

Fluticason furoát – nový intranazální kortikosteroid

MUDr. Ondřej Rybníček, Ph.D. | Alergologická ambulance II. DK, pracoviště Dětská nemocnice, FN Brno

Úvod

Alergickou rýmu považuje řada laiků, ale bohužel i lékařů, za zcela banální onemocnění. Výrazné zhoršení kvality života postižených osob, vysoké náklady na léčbu, vysoké nepřímé náklady zaviněné absencí ve škole nebo v zaměstnání, či přinejmenším zhoršení pracovního výkonu, však ukazují toto onemocnění v jiném světle. Navíc se alergická rýma často pojí s průduškovým astmatem, jehož průběh je nedostatečně léčenou rýmou nepříznivě ovlivňován.¹ Studie provedená Crystal-Petersem a spol.² ukázala, že dobře léčená rýma může snižovat riziko astmatických obtíží až o 47 % a potřebu hospitalizace pro astmatické obtíže až o 61 %. Alarmující jsou výsledky studie Scaddinga a spol.,³ které ukazují, že u více než poloviny pacientů s alergickou rýmou léčených u praktických lékařů (tedy pacientů spíše s lehčí formou alergické rýmy) a téměř dvou třetin pacientů léčených pro toto onemocnění u specialistů (kde se soustřeďují pacienti spíše s těžší formou onemocnění) není rýma při zavedené léčbě dostatečně pod kontrolou. Proto je vítán každý nový přípravek, který by mohl pomoci tyto nepříznivé ukazatele zlepšit.

Dne 14. ledna 2008 byl v Evropské unii zaregistrován nový kortikosteroid určený pro léčbu alergické rýmy – fluticason furoát (Avamys). Je k dispozici ve formě nosního spreje v originálním dávkovači. Fluticason furoát je v Evropské unii indikován pro léčbu alergické rýmy a současně očních alergických obtíží u dospělých pacientů a u dětí od 6 let věku, v USA již od 2 let věku. Kombinace farmakodynamických a fyzikálně-chemických vlastností této látky umožňuje jednoduché a pro pacienty výhodné dávkování jednou denně. V České republice by se měl objevit na trhu v průběhu jarních měsíců tohoto roku.

Farmakologické vlastnosti

Fluticason furoát (FF) je kortikosteroid charakteristický kombinací furoátové estero-

vé skupiny na pozici 17- α s metabolicky labilní fluoromethylthioesterovou skupinou na pozici 17- β na fluticasonové části molekuly. Furoátová esterová skupina je zodpovědná za zcela odlišné vlastnosti fluticason furoátu oproti známému fluticason propionátu. Kombinace 17- α -furoátové esterové skupiny se steroidním základem fluticasonu má optimální kombinaci afinity, účinnosti a selektivity. FF je v organismu aktivní pouze jako intaktní molekula, na rozdíl např. od beclomethason dipropionátu či ciclesonidu, kde se aktivní látka vytváří až během biotransformace mateřské látky v organismu. Po vstupu do systémového oběhu je FF rychle metabolizován a inaktivován játry, což je základní předpoklad k minimalizaci nežádoucích systémových kortikosteroidních účinků.

Afinita molekuly fluticason furoátu ke kortikosteroidním receptorům

Preklinické studie prokázaly vyšší afinitu FF k lidskému kortikosteroidnímu receptoru (RRA), než mají dosud dostupné kortikosteroidy (RRA 2 988 \pm 135 vs RRA dexamethasonu 100 \pm 5 či RRA fluticason propionátu 1 775 \pm 130).⁴ Podle studií s izolovaným kortikosteroidním receptorem se FF z kortikosteroidního receptoru uvolňuje velmi pomalu, s poločasem 10–11 hodin. Protizánětlivý účinek FF na plicní buňky přetrvává

podstatně déle než u fluticason propionátu (FP), účinnost po 16 hodinách je obdobná jako po 4 hodinách. Kortikosteroidní receptory jsou při podávání FF přítomny v jádře ještě po 30 hodinách, zatímco při podávání FP nikoliv.^{5,6} Vysoká tkáňová vazba FF spolu s dlouhým poločasem vazby na kortikosteroidní receptory, nízkou časově závislou down-regulací farmakologického účinku a vysokou účinností naznačuje, že FF by si měl udržet účinnost po dobu 24 hodin.

