

Роль мометазону фуорату в лікуванні гострого риносинуситу

Гострий риносинусит – одна з найчастіших форм перебігу гострих респіраторних інфекцій, що проявляється неспецифічними симптомами (гарячка, нежить, чхання, кашель).



На I Міжнародному конгресі «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic Resistance STOP!» проблемі діагностики та лікування гострого риносинуситу була присвячена доповідь

Як правильно формулювати діагноз гострого риносинуситу?

Для ефективного лікування діагноз має чітко відповідати клінічним проявам і формулюватися відповідно до сучасної класифікації. У разі тривалості хвороби до 10 днів йдеться про вірусний гострий риносинусит. З 11-го дня захворювання розглядається післявірусний гострий риносинусит – вірус уже не відіграє вирішальної ролі, але ще відсутня бактеріальна інфекція. Окремою нозологічною одиницею є бактеріальний гострий риносинусит, який має інші діагностичні критерії (рис. 1).

Що спільного та вімінного мають вказані форми гострого риносинуситу?

Усі форми гострого риносинуситу об'єднує риногенна концепція Мессерклінгера, що визначає хворобу як запалення

слизової оболонки носа та приносних пазух, ініціувальним фактором якого стає інфекційне (переважно вірусне, досить рідко – бактеріальне чи грибкове) навантаження, але визначальним патогенетичним чинником є дисфункція слив'юсть, які з'єднують пазухи з носовою порожниною.

При вірусному гострому риносинуситі спостерігається виражений набряк слизової оболонки, спричинений токсичним впливом вірусу, просвіт

пазухи щілиноподібний, але слив'юсть залишається функціональним (рис. 2А). Посилення запального процесу зменшує вираженість набряку, просвіт пазухи стає ширшим, але слив'юсть дуже слабо функціонує. За таких умов виникає набряк слизової оболонки слив'юсть. Це особливості післявірусного гострого риносинуситу (рис. 2Б). При гнійному процесі слив'юсть повністю заблоковане (рис. 2В). У результаті порушуються вентиляція та дренаж, спостерігаються застій секрету

у решітчастому лабіринті, утворений такими анатомічними структурами: латеральна поверхня переднього кінця середньої носової раковини; гачкоподібний відросток; півмісяцева щілина; решітчаста булла.

Які препарати призначати для патогенетичного лікування гострого риносинуситу?

Для зменшення набряку традиційно використовують топічні деконгестанти. Проте дослідження, котрі вивчали ефективність їх впливу на прохідність слив'юсть та ОМК методами комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії, встановили, що ці препарати діють лише на слизову оболонку носової порожнини та не впливають на функціональний стан слив'юсть, оскільки не здатні проникати в середній носовий хід. Відповідно до сучасних настанов, деконгестанти визнано препаратами з недоведеною ефективністю й не рекомендовано для патогенетичного лікування гострого риносинуситу (Уніфікований клінічний протокол «Гострий риносинусит», Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 85).

Топічні кортикостероїди, до яких належить мометазон фуорат, продемонстрували потужні та швидкі протизапальний і протинабряковий ефекти. Ці препарати показані в разі післявірусного гострого риносинуситу та як допоміжний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих і дітей віком від 12 років (рис. 3). Використання топічних кортикостероїдів у лікуванні вірусного риносинуситу обмежене у зв'язку з можливістю стимуляції реплікації вірусу.

Які застереження існують щодо використання топічних кортикостероїдів, окрім вірусного гострого риносинуситу?

З огляду на можливість сповільнення загоєння ран, цей клас препаратів не слід призначати після оперативних втручань або травм носа до їх повного загоєння. Топічні кортикостероїди необхідно застосовувати з обережністю в осіб з активним або латентним туберкульозом легень, а також при нелікованій грибовій, бактеріальній, системній вірусній інфекції чи при інфекції *Herpes simplex* з ураженням очей.

Які переваги має мометазон фуорат порівняно з іншими топічними кортикостероїдами?

