

Флютиказона фуруат — интраназальный кортикостероид с улучшенными свойствами для лечения аллергического ринита

Аллергический ринит (АР), поражающий до 20% населения, представляет собой воспалительное заболевание, вызванное IgE-опосредованным иммунным ответом слизистой оболочки носа на вдыхаемые аллергены. Начало АР обычно приходится на детский возраст, в среднем 8-11 лет, однако заболевание встречается у людей всех возрастных категорий. АР характеризуется назальными (заложенность, ринорея, чихание) и глазными (покраснение, слезотечение, зуд) симптомами и может осложняться сопутствующими бронхиальной астмой, синуситом и средним отитом, что оказывает существенное негативное влияние на работоспособность и качество жизни пациентов.

Фармакотерапия АР включает интраназальные кортикостероиды (ИНКС), комбинированные препараты, содержащие антигистаминное средство и деконгестант; реже используются деконгестанты в монотерапии, интраназальные антихолинэргические препараты, пероральные, интраназальные и внутриглазные антигистамины и стабилизаторы тучных клеток. Из всех вышеуказанных лекарственных средств предпочтительными являются ИНКС, которые в руководствах AAAAI (Американской академии аллергии, астмы и иммунологии) и ARIA (Рекомендации ВОЗ по аллергическому риниту и его влиянию на астму) рассматриваются как первая линия фармакотерапии для облегчения заложенности носа — симптома, больше всего беспокоящего пациентов. Только ИНКС обладают доказанной противовоспалительной активностью в отношении патологических механизмов аллергических реакций как ранней, так и поздней фазы, и эффективны в облегчении всех назальных симптомов. В отличие от пероральных антигистаминных препаратов, оказывающих малозаметное влияние на заложенность носа, ИНКС эффективно устраняют данный симптом. При использовании современных ИНКС системное действие препарата и, соответственно, риск системных побочных эффектов минимальны.

Недавно арсенал средств для лечения АР пополнил флютиказона фуруат в виде назального спрея — инновационный ИНКС с улучшенной рецепторной аффинностью. Препарат зарегистрирован под брендом Авамис и показан для лечения симптомов АР у взрослых и детей, начиная с 6-летнего возраста. Флютиказона фуруат является молекулой, отличающейся от других кортикостероидов, включая флютиказона пропионат и мометазона фуруат. К основным свойствам флютиказона фуруата относят очень низкую системную биодоступность (<0,5%), начало купирования симптомов уже через 8 ч от начала терапии, 24-часовое облегчение симптомов при приеме всего один раз в сутки, стабильное устранение назальных и глазных симптомов, безопасность и хорошую переносимость при ежедневном применении, а также инновационное доставочное устройство, что делает применение препарата простым и удобным. В настоящем обзоре представлены доклинические и клинические данные относительно флютиказона фуруата в виде назального спрея.

Фармакологические свойства

Флютиказона фуруат — синтетический фторированный кортикостероид, обладающий противовоспалительным эффектом, который обеспечивается его взаимодействием с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами (ГР). Флютиказона фуруат обладает очень высокой относительной аффинностью к ГР

человека и по этому показателю превосходит другие кортикостероиды, в том числе дексаметазон, мометазона фуруат, флютиказона пропионат, циклесонид и будесонид. Механизм действия флютиказона фуруата при АР преимущественно обеспечивается одним или несколькими противовоспалительными эффектами, свойственными кортикостероидам, которые воздействуют на различные клетки воспаления (тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты) и влияют на многочисленные медиаторы воспаления (гистамин, эйкозаноиды, лейкотриены, цитокины). В экспериментальных моделях *in vitro* флютиказона фуруат продемонстрировал мощную глюкокортикоидную активность в двух сигнальных путях — ядерного фактора каппа В и трансактивации глюкокортикоидного ответа, которые задействованы в патогенезе АР. Кроме того, флютиказона фуруат имеет сильный ингибирующий эффект в отношении фактора некроза опухоли альфа и по сравнению с другими кортикостероидами более эффективен в сохранении целостности и уменьшении проницаемости респираторного эпителия в ответ на протеазо- и механически индуцированное повреждение. В исследованиях с изолированными бронхиальными клетками флютиказона фуруат продемонстрировал наиболее высокое внутриклеточное накопление и наименьший ток через клеточные мембраны, что в сочетании с легким проникновением в клетки обеспечивает уникальные для ИНКС свойства — высокое сохранение в тканях и большую длительность действия.