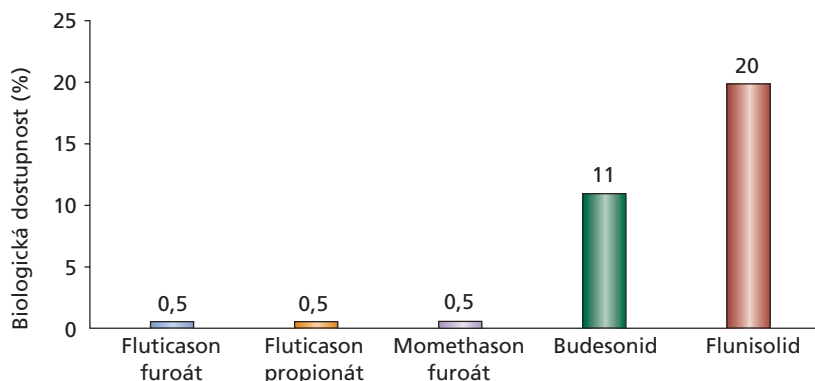
Selektivita fluticason furoátu ke kortikosteroidnímu receptoru

Preklinické výzkumy ukazují, že FF má ve srovnání s jinými kortikosteroidy velmi dobrou selektivitu pro kortikosteroidní receptor oproti jiným receptorům pro steroidní hormony.⁴

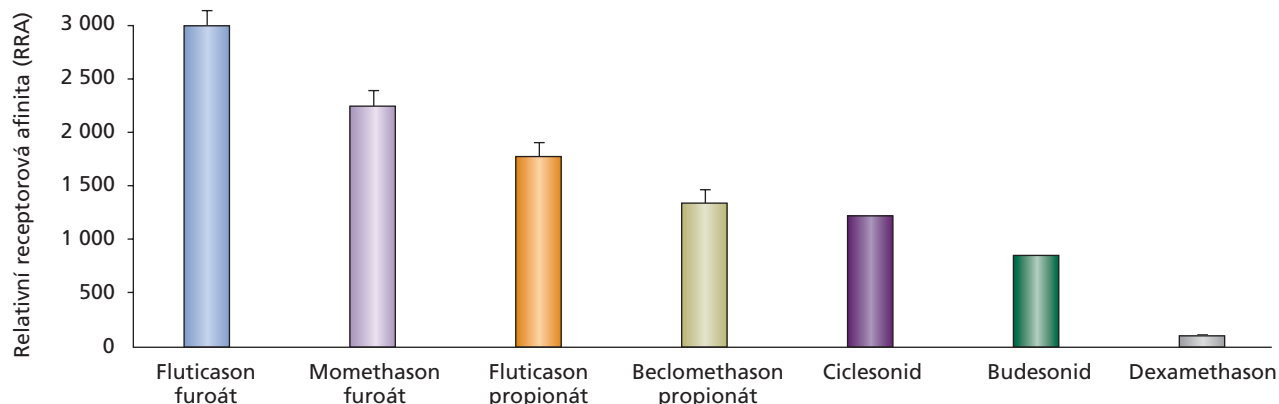
Vazba na proteiny krevní plazmy, inaktivace v játrech

Ačkoliv aplikační forma léku díky svým thixotropním vlastnostem a malému objemu suspenze v jedné odměřené dávce (poloviční dávka oproti běžně používaným intranazálním kortikosteroidům) zajišťuje jen malé zatékání účinné látky z nosu do dutiny ústní a její následné spolknutí, část intranazálně aplikované dávky je přesto spolknuta a po absorpci ve střevě se dostá-

obrázek 1 Nízká biologická dostupnost fluticason furoátu po intranazální aplikaci



obrázek 2 Afinita inhalačních kortikosteroidů ke kortikosteroidním receptorům v plicích



vá do krevního oběhu. Takto vstřebaný FF vstupuje do jater, kde je při prvním průchodu velmi rychle inaktivován rozštěpením 17- β -fluoromethylthioesterové skupiny, čímž vzniká kyselina 17- β -karboxylová. Furoátový ester je metabolicky stabilní. Přeměna na fluticason není pozorována a FF nemá shodné metabolity s FP. Do systémového kompartmentu se tak dostává jen velmi malé množství aktivní látky. Současně se do systémového kompartmentu dostává také FF absorbovaný do nosní tkáně. Transport FF do tkání, v nichž mohou nastat nežádoucí účinky, je omezen velmi vysokou vazbou FF na proteiny krevní plazmy (až 99 %).⁷

Farmakokinetika a biologická dostupnost fluticason furoátu

Farmakokinetika a biologická dostupnost FF byly hodnoceny na zdravých dobrovolnících. Podávání FF ve formě vodního nosního spreje 1x denně ukázalo, že systémová dostupnost FF je velmi nízká vzhledem ke špatné rozpustnosti ve vodě, 99% vazbě na bílkoviny krevní plazmy (*in vitro*), omezené době kontaktu s nosní sliznicí a významné metabolizaci spolknuté dávky při prvním průchodu játry.^{7,8} Ke stanovení absolutní biologické dostupnosti bylo podáno 10 supratherapeutických dávek 880 μ g v 8hodinových intervalech (celková dávka 2 640 μ g/24 h). **Absolutní biologická dostupnost činila 0,5 %**, což se podstatně neliší od hodnot zaznamenaných u jiných intranazálních kortikosteroidů.⁸ Tato nízká systémová expozice FF minimalizuje potenciál pro nežádoucí vedlejší účinky i při maximální terapeutické dávce. Clearance FF je

především metabolická, exkrece močí se uplatňuje jen minimálně.

Klinické studie

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze IIb provedená na pacientech ve věku 12 let a starších se SAR zjistila, že FF 110 μ g podávaný jednou denně poskytuje optimální poměr rizika a účinku, zvláště ve smyslu zmírnění nosních i očních symptomů v průběhu 24 hodin. **Nástup účinku byl pozorován již za 8 hodin po podání první dávky 110 μ g a 440 μ g a během 24 hodin po podání dávky 55 μ g a 220 μ g FF.** Dobrá účinnost byla zaznamenána i při dalších hodnoceních v průběhu dvou týdnů trvání studie. **Všechny studie fáze III u pacientů nad 12 let věku se sezonní alergickou rýmou (SAR) ukázaly, že FF v dávce 110 μ g 1x denně poskytuje signifikantně vyšší úlevu od nosních a očních symptomů ve srovnání s placebem během dvoutýdenní léčby.** Zmírnění příznaků přetrvávalo po celý 24hodinový dávkovací interval. Účinek na oční příznaky alergické rýmy byl pozorován i u jiných nosních kortikosteroidů, avšak FF jako jediný prokázal tento účinek ve všech studiích provedených u pacientů se SAR nad 12 let věku. Ačkoliv přesný mechanismus účinku na oční příznaky není dosud znám, předpokládá se, že FF působí na oční příznaky prostřednictvím mechanismu nervových reflexů. U pacientů se SAR starších 12 let zařazených do klinických studií vedla léčba FF v dávce 110 μ g jednou denně k **významnému zlepšení kvality života**, zvláště v oblastech, jako je spánek, běžné

denní činnosti a výskyt nosních a očních symptomů.

Účinnost FF nosního spreje 110 μ g jednou denně na nosní symptomy byla v klinických studiích u pacientů starších 12 let potvrzena i pro celoroční alergickou rýmu (PAR).

Pediatrické studie u pacientů se SAR i PAR ve věku 2–11 let prokázaly, že dávky FF 55 μ g a 110 μ g jednou denně jsou dobře snášeny a jsou účinné na nosní příznaky alergické rýmy. Doporučená úvodní dávka pro pediatrické pacienty byla stanovena na 55 μ g jednou denně, při nedostatečné odpovědi je možno dávku zvýšit na 110 μ g jednou denně a po dosažení adekvátní úlevy od obtíží opět snížit na 55 μ g jednou denně.⁶

Bezpečnost a snášenlivost

Bezpečnost a snášenlivost FF byly hodnoceny řadou klinických studií před uvedením do klinické praxe. **U dospělých, dospívajících i dětských pacientů s alergickou rýmou léčených FF byl výskyt nežádoucích účinků obdobný jako u pacientů užívajících placebo**, s výjimkou epistaxe, jejíž výskyt byl častější u pacientů starších 12 let léčených dlouhodobě FF než u pacientů, jimž bylo podáváno placebo (4 % vs 6 %). Tento poznatek je ovšem v souladu s údaji zjištěnými u jiných nosních kortikosteroidů. U dětí léčených FF byl ve srovnání s placebem zaznamenán rovněž vyšší výskyt pyrexie (FF 55 μ g/den 4 %, FF 110 μ g 5 %, placebo 2 %). Pyrexie nebyla spojena s vyšším procentem infekcí horních cest dýchacích ani s vyšší spotřebou antibiotik, což

nasvědčuje tomu, že FF nevyvolává snížení imunity.⁶

Lékové interakce

Stejně jako jiné kortikosteroidy inhibuje FF několik enzymů jaterního cytochromu P-450, zvláště CYP2C8 a CYP3A4. Vzhledem k tomu, že systémové koncentrace FF jsou velmi nízké, klinicky významné lékové interakce FF s jinými léky metabolizovanými prostřednictvím enzymů cytochromu P-450 *in vivo* jsou nepravděpodobné a nebyly prokázány. Výjimkou je inhibitor proteázy ritonavir. Souběžné podávání FF, stejně jako jiných intranazálních kortikosteroidů, a ritonaviru je kontraindikováno.

Dávkování

Pro nosní aplikaci FF byl vyvinut originální aplikační systém, který se vyznačuje především ergonomickým designem a rovnoměrnějším rozptylem jemné suspenze na nosní sliznici. **Aplikátor dávku je při každém stisku přesně odměřené množství 50 µg suspenze, tedy poloviční množství než u jiných aplikátorů, což snižuje vytékání suspenze z nosu i její zatékání do nosohltanu.** Vlastní lékovou formou FF je vodní suspenze zahuštěná mikrokrytalickou celulózą a sodnou solí karboxymethylcelulózy. Suspenze není aromatizována a **nezanechává pachův v ústech.** Podmínkou dobré účinnosti přípravku je pravidelná aplikace, protože plný účinek léku se dostavuje až po několika dnech pravidelné aplikace.

Jako doporučená úvodní dávka u dospělých osob a dětí starších 12 let se podávají dvě odměřené dávky (27,5 µg flu-

ticason furoátu v 1 odměřené dávce) do každé nosní dírky jednou denně (celková denní dávka je 110 µg). Po ústupu příznaků je možné snížit dávku a podávat jednu odměřenou dávku do každé nosní dírky jednou denně (celková denní dávka je 55 µg).

Pro děti od 6 do 11 let výrobce doporučuje aplikovat jednu odměřenou dávku do každé nosní dírky jednou denně (celková denní dávka 55 µg). Pacientům, kteří na tuto dávku reagují nedostatečně, je možno doporučit podání dvou odměřených dávek do každé nosní dírky jednou denně. Po dosažení odpovídající kontroly příznaků je vhodné snížit dávkování na jednu odměřenou dávku do každé nosní dírky jednou denně.

Pro děti mladší 6 let není FF v Evropské unii schválen z důvodu nedostatečného množství klinických údajů o jeho bezpečnosti a účinnosti v této věkové skupině.

U seniorů není nutná úprava dávky, podobně u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů s lehčí až středně těžkou poruchou jater. S podáváním FF pacientům se závažnou poruchou jater nejsou dosud zkušenosti, lze však u nich předpokládat zvýšenou systémovou expozici FF. Pro užití FF u těhotných žen nebyly dosud získány dostatečné informace.

Závěr

Fluticason furoát nosní sprej (Avamys, GlaxoSmithKline) prokázal v klinických studiích účinné zmírnění nosních a očních příznaků u sezonní alergické rýmy a nosních příznaků u celoroční alergické rýmy. Nástup účinku FF se u některých pacientů objevuje

obrázek 3 Nosní sprej



už po 8 hodinách po podání dávky a přetrvává po celých 24 hodin do další dávky, což umožňuje pohodlné podávání jednou denně. Přípravek má dobrý profil bezpečnosti a snášenlivosti s minimální systémovou expozicí. Nový ergonomický aplikátor s postranní aplikační páčkou usnadňuje a zklidňuje aplikaci nosního spreje, který se vyznačuje neutrální chutí a neobsahuje aromatizující látky.

Lze říci, že fluticason furoát představuje pro pacienty s alergickou rýmou velmi slibný lék, a praxe ukáže, jaké místo v paletě léků pro alergickou rýmu zaujme.

Literatura

- 1 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl): S147–334.
- 2 Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, et al. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:57–62.

3 Scadding G, Punekar Y. EAACI 2006: Abstr 742.

4 Salter M, Biggadike K, Matthews JL, et al. Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293:L660–7.

5 Valotis A, Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir Res* 2007;8:54.

6 GlaxoSmithKline. Avamys. Flutikason-furoát. Produktová monografie, 2007;pp96.

7 Allen A, Down G, Newland A, et al. Tolerability, safety, pharmacokinetics and bioavailability of the new corticosteroid aqueous nasal spray fluticasone furoate in healthy subjects. Philadelphia, PA: ACAAI Annual Meeting, November 9–15, 2006.

8 Allen A, Down G, Newland A, et al. Absolute bioavailability of intranasal fluticasone furoate in healthy subjects. *Clin Ther* 2007;29:1415–20.