Невелика за розміром молекула дексаметазону дуже легко проникає крізь слизову оболонку в кровоносне русло. Маючи 100% біодоступність, дексаметазон легко проявляє системну дію, а отже, підвищує ризик виникнення побічної дії кортикостероїдів. Є ціла група препаратів місцевої дії, до складу яких входять невеликі дози дексаметазону, котрі не здатні спричинити системні прояви. Однак потрапляння субпорогових доз у кровоносне русло



Рис. 1. Сучасна класифікація гострого риносинуситу

й ушкодження епітелію. Отже, створюються передумови для зміни мікробіоценозу, патогенізації сапрофітної флори та запалення власної пластинки. Класичними збудниками бактеріального гострого риносинуситу є «пекельна трійка»: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та різні види *Moraxella*.

Отже, хоча вказані форми гострого риносинуситу принципово відрізняються за етіологічним чинником, вони мають спільні ланки патогенезу – набряк слизової оболонки, порушення реології секрету, імунодефіцит, що призводять до дисфункції слив'юсть і порушення евакуації секрету.

Що є основним об'єктом терапевтичного впливу при гострому риносинуситі?

Оскільки слив'юсть приносних пазух передньої групи (верхньощелепна, фронтальна й етмоїдальна) відкриваються в середній носовий хід, основним об'єктом терапевтичного впливу при риносинуситі є остіомеатальний комплекс (ОМК) – простір

SCHONEN

ПРОТИАЛЕРГІЧНИЙ ЕФЕКТ*
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ*
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ*

Флікс Flix

Спрей назальний, суспензія Мометазону фуорату 50 мкг

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ:

- гострого та загострення хронічного риносинуситу
- алергічного риніту з 2-х років

ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ

- сезонного алергічного риніту

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.
ФЛІКС – спреї назальні, суспензії 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосно-дозатором ПЛ (70 доз або 140 доз). Склад: діюча речовина: мометазон; 1 доза містить: 51,8 мкг мометазону фуорату моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуорату. Підсмак Флікс. Спреї назальні, суспензії. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01AD09. Фармакологічні властивості. Мометазон фуорат – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Показана протизапальна дія мометазону фуорату виражається в дозах, при яких не виникає системних ефектів. Протипухлинна. Виражає гіперчутливість до одного з інгредієнтів препарату, наявність неінфекційної локалізованої інфекції з ураженнями слизової оболонки носа, нещодавно перенесені хірургічні втручання на носі або травма носа. Побічні ефекти. Під час клінічних досліджень відзначено головний біль (8%), носові кровотечі (8%), фарингіт (4%), відчуття печіння та подразнення (по 2%), виразкові зміни (1%) тощо. Додатковий перелік побічних реакцій та застережень дивіться в інструкції до застосування. Увага! Збірники та терміни придатності. Зберігати при температурі не вище 25°C в недоступному для дітей місці. Не заморозувати. Термін придатності: для флаконів містятьстю 9 г – 2 роки; для флаконів містятьстю 18 г – 3 роки. Умови відпуску. За рецептом. Інформація про лікарський засіб Флікс. Спреї назальні, суспензії 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосно-дозатором ПЛ. Виробник: «СДБ ВОУМ Фарм Сінтес А.Ш.», Туреччина. Замовник: «Дельта Медікал Промоушн А.Ш.», Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані торгові знаки «Дельта Медікал Промоушн А.Ш.», РЛ, МОЗ України: МНУ/13463/01/01 від 15.05.2014. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Представництво «Дельта Медікал Промоушн А.Ш.», вул. Червоного, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 • ДИМА.ФЛІКС.18.11.01.

