Ю.В. Гавриленко, к.мед.н., кафедра дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Переваги топічного застосування спрею Форінекс при лікуванні гострого риносинуситу

Європейська академія алергології та клінічної імунології (EAACI) при схваленні Європейського ринологічного товариства у 2005 році видала науково обґрунтоване керівництво з діагностики та лікування риносинуситу (РС) [1, 2]. У цьому документі – Європейському меморандумі з РС і назального поліпозу (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS) – РС визначено як запалення слизової оболонки носа та приносових пазух. Урахувавши доказові рекомендації кращих світових оториноларингологів, алергологів, імунологів та мікробіологів, у 2012 році EPOS було переглянуто, доповнено й видано нову його редакцію. Відтак згідно з новою класифікацією гострий РС (ГРС) поділяється на гострий вірусний РС, гострий післявірусний РС і гострий бактеріальний РС [5]. У клінічній практиці частіше зустрічаються гострий вірусний і післявірусний РС.

Ю.В. Гавриленко

Загалом ГРС спричиняє пацієнтам значні незручності та страждання, проте в багатьох випадках минає без лікування антибіотиками, тому й рекомендується симптоматичне лікування [3, 4]. Оскільки головним патофізіологічним механізмом, який відповідає за основні симптоми ГРС, є запальний процес, то раціональною тактикою лікування хворих на ГРС є протизапальна терапія. Крім того, раннє лікування запалення може полегшити дренування приносових пазух і допомогти запобігти вторинному інфікуванню [1, 2, 5]. Застосування ендоназальних кортикостероїдів (ЕК) значною мірою зменшує прояви клінічних симптомів ГРС, відтак суттєво покращує якість життя пацієнта [5-7]. Керівництво EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) як ефективну терапію РС рекомендує застосування топічних ЕК, таких як мометазону фуроат (МФ) [1, 2, 5]. Доповнення антибіотиків до терапії ЕК може бути виправдано, якщо симптоми зберігаються, незважаючи на те що це є початкове лікування, або спостерігаються симптоми бактеріальної інфекції. Призначений антибіотик має відповідати національним рекомендаціям, у яких враховують регіональну структуру антибіотикорезистентності [1, 2, 5]. Для послаблення симптомів певною мірою можуть бути корисними протинабрякові препарати (Мілт) і лікування сольовими розчинами (Пшик) [1, 2].

ЕК чинять протизапальну дію унаслідок зв'язування з рецептором глюкокортикоїдів [8]. На підставі результатів проведених in vitro досліджень встановлено, що МФ пригнічує продукцію лейкоцитами медіаторів запалення, таких як інтерлейкін (IL-4, IL-5) [9]. Цей експериментально доведений вплив МФ узгоджується із сильною протизапальною активністю, яка продемонстрована у пацієнтів із захворюваннями верхніх дихальних шляхів. У пацієнтів з алергічним ринітом лікування з МФ знижує рівні циркуляції медіаторів раннього запалення – гістаміну та медіаторів пізнього запалення – інтерлейкінів (IL-6, IL-8) [10].

Біодоступність. Потенціал ЕК щодо системних побічних ефектів корелює із системною біодоступністю. МФ має фактично невиявлену біодоступність (<0,1%). Системна біодоступність інших ЕК перебуває в діапазоні від <2% для флютиказону пропіонату до 10% для будесоніду, 44% для беклометазону і понад 80% для дексаметазону [10, 11]. Таким чином, МФ поєднує високу активність із низькою ймовірністю системних побічних ефектів. Цей чудовий профіль безпеки МФ було підтверджено під час проведення низки клінічних досліджень. Так, МФ не впливає на рівні кортизолу в плазмі крові дорослих після 1 року лікування або при 20-кратному перевищенні рекомендованої дози [11]. МФ також не впливає на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [12]. У дітей віком від 3 до 9 років МФ у дозі 100 мкг 1 раз на добу не продемонстрував жодного впливу на розвиток протягом 1 року лікування [13].

У наступному рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні, яке включало 981 пацієнта з ГРС, порівнювали безпечність та ефективність монотерапії МФ, монотерапії амоксициліном і плацебо. Важливо зазначити, що в це дослідження включали пацієнтів, які не мали бактеріальної інфекції, обґрунтовано підозрюваної на основі наявності ознак та симптомів. Саме тому пацієнтам не призначали антибіотикотерапію у плановому порядку. Більш того, діагноз ГРС у цьому дослідженні приблизно відповідав клінічній картині, оскільки був обґрунтований тільки на ознаках і симптомах пацієнта, і діагностика не включала жодних методів візуалізації (рентгенографію, комп'ютерну томографію). Через це досліджувана популяція підходила для оцінки порівняльної ефективності тільки МФ з антибіотиком. Критеріями включення були: вік 12 років і старше, ознаки та симптоми ГРС протягом мінімум 7 діб і не більше 28 діб, а також кількісна оцінка основних симптомів на етапі включення. Основні симптоми охоплювали закладеність, ринорею, лицевий біль, головний біль, постназальні затікання. Симптоми оцінювали в балах за шкалою від 0 (відсутність) до 3 (тяжкий). Головним результатом з ефективності була середня оцінка основних симптомів протягом 15 днів лікування [14]. Критеріями виключення в цьому дослідженні були ознаки та симптоми, які дозволяють припустити швидкий перехід у бактеріальний РС (лихоманка >38,3 °С, постійний лицевий та зубний біль, набряк у ділянці обличчя, залучення до патологічного процесу зубів, погіршення симптомів після їх початкового покращення), хронічний РС в анамнезі, хірургічне втручання у ділянці приносових пазух і носа, спричинене ГРС протягом 6 місяців, отит або хронічний атрофічний риніт, поліпоз носа, симптоматичний сезонний алергічний риніт і загострення астми протягом 30 діб або ж об'єм форсованого видиху за 1 с протягом 3 місяців <60% прогнозованого об'єму. Пацієнти були рандомізовані на отримання МФ у дозі 200 мкг 1 раз на добу або 200 мкг 2 рази на добу, амоксициліну 500 мг 3 рази на добу або плацебо. В попередніх дослідженнях МФ та інших ЕК у лікуванні ГРС застосовували більш високі порівняно з використовуваними при лікуванні алергічного риніту дози [15, 16]. Пацієнти в групі амоксициліну відповідно до загальноприйнятої практики отримували активне лікування протягом 10 днів [14]. МФ суттєво перевершував плацебо або амоксицилін у поліпшенні оцінок основних симптомів:

- 9% поліпшення середніх оцінок загальних симптомів порівняно з амоксициліном;
- 20% поліпшення середніх оцінок основних симптомів порівняно з плацебо [14].

Важливим є факт, що суттєве покращення оцінки основних симптомів стало очевидним після першої дози (на 2-й день лікування) [14]. Крім того, МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу суттєво перевершував як плацебо, так і амоксицилін у дозі 3 рази на добу в поліпшенні окремих симптомів ГРС, включаючи закладеність носа, лицевий, головний біль і ринорею. Під час останнього візиту пацієнтів просили оцінити їхнє лікування за шкалою від 0 (повне полегшення) до 4 (жодного полегшення). Пацієнти оцінювали терапевтичний ефект від МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу суттєво вище, ніж від плацебо (p=0,001) або амоксициліну (p=0,013) [14]. Для того щоб визначити, чи покращує лікування МФ якість життя пацієнта, були оцінені відповіді на запитання анкети SNOT-20 (Sino-nasal Outcome Test). У пацієнтів з ГРС, які отримували лікування МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу, покращення оцінки якості життя, яке було пов'язане зі станом здоров'я, було кращим порівняно із хворими, які отримували плацебо або амоксицилін [7, 14]. Покращення результатів спостерігалося щодо пробудження вночі, із середніми змінами порівняно з етапом включення – 1,7 у групі МФ, яка приймала 200 мкг 2 рази на добу, і 1,6 у групі МФ, яка приймала 200 мкг 1 раз на добу, порівняно з 1,3 і 1,1 у групах амоксициліну і плацебо відповідно. Пацієнти повідомляли також про покращення здатності засипання під час лікування МФ [7]. Дані проведеного дослідження показують, що МФ забезпечує покращення якості життя хворих на ГРС. Ефективність тільки МФ при ГРС була в подальшому оцінена й підтверджена в іншому дослідженні з аналогічним дизайном, популяцією, лікуванням і тривалістю. В ньому взяли участь 973 пацієнти із симптомами ГРС, які тривали від 7 до 28 діб [7]. Крім того, це дослідження включало пацієнтів, у яких, з огляду на наявні ознаки і симптоми ГРС, не було достатніх даних для підозри на бактеріальну інфекцію. Саме тому цим пацієнтам антибактеріальну терапію не було призначено в плановому порядку. Діагноз ГРС приблизно відповідав клінічній картині, і з цієї причини досліджувана популяція підходила до оцінки порівняльної ефективності взятого МФ окремо порівняно з тільки антибіотиком. Пацієнти були рандомізовані на отримання МФ у дозі 200 мкг 1 раз на добу або 200 мкг 2 рази на добу, амоксициліну у дозі 500 мг 3 рази на добу або плацебо, при цьому пацієнти в групі амоксициліну відповідно до загальноприйнятої практики отримували активне лікування протягом 10 діб. Первинним результатом щодо ефективності була зміна середньої оцінки основних симптомів порівняно з етапом включення, визначена як сума оцінок лицевого болю/здавлення/болючості при пальпації ділянки над приносовими пазухами, головного болю, ринореї, постназальних затікань і закладеності, непрохідності носових ходів. Середні показники порівняно з етапом включення протягом курсу 15-денного лікування у групі, яка приймала МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу (–3,76 пункту), були більшими, ніж показники, які отримали в групі, що приймала амоксицилін (–3,38 пункту) або плацебо (–3,36 пункту); p<0,05 для обох порівнянь [7]. Таким чином, протягом курсу лікування МФ забезпечував на 11% більше поліпшення загальної оцінки симптомів порівняно з амоксициліном і 12% порівняно із плацебо.

Суміжна терапія. При РС, який підтверджено даними комп'ютерної томографії, у пацієнтів із ГРС і підозрою на бактеріальну інфекцію антибактеріальна терапія у поєднанні з МФ забезпечують значно більше покращення симптомів порівняно з антибактеріальною терапією у поєднанні з плацебо [15, 17]. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнти з ГРС від помірного до тяжкого ступеня (загальна оцінка симптомів не менше 6 ступеня за шкалою від 0 о 12) були рандомізовані для отримання амоксициліну-клавуланату у дозі 875 мг 2 рази на добу протягом 21 доби і МФ у дозі 400 мкг або 200 мкг 2 рази на добу. Або для отримання амоксициліну-клавуланату 875 мг 2 рази на добу протягом 21 дня і плацебо [17]. У проведених дослідженнях комбінація амоксициліну-клавуланату у дозі 875 мг 2 рази на добу протягом 21 дня і МФ у дозі 400 мкг 2 рази на добу сприяла суттєвому зниженню загальної оцінки симптомів [15, 17]. Крім того, суміжна терапія МФ асоціювалась із більшим покращенням окремих симптомів порівняно з