Молекула флютиказона фуруата существенно отличается от других ИНКС тем, что эфир 17-альфа фуруата полностью соответствует «карману» глюкокортикоидного рецептора. Последний структурно схож с другими рецепторами, поэтому для предотвращения побочных эффектов принципиально важно, чтобы кортикостероид оказывал максимальное воздействие на ГР и минимальное — на другие рецепторы. Флютиказона фуруат имеет наиболее высокую селективность по отношению к ГР, что отличает его от некоторых других ИНКС, которые связываются, например, с рецептором прогестерона. Помимо высокого сродства к ГР, флютиказона фуруат характеризуется медленной диссоциацией с глюкокортикоидными рецепторами, что повышает продолжительность противовоспалительного действия и позволяет назначать препарат всего 1 раз в день.

Доставочное устройство

Флютиказона фуруат назальный спрей представляет собой водную суспензию микронизированного флютиказона фуруата для топического применения на слизистой оболочке носа. Доставочное устройство состоит из стеклянного флакона, помещенного в пластиковый корпус с защитным колпачком, который закрывает

наконечник распылителя. В нижней части корпуса расположены небольшие отверстия, сквозь которые видно наличие препарата в стеклянном флаконе. На одной из боковых сторон пластикового корпуса находится большая дозирующая кнопка, при нажатии на которую спрей подается через распылитель. Данное устройство было разработано на основании результатов многочисленных исследований, изучавших предпочтения пациентов и врачей, которые оценивали несколько доставочных устройств-кандидатов. Благодаря своему дизайну Авамис удобен в использовании, флакон легко удерживать в руках, а образующееся после распыления мелкодисперсное и стойкое «облако» облегчает комфортное распределение препарата в полости носа. В 2008 г. доставочное устройство Авамис было удостоено золотой медали «За совершенный дизайн, ориентированный на пациента».

Каждая активация устройства обеспечивает точную доставку 27,5 мкг флютиказона фуруата в 50 мкл суспензии. Такой небольшой объем спрея минимизирует количество препарата, стекающего в глотку или вытекающего из носа. Следует отметить, что объем вводимой дозы флютиказона фуруата наименьший по сравнению с другими многочисленными водными растворами кортикостероидов, включая будесонид, триамцинолона ацетонид, флютиказона пропионат и мометазона фуруат. Минимальный объем флютиказона фуруата, проглатываемый после интраназального введения, подвергается экстенсивному первичному метаболизму в печени, поэтому системная биодоступность препарата стремится к нулю. За очень редким исключением флютиказона фуруат не определяется в плазме после приема 110 мкг интраназально 1 раз в сутки. В исследовании с участием здоровых добровольцев даже после перорального приема 2 мг биодоступность препарата была низкой (1,6%), что связано с экстенсивным метаболизмом при первом прохождении через печень.

Клиническая эффективность флютиказона фуруата

Назальные симптомы

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях флютиказона фуруат назальный спрей продемонстрировал высокую и достоверно превосходящую плацебо эффективность в купировании назальных симптомов как интермиттирующего (ранее сезонного), так и персистирующего (ранее круглогодичного) АР у детей, подростков и взрослых. Препарат обеспечивал стабильное устранение заложенности носа, ринореи, зуда в носу и чихания в течение суток (утром, днем, вечером, ночью) и на протяжении всего периода исследования. Преимущества препарата перед плацебо стали очевидными уже через 8 ч после приема первой дозы.