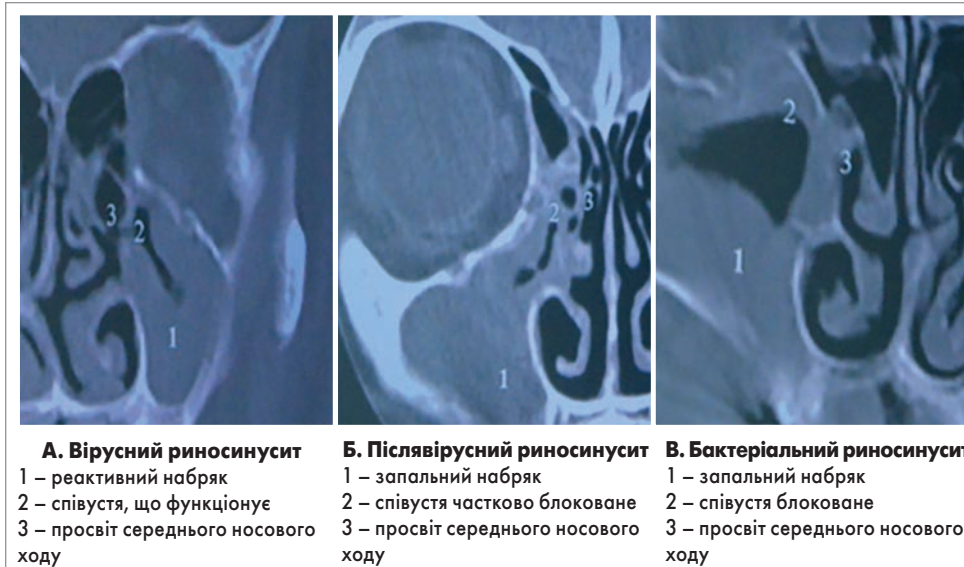


Рис. 2. Стан гайморової пазухи при різних видах гострого риносинуситу (комп'ютерна томографія)

ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води



приводить до формування резистентності до ліків, у тому числі до антибіотиків.

Натомість мометазону фуруат має набагато більшу молекулу з ліпофільною структурою, а його біодоступність при застосуванні у формі назального спрею не перевищує 0,1%. Завдяки низькій абсорбції в шлунково-кишковому тракті й інтенсивному метаболізму в процесі першого проходження через печінку при випадковому заковтуванні препарат виводиться з калом практично в незміненому вигляді (період напіввиведення – 5,8 год), а його концентрація в плазмі крові не перевищує нижній рівень кількісного аналізу – 50 нг/л. Причому в такій концентрації, за даними досліджень *in vitro*, зв'язування з білками крові становить 98-99%, тобто мометазону фуруат практично не проявляє активності в плазмі, оскільки повністю зв'язаний із білками.

Завдяки таким властивостям мометазону фуруат затримується в слизовій оболонці носової порожнини та діє топічно, що унеможливує прояви системної побічної дії й формування резистентності. У дослідженні, в якому використовували гамма-сцинтиграфію для виявлення локалізації міченого радіоізоотопом мометазону фуруату після інтраназального

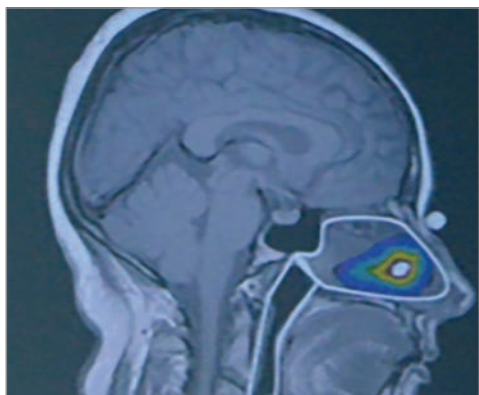


Рис. 4. Локалізація мометазону фуруату, міченого радіоізоотопом, у ділянці середнього носового ходу після інтраназального введення

введення, встановлено, що препарат локалізується в ділянці середнього носового ходу та практично не змінює своєї позиції через 20 і 60 хв після введення (рис. 4).

Які механізми впливу мометазону фуруату при гострому риносинуситі та чи доведена його ефективність?

Тривала експозиція впливу на слизову оболонку середнього носового ходу зумовлює реалізацію протизапального та протинабрякового ефектів. Препарат значно зменшує синтез/вивільнення медіаторів запалення, зокрема лейкотрієнів, інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ІЛ-6 і фактора некрозу пухлини, причому його активність у 10 разів перевищує активність інших стероїдів, у тому числі беклометазону дипропіонату, бетаметазону, гідрокортизону та дексаметазону. Мометазону фуруат у 6 разів активніше пригнічує продукцію Th2-цитокінів ІЛ-5, ІЛ-4, ніж беклометазону дипропіонат і β-метазон.

