

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД / МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ – ПОТУЖНА ТА ШВИДКА ДІЯ ПРИ АЛЕРГІЧНОМУ РИНІТІ

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Алергічний риніт (АР) є поширеним алергічним захворюванням, тригерами якого виступають пилок трав і дерев, лупа тварин, кліщі домашнього пилу, пліснява тощо (Klimek F. et al., 2023; Klimek L. et al., 2019). Поширеність АР чітко залежить від віку. Зокрема, в когортному дослідженні M. Westman і співавт. (2020) у віці 4 років частка сенсibilізованих до тимофіївки лучної (*Phleum pratense*) осіб становила 9,7%, у віці 8 років – 28,4%, а у віці 16 років – 37,1%. Пік захворюваності на АР спостерігається на 2-4-й декадах життя (Seidman M.D. et al., 2015).

Типовими симптомами АР є нежить, закладеність носа, чхання та свербіж носа (Klimek L. et al., 2018; Wheatley L.M., Togias A., 2015), а також сльозотеча, свербіж і почервоніння кон'юнктиви, свербіж у горлі, ротовій порожнині та зовнішніх слухових ходах, загальна слабкість, нездужання, втомлюваність, розлади сну (Klimek L. et al., 2019, 2020). Ці симптоми мають значний несприятливий вплив на якість життя та роботу чи навчальну продуктивність (Marple B.F. et al., 2007; Meltzer E.O., 2016). АР асоціюється зі значними фінансовими витратами. Наприклад, у 2016 р. лише в США на лікування цієї хвороби було витрачено близько 24,8 млрд доларів (Mudarri D.H., 2016).

Хоча традиційно АР поділяють на сезонний і цілорічний, ці терміни є недосконалими; крім того, ці види АР можуть існувати в пацієнта одночасно. Статистика свідчить, що близько 80% пацієнтів мають змішану форму (Ciprandi G. et al., 2005; Crown W.H. et al., 2003). У зв'язку з цим сучасніша класифікація передбачає поділ на інтермітентний і персистивний АР (Klimek L. et al., 2019; Bousquet J. et al., 2001).

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ АР

У патофізіології АР бере участь низка біохімічних медіаторів. У фазі ранньої реакції (протягом кількох хвилин після контакту) провідну роль відіграють прозапальні медіатори опасистих клітин, зокрема гістамін, а також лейкотрієни та простагландини. Саме ці речовини спричиняють такі симптоми, як закладеність і свербіж носа, чхання, ринорея. На пізніх стадіях реакції (через кілька годин і пізніше) спостерігається

залучення клітин запалення (еозинофілів, базофілів, моноцитів і нейтрофілів), які вивільняють інтерлейкіни та можуть зумовлювати тривалі (хронічні) симптоми (Tran N.P. et al., 2011; Klimek L. et al., 2024).

ЛІКУВАННЯ АР

Лікування АР передбачає уникнення контакту з алергенами, фармакотерапію, імунотерапію та нефармакологічні методи лікування (Klimek F. et al., 2023; Klimek L. et al., 2019; Blaiss M.S., 2011). Оскільки уникати алергенів не завжди можливо, головним напрямом у разі симптоматичного АР є фармакотерапія. Основними засобами останньої є інтраназальні кортикостероїди (ІНКС), інтраназальні (ІНАГП) та пероральні антигістамінні препарати (ПоАГП), антагоністи лейкотрієнів, інтраназальні кромоглікати, інтраназальні та пероральні вазоконстриктори, засоби для промивання порожнини носа (Klimek F. et al., 2023; Klimek L. et al., 2018, 2020; Wise S.K. et al., 2018).

Відповідно до рекомендацій ARIA препаратами першої лінії для лікування будь-якої форми АР у зв'язку з високою ефективністю та переносимістю є ІНКС (Wise S.K. et al., 2018). Ефективність усіх ІНКС є зіставною, однак є певні відмінності в системній біодоступності цих засобів (Klimek F. et al., 2023). Зокрема, системна біодоступність мометазону фуорату, циклесоніду, флутиказону фуорату та флутиказону пропіонату є найнижчою серед усіх препаратів цього класу (Blaiss M.S., 2011), що дає змогу мінімізувати ризик розвитку системних побічних ефектів (Sastre J., Mosges R., 2012). Слід зауважити, що підвищення доз

ІНКС не забезпечує жодних додаткових переваг, адже криві «доза – відповідь» для цього класу препаратів є досить плоскими (Meltzer E. et al., 2013). Особливу увагу привертають ІНКС групи фуроатів, оскільки їм притаманна висока ліпофільність, яка сприяє проникненню в епітелій носової порожнини та захопленню фосфоліпідами клітинних мембран. Ці фармакокінетичні властивості дають фуроатам змогу реалізувати потужний локальний ефект на тлі низької системної biodоступності мометазону фуроату, яка є найнижчою <0,1% (Samolinsky B. et al., 2023).

У пацієнтів із незначною/помірною тяжкістю АР ефективними можуть також бути ІНАГП або ПоАГП (Klimek F. et al., 2023), хоча ІНКС мають перевагу над ПоАГП у всіх групах пацієнтів з АР (Klimek L. et al., 2019; Bedard A. et al., 2019).

О Фіксовані комбінації ІНКС та ІНАГП

Зважаючи на широку доступність і безрецептурний продаж багатьох протиалергічних препаратів, значна кількість пацієнтів самостійно комбінуює різні засоби: ІНАГП, ПоАГП, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, стабілізатори опасистих клітин, ІНКС тощо (Canonica G. et al., 2007; Navarro A. et al., 2011; Price D. et al., 2015). Однак така поліпрагмазія, як-от довільне поєднання ІНАГП та ІНКС, не дає жодних переваг над монотерапією ІНКС (Anolik R. et al., 2008; Esteitie R. et al., 2010). Це пов'язано з тим, що фармакологічні та фармакодинамічні властивості зазначених препаратів не збалансовані (Klimek L., Casper I., 2020). Наприклад, ІНКС являють собою ліпофільні розчини, а ІНАГП – гідрофільні. Це означає, що після впорскування ІНКС застосування ІНАГП не матиме ефекту, оскільки ліпофільний розчин ІНКС сформує тонку ліпідну плівку на слизовій оболонці, перешкоджаючи ІНАГП потрапити до клітин. У зв'язку з цим пацієнти, які на власний розсуд комбінують монопрепарати, не можуть досягти полегшення симптомів і не задоволені своїм лікуванням (Price D. et al., 2015; Bousquet P. et al., 2013; Ciprandi G. et al., 2011).

За результатами опитування, проведеного Американською академією оториноларингології й алергології, 47% пацієнтів з АР, які приймають щонайменше один базисний препарат, потребують іще ≥2 рецептурних препаратів та 1 безрецептурного препарату для усунення симптомів. Прийом кількох засобів значно підвищує витрати на медичну допомогу й може призводити до порушення рекомендацій щодо дозування фармакопрепаратів, тому для ефективного усунення симптомів АР потрібні медикаменти, які мають водночас швидку та стійку дію й мінімальну кількість побічних ефектів (Marple B.F. et al., 2007). Саме з цією метою було створено інноваційні препарати – фіксовані комбінації ІНКС та ІНАГП, які поєднують переваги ІНАГП (швидкий початок дії)

й ІНКС (висока стійка ефективність, здатність усувати закладеність носа) та є дієвими навіть у пацієнтів із тяжкими симптомами АР (Klimek L. et al., 2019; Klimek L., Casper I., 2020).

У січні 2022 р. Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) схвалило комбінований назальний спрей – фіксоване поєднання ІНАГП олопатадину гідрохлориду й ІНКС мометазону фуроату – Оло/Мом (Ріалтріс, «Гленмарк Фармасьютікалс ЛТД») – для лікування АР у пацієнтів віком ≥12 років (Lim L. et al., 2023; FDA, 2022). Кожна з цих активних речовин являє собою ефективний і добре переносимий засіб для лікування АР. Олопатадин має подвійну дію: селективного гістаміноблокатора та стабілізатора опасистих клітин. Окрім того, цей АГП зменшує вираженість запалення, протидіє презентації антигенів та експресії прозапальних цитокінів і молекул клітинної адгезії (Simons F.E.R., Simons K.J., 2011). Своєю чергою, мометазон має потужний прозапальний ефект, оскільки пригнічує експресію генів, відповідальних за ініціацію та підтримку запальних процесів, а також за експресію молекул адгезії (Klimek L. et al., 2024). Цікаво, що мометазону фуроат демонструє явище тиксотропії, яке передбачає перебудову колоїдної структури препарату й підвищення тривалості його перебування на поверхні слизової оболонки носової порожнини (Samolinsky B. et al., 2023). Фармакокінетичні характеристики цих активних речовин наведено в таблиці.

ТАБЛИЦЯ. Фармакокінетичні характеристики олопатадину та мометазону (Lim L. et al., 2023)

Показник		Олопатадин	Мометазон
Усмоктування	Час до досягнення максимальної концентрації	1 година	1 година
	Максимальна концентрація	19,80 нг/мл	9,92 нг/мл
Розподіл	Зв'язування з білками	55%	98-99%
Метаболізм		Значною мірою не метаболізується	
Елімінація	Період напіврозпаду	9 годин	18 годин
	Виведення	Із сечею – 70%, із фекаліями – 17%	Переважно із жовчю

Ефективність фіксованої комбінації Оло/Мом вивчалася в низці досліджень. Первинними кінцевими точками виступали оцінка за шкалами iTNSS (Instantaneous Total Nasal Symptom Score; миттєва оцінка загальних назальних симптомів) та/або rTNSS (Reflective Total Nasal Symptom Score; рефлексивна

оцінка загальних назальних симптомів), вторинними – оцінка за шкалами rTOSS (Reflective Total Ocular Symptom Score; рефлексивна оцінка загальних очних симптомів) та/або iTOSS (Instantaneous Total Ocular Symptom Score; миттєва оцінка загальних очних симптомів), оцінка якості життя за опитувальником для пацієнтів із ринокон'юнктивітом – RQLQ(S).

У дослідженні P. Patel і співавт. (2018) застосування спрею Оло/Мом 1 і 2 р/добу достовірно зменшувало оцінку за iTNSS у пацієнтів з АР порівняно з плацебо. С.Р. Andrews і співавт. (2019) отримали подібні результати: застосування комбінації Оло/Мом знижувало оцінку за rTNSS порівняно з плацебо та монопрепаратами олопатадину й мометазону.

Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження G.N. Gross і співавт. (2019) включало 1176 учасників із сезонним АР, яких рандомізували в 4 групи лікування: Оло/Мом 2 р/добу, монотерапія олопатадином, монотерапія мометазоном і плацебо. Комбінація Оло/Мом продемонструвала статистично та клінічно значущу перевагу над усіма іншими видами лікування за показниками rTNSS (рис.). Початок дії Оло/Мом спостерігався через 15 хвилин після розпилювання та зберігався протягом усього курсу лікування, що свідчить про ефективність цієї комбінації і при гострих, і при хронічних алергічних реакціях.

Аналогічні результати отримали також F.C. Hampel і співавт. (2019) та N. Segall і співавт. (2019). У дослідженні останніх було показано, що комбінація Оло/Мом добре переноситься та не спричиняє тахіфілаксії навіть за тривалого застосування (понад 52 тижні). Узагальнення даних вищезгаданих досліджень виявило, що найчастішими побічними ефектами Оло/Мом (поширеністю $\geq 1\%$) виступали дисгевзія та носові кровотечі. Анафілактичних реакцій не спостерігалось. Не повідомлялося також про міжлікарські взаємодії Оло/Мом (Lim L. et al., 2023).

