії препарату спостерігався вже через 15 хв і зберігався протягом усього 14-денного періоду лікування.

Segall і співавт. провели дослідження ефективності засобу за цілорічного АР [74]. Це 52-тижневе випробування III фази за участю ≈600 пацієнтів віком >12 років, рандомізованих на 3 групи лікування (олопатадин/мометазон 2 р/день (665 мкг/25 мкг), плацебо із pH 3,7 або плацебо із pH 7,0). Первинна кінцева точка – безпека препарату за тривалого застосування та вплив pH на носовий комфорт. Застосування олопатадину й мометазону (665 мкг/25 мкг) 2 р/день добре переносилося та зумовило статистично і клінічно значуще покращення назальних симптомів без появи тахіфілаксії.

Безпека використання фіксованої комбінації

Побічні реакції на лікарські засоби описано через застосування препаратів у дослідженнях із великою кількістю учасників [72-74]. Найпоширеніші побічні реакції (частота ≥1%) – дисгевзія та носова кровотеча [57, 72-74]. У клінічних дослідженнях анафілактичних реакцій не спостерігалося. Зниження ефективності також не спостерігалося протягом 52 тиж використання [74]. Використання комбінації під час вагітності не вивчалося; отже, оцінений ризик лікування цим препаратом невідомий. Також недостатньо досвіду прийому під час годування грудьми, адже немає даних щодо наявності олопатадину чи мометазону або його метаболітів у грудному молоці, які могли б впливати на дитину, котру годують грудьми, чи впливати на продукцію молока [57]. Тоді як дослідження зі старішими ІНКС показали зниження швидкості росту в дітей, нові ІНКС, імовірно, не чинять негативного ефекту [57, 76]. Гіперкортицизм і пригнічення надниркових залоз можуть виникнути при неправильному застосуванні чи використанні вищих за рекомендовані доз або за регулярного дозування в пацієнтів із високим ризиком [57].

Висновки

1. **АР – надзвичайно поширена патологія, лікування якої, згідно із сучасними рекомендаціями, необхідно в легких випадках розпочинати з інтраназальних АГП, а в складніших – з ІНКС.**
2. **Інтраназальні АГП ефективні в лікуванні назальних симптомів, але мають недоліки в профілі ефективності, зокрема при закладеності носа. Водночас їхня перевага полягає у швидкому початку дії, а також у тому, що препарат доставляється спеціально до тканини носа, тому системні ефекти обмежені.**
3. **ІНКС демонструють ефективність щодо всіх назальних симптомів АР у численних плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях. Крім того, вони чинять позитивний вплив на очні симптоми АР.**
4. **Комбінація АГП й ІНКС (олопатадину і мометазону) надає змогу використовувати швидкий початок дії АГП та тривалу дію ІНКС в одному продукті. Усі клінічні дослідження не показали статистично значущої різниці у виникненні небажаного впливу комбінованого препарату порівняно з його окремими компонентами.**

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Klimek L., Klimek F., Bergmann C. et al. Efficacy and safety of the combination nasal spray olopatadine hydrochloride-mometasone furoate in the treatment of allergic rhinitis. Allergo J Int 33, 9-19 (2024). https://doi.org/10.1007/s40629-023-00282-5.

Підготувала ***Юлія Котикович***