Ефективність мометазону фуруату в дозі 200 мкг на добу (по 1 впорскуванню в кожну ніздрю 2 рази на добу) при гострому синуситі підтверджена клінічними випробуваннями. Такий режим терапії значно краще зменшував симптоми, ніж плацебо й амоксицилін. У разі застосування в режимі 1 раз на добу мометазону фуруат виявився ефективнішим порівняно з плацебо. При досягненні бажаного ефекту (послаблення симптомів) дозу препарату рекомендують напововину зменшити; й навпаки, за відсутності ефекту дозу можна вдвічі збільшити.

Які ще показання до застосування мометазону фуруату при захворюваннях носа?

Насамперед мометазону фуруат використовують в лікуванні алергічного риніту, зокрема для усунення симптомів сезонного та цілорічного риніту в дорослих і дітей віком від 2 років, і для профілактики

сезонного риніту середнього та важкого перебігу в дорослих і дітей віком від 12 років.

Мометазону фуруат використовують також для лікування назальних поліпів і пов'язаних із ними симптомів у пацієнтів віком від 18 років. У клінічних дослідженнях у пацієнтів із назальними поліпами мометазону фуруат у формі спрею продемонстрував значну ефективність стосовно зняття закладеності носа, зменшення розмірів поліпів, відновлення нюху порівняно з плацебо.

Що можна сказати про профіль безпеки мометазону фуруату?

Окрім високої ефективності, мометазону фуруат має високий профіль безпеки навіть за умови тривалого використання при симптоматичному та профілактичному лікуванні сезонного й цілорічного алергічного риносинуситу, що значно підвищує терміни його використання при гострому риносинуситі. Препарат не впливає на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирикової системи в дорослих і дітей, не спричиняє сповільнення росту в дітей чи атрофічних змін у слизовій оболонці. Так, після лікування протягом 12 міс спостерігалася нормалізація гістологічної картини слизової оболонки носа без ознак атрофії. Крім того, назальний спрей зручний у використанні, що поліпшує прихильність пацієнта до терапії.

Найчастішим небажаним ефектом при застосуванні назальних стероїдних спреїв є носові кровотечі. У разі використання мометазону фуруату ці прояви виникали частіше, ніж у групі плацебо (8 проти 5%), але значно рідше, ніж під час застосування інших інтраназальних кортикостероїдів (до 15%).

Який із препаратів мометазону фуруату, присутніх на вітчизняному ринку, має найбільше переваг?

У дослідженнях, які продемонстрували ефективність мометазону фуруату, застосовували оригінальну речовину. В Україні є ціла низка препаратів, які містять мометазону фуруат. Однак, як свідчать

результати порівняльного дослідження біоєквівалентності, препарат Флікс («Дельта Медікал Промоушнз АГ») продемонстрував абсолютну відповідність оригінальному препарату в біоеквівалентних дозах.

Чи можна коротко підсумувати алгоритм лікування гострого риносинуситу із застосуванням інтраназального спрею Флікс?

Пацієнтам із гострим риносинуситом і тривалістю симптомів до 5-10 днів необхідно призначати лікування з доведеною ефективністю відповідно до уніфікованого клінічного протоколу. Через 36-48 год необхідно провести повторний огляд пацієнта, оцінити ефективність лікування та за потреби змінити тактику (рис. 3). У разі післявірусного гострого риносинуситу потрібно призначати мометазону фуруат у вигляді спрею (Флікс); при бактеріальному – антибактеріальну терапію, що відповідає спектру збудників, у комбінації з Фліксом. Така терапія ґрунтується на доказах, дає змогу відновити функцію співустья приносних пазух, уникнути ускладнень, системної побічної реакції кортикостероїдів і необґрунтованого призначення антибактеріальних препаратів, а отже, зупинити катастрофічне зростання антибіотикорезистентності.

Які висновки можна зробити щодо властивостей, ефективності та безпеки препарату Флікс?

Можна з упевненістю сказати, що інтраназальний спрей Флікс цілком відповідає ефективності оригінальної молекули мометазону фуруату. Протинабряковий і протизапальний ефекти мометазону перевищують такі інших топічних кортикостероїдів; низька системна біодоступність, особливості молекулярної будови та фармакокінетики унеможливають прояви побічної дії (атрофія/виразкування слизової, негативний вплив на кістковий метаболізм і гормональний баланс) навіть при тривалому використанні.

Підготувала **Ольга Королюк**

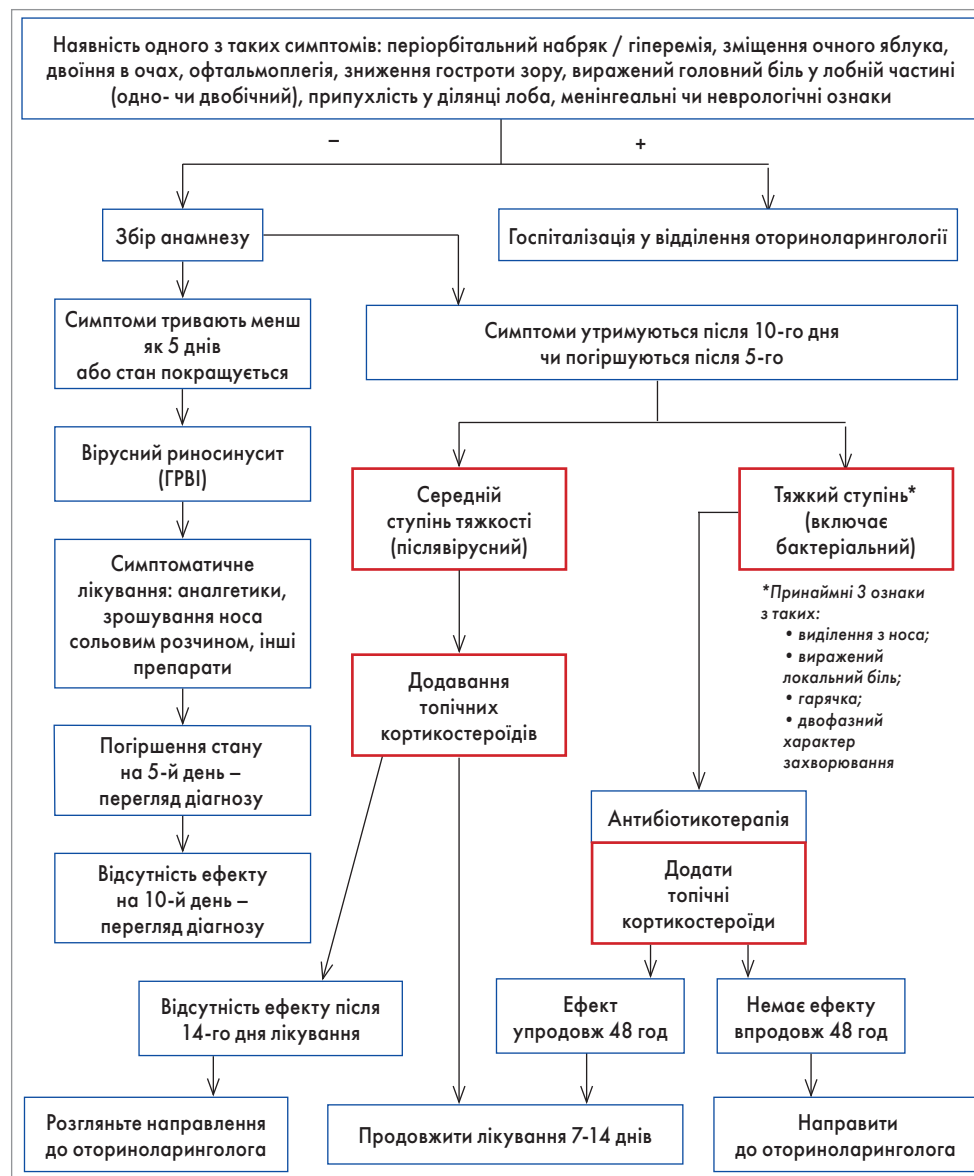


Рис. 3. Алгоритм ведення дорослих та дітей із гострим риносинуситом на первинній ланці медичної допомоги (додаток до Уніфікованого клінічного протоколу «Гострий риносинусит»)