Купирование назальных симптомов коррелировало с достоверным улучшением качества жизни, оцениваемого по шкале RQLQ. Во всех исследованиях, где использовалась данная шкала, улучшение оценки RQLQ при лечении флютиказона фуруатом по сравнению с плацебо достигало или превышало минимально значимое различие в 0,5 балла. В объединенном анализе четырех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований среднее квадратичное различие оценки RQLQ между флютиказона фуруатом и плацебо составило -0,69 (95% ДИ от -0,84 до -0,54).

Глазные симптомы

Традиционно при лечении пациентов с АР особое внимание уделялось назальным симптомам. Однако проведенные исследования показали, что симптомы конъюнктивита беспокоят до 70% больных АР и имеют такую же тяжесть, как и назальные, при этом каждого пятого пациента глазные симптомы беспокоят больше всего.

Большинство препаратов, применяемых при АР, имеют однонаправленное действие, вследствие чего часто приходится прибегать к полипрагмазии. Несмотря на это, хорошего контроля симптомов АР не удается достичь в 56-64% случаев. Таким образом, существует потребность в препарате, который бы одинаково эффективно контролировал и назальные, и глазные симптомы и при этом хорошо переносился.

В современных руководствах ИНКС присвоен статус золотого стандарта первой линии терапии среднетяжелого и тяжелого АР. Эти препараты не только более эффективны по сравнению с антигистаминами, но и способны предотвращать развитие сопутствующих заболеваний, таких как бронхиальная астма, синусит и средний отит. Тем не менее не все ИНКС обеспечивают стабильное купирование глазных симптомов.

На механизмах развития конъюнктивита, ассоциированного с АР, следует остановиться отдельно. Аллергены, контактирующие с конъюнктивой чувствительного пациента, вызывают аллергическую реакцию, патофизиологически протекающую параллельно с ответом слизистой оболочки носа. Однако у больных АР эта реакция отвечает только за часть глазных симптомов; значительная патогенетическая роль принадлежит назоокулярному рефлексу, суть которого состоит в следующем. Назальные афферентные нервы стимулируются высвобождением гистамина, что вызывает эфферентный парасимпатический ответ, который является причиной не только хорошо описанного назоокулярного рефлекса, но и недавно открытого назоокулярного. В поддержку этой теории свидетельствует также то, что слезная железа богато иннервирована парасимпатическими нервами, которые входят в орбиту вместе с парасимпатическими волокнами, иннервирующими полость носа. В исследованиях с применением провокационных проб введение аллергена локально в один носовой ход приводило к выраженному симптоматическому ответу глаз. Этот эффект можно

Продолжение на стр. 44.

Флютиказона фуруат — интраназальный кортикостероид с улучшенными свойствами для лечения аллергического ринита

Продолжение. Начало на стр. 43.

было подавить с помощью премедикации назальным топическим антигистаминным препаратом, что указывает на роль гистамина в инициации назоокулярного рефлекса.

Экспериментально доказано, что ИНКС могут тормозить выделение провоспалительных медиаторов, запускающих данный рефлекс. При этом чем выше сродство (то есть сила и длительность действия) ИНКС к глюкокортикоидным рецепторам, тем сильнее подавляется назоокулярный рефлекс при АР.

Необходимо подчеркнуть, что среди всех ИНКС только флютиказона фуруат обеспечивает стабильный эффект в отношении купирования глазных симптомов, что связано с его уникальной структурой. Авамис демонстрировал стабильную эффективность в отношении назальных и глазных симптомов во всех исследованиях, проведенных у пациентов с интермиттирующим АР. Неустойчивый эффект других ИНКС, вероятно, связан с различным сродством к назальным рецепторам, при этом повышение их дозы не компенсирует более низкую активность, поскольку способность слизистой оболочки носовой полости к абсорбции препарата ограничена.

В 2009 г. был проведен масштабный метаанализ 35 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований длительностью не менее 2 недель (34 двойных слепых и 1 слепое), в которых оценивали влияние 7 различных ИНКС на глазные симптомы больных интермиттирующим АР от легкой степени тяжести до тяжелой, вызванными различными аллергенами. Результаты метаанализа показали, что флютиказона фуруат демонстрировал значительные преимущества по сравнению с плацебо в отношении глазных симптомов в проспективных исследованиях (в 6/6 исследованиях). Беклометазона дипропионат, будесонид, циклесонид, флютиказона пропионат, триамцинолона ацетонид и мометазона фуруат не оказывали стабильного влияния на глазные симптомы по сравнению с плацебо. На основании этих результатов авторы охарактеризовали флютиказона фуруат назальный спрей как единственный ИНКС, способный стабильно купировать симптомы конъюнктивита,

ассоциированного с интермиттирующим АР (рис.).

Эффективность флютиказона фуруата в виде назального спрея в отношении глазных симптомов, по-видимому, не связана с системной активностью, учитывая очень низкую абсолютную биодоступность (<0,5%) препарата. Было высказано предположение о том, что ИНКС уменьшают глазные симптомы АР путем снижения воспаления в полости носа и модулирования алергениндуцированной нейрональной активности от носа к глазам. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования подтвердили эту гипотезу. В этом исследовании у 20 пациентов с интермиттирующим АР назальная провокационная проба с аллергеном вызвала чихание и другие назальные симптомы, глазные симптомы, повышала удельный вес назального секрета и относительное содержание в нем эозинофилов. Лечение флютиказона фуруатом уменьшало эозинофильную инфильтрацию и устраняло глазные симптомы.

Ночные симптомы

Назальные и глазные симптомы АР, беспокоящие пациента ночью, достоверно ассоциируются с расстройствами сна и, как следствие, с нарушением активности в дневное время и ухудшением общего самочувствия. Влияние флютиказона фуруата на ночные симптомы АР изучалось в двух идентичных по дизайну рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, участники которых получали флютиказона фуруат назальный спрей 110 мкг 1 раз в сутки, пероральный антигистаминный препарат фексофенадин 180 мг в сутки или плацебо. Каждое утро пациенты оценивали тяжесть ночных симптомов по четырехбалльной шкале, включающей три основных симптома: заложенность носа в момент пробуждения, трудности с засыпанием и ночные пробуждения вследствие назальных симптомов. Сумма баллов по данным симптомам является валидированным и клинически значимым показателем у пациентов с интермиттирующим АР. Кроме того, оценивалась динамика глазных симптомов.

В обоих исследованиях флютиказона фуруат был значительно более эффективным ($p < 0,001$), чем плацебо и фексофенадин,

в улучшении оценок ночных симптомов (как назальных, так и глазных) по сравнению с исходными, в то время как влияние фексофенадина на ночные симптомы не отличалось от плацебо. Уменьшение выраженности ночных симптомов при лечении флютиказона фуруатом сопровождалось статистически значимым улучшением качества жизни, связанным с ночным ринитом (оценивалось по шкале NRQLQ). Помимо суммарной оценки NRQLQ, флютиказона фуруат значительно улучшал оценки по каждому домену этой шкалы в отдельности по сравнению с фексофенадином и плацебо.

Безопасность и переносимость

При лечении ИНКС возможные системные побочные эффекты ограничиваются целевой доставкой препарата в зону действия — на слизистую оболочку носа. Низкий потенциал ИНКС относительно системных побочных эффектов убедительно продемонстрирован в краткосрочных и длительных исследованиях. Этим ИНКС отличаются от пероральных кортикостероидов, проявляющих хорошо известные побочные эффекты при постоянном приеме.

Программа клинических испытаний флютиказона фуруата при персистирующем и интермиттирующем АР позволила хорошо изучить профиль побочных эффектов, определенных как любые нежелательные события, ассоциированные во времени с использованием лекарственного средства пациентом независимо от предполагаемой причины этого события. Данные относительно побочных эффектов флютиказона пропионата были получены в девяти плацебо-контролируемых исследованиях длительностью от 2 до 12 недель с участием 1563 пациентов с АР. В шести плацебо-контролируемых исследованиях приняли участие 768 взрослых и подростков (в возрасте 12 лет и старше) с персистирующим или интермиттирующим АР, получавших флютиказона фуруат 110 мкг ежедневно в течение 2-12 нед. В трех плацебо-контролируемых исследованиях участвовали 795 детей в возрасте 2-11 лет, которым препарат назначали в дозе 55 или 110 мкг 1 раз в сутки на протяжении 2-12 нед. Независимо от возрастной группы побочные эффекты развивались с одинаковой частотой при лечении флютиказона фуруатом и плацебо, чаще всего отмечалась головная боль. По причине побочных эффектов лечение прервали менее 3% больных, при этом частота досрочной отмены флютиказона фуруата была такой же или даже ниже по сравнению с плацебо.

Благоприятный профиль безопасности флютиказона фуруата также продемонстрирован и при долгосрочном ежедневном применении. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 605 пациентов в возрасте 12 лет и старше с персистирующим АР получали флютиказона фуруат 110 мкг ежедневно на протяжении 12 мес; 201 больной в течение этого периода принимал плацебо. Флютиказона фуруат хорошо переносился; частота побочных эффектов в группе активной терапии соответствовала таковой в группе плацебо за исключением носового кровотечения, которое чаще встречалось при лечении флютиказона фуруатом (20%), чем плацебо (8%). Из 123 случаев носовых кровотечений в группе флютиказона фуруата 83 были легкими, 39 — средней тяжести и только один случай расценен как тяжелый. Какие-либо клинически значимые признаки системных эффектов кортикостероидов в данном исследовании не зафиксированы.

Экзогенные кортикостероиды по механизму обратной связи могут подавлять функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В исследованиях с участием пациентов с интермиттирующим и персистирующим АР было доказано, что флютиказона фуруат назальный спрей в дозах до 400 мкг/сут, принимаемых в течение 2 недель, и в дозе 110 мкг, принимаемой ежедневно на протяжении 6 нед, не оказывает какого-либо влияния на функцию этой оси.

Еще одним потенциальным побочным эффектом экзогенных кортикостероидов является задержка роста вследствие ряда механизмов, включая супрессию надпочечников с последующим снижением продукции андрогенов, подавление секреции гормона роста и биоактивности инсулиноподобного фактора роста-1, а также снижение синтеза коллагена. Влияние флютиказона пропионата назального спрея на рост изучалось в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 53 детей в препубертатном возрасте (средний возраст 9,1 года) с интермиттирующим и персистирующим АР. Согласно полученным результатам по первичной конечной точке — скорости роста нижних конечностей — группы активной терапии и плацебо не различались.

Преимуществом интраназального введения кортикостероидов является доставка препарата непосредственно в очаг воспаления, что максимально облегчает назальные симптомы при минимальном риске системных побочных эффектов. Тем не менее существует потенциальный риск локальных побочных эффектов. В клиническом исследовании с использованием биопсии слизистой оболочки носа было доказано, что флютиказона фуруат при ежедневном интраназальном применении на протяжении года не ассоциируется с атрофией слизистой носа и не изменяет толщину назального эпителия.

Выводы

Важными преимуществами флютиказона фуруата в лечении АР, повышающими приверженность пациентов к лечению, являются низкая системная биодоступность (<0,5%), купирование симптомов уже через 8 ч после приема первой дозы, 24-часовое облегчение симптомов при однократном приеме в день, стабильное устранение назальных и глазных симптомов, безопасность и хорошая переносимость при длительном ежедневном применении, а также инновационное доставочное устройство. Флютиказона фуруат назальный спрей соответствует всем критериям интраназального кортикостероида, одинаково эффективного в облегчении как назальных, так и глазных симптомов АР. Ввиду высокой распространенности и выраженного негативного влияния глазных симптомов на качество жизни больных высокая эффективность флютиказона фуруата в купировании глазных симптомов позволяет избежать полипрагмазии. Благодаря современному доставочному устройству, что делает препарат простым и удобным в использовании, флютиказона фуруат является лекарственным средством, позволяющим повысить удовлетворенность пациентов терапией и улучшить compliance.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Алексей Терещенко**

Статья публикуется при поддержке ООО «ГлаксСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

AVMS/10/UA/20.04.2011/4876



Рис. Среди всех интраназальных кортикостероидов только Авамис оказывает стабильный эффект на глазные симптомы АР