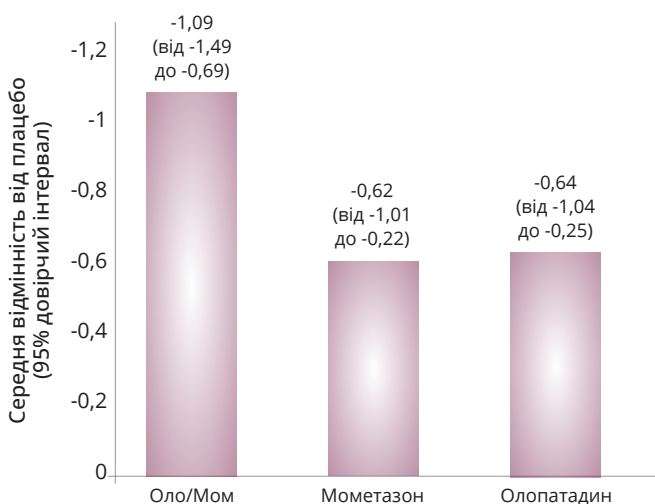


Рис. Порівняння оцінки за rTNSS через 14 днів лікування

Отже, комбінація Оло/Мом поєднує переваги ІНКС та ІНАГП. ІНАГП ефективно усувають назальні симптоми, починають діяти через 15-30 хвилин і доставляються одразу в тканини носової порожнини, що мінімізує ймовірність системних побічних ефектів (Seidman M.D. et al., 2015; Gross G.N. et al., 2019; Hampel F.C. et al., 2019; Nickels A.S. et al., 2011). ІНКС потужно протидіють не лише назальним, а й очним симптомам АР, покращують якість сну та якість життя загалом (Seidman M.D. et al., 2015; Penagos M. et al., 2008; Bielory L. et al., 2011; Herman H. et al., 2007). Проведені клінічні дослідження не виявили збільшення частоти побічних ефектів на тлі застосування Оло/Мом порівняно з окремими компонентами цієї комбінації (Gross G.N. et al., 2019; Hampel F.C. et al., 2019). Оло/Мом достовірно зменшує оцінку за шкалами rTNSS, iTNSS, rTOSS та iTOSS.

Оло/Мом демонструє перевагу й над іншими комбінаціями ІНКС та ІНАГП. Наприклад, в опитуванні S. Fifer і співавт. (2023) пацієнти з помірно тяжким і тяжким АР оцінювали комбінації Оло/Мом й азеластину/флутиказону за 11 показниками, 7 з яких мали сенсорний характер (смак, післясмак і запах препарату, подразнення слизової оболонки носової порожнини, провокація чхання, наявність постназального стікання, провокація сухості носа/рота), а 4 були пов'язані безпосередньо з лікуванням (зручність, швидкий початок дії, тривалість дії, контроль симптомів АР). Пацієнти, які застосовували Оло/Мом, у 7 з 11 доменів були достовірно більш задоволені, ніж особи групи азеластину/флутиказону. Автори наголошують, що сприятливі сенсорні властивості можуть підвищувати прихильність пацієнтів до лікування, тому для таких людей особливо доцільно застосовувати Оло/Мом.

ВИСНОВКИ

У фармакотерапії АР застосовуються ІНКС, ІНАГП, ПоАГП, антагоністи лейкотрієнів, інтраназальні кромоглукати, інтраназальні та пероральні вазоконстриктори. За умови достатньої пенетрації крізь епітеліальний шар топічні засоби можуть досягти достовірно вищих концентрацій у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, аніж системні, а їхній ефект настає швидше. Фіксовані комбінації ІНКС та ІНАГП у формі назальних спреїв значно покращують лікування помірно тяжкого й тяжкого АР. Такі препарати забезпечують значне зменшення симптомів і покращення якості життя. Фіксована комбінація Оло/Мом може виступати лікуванням першої лінії для пацієнтів із помірно тяжким АР віком ≥ 12 років. В аспекті сатисфакції пацієнтів Оло/Мом має перевагу над іншою відомою комбінацією ІНКС та ІНАГП, що може мати сприятливий вплив на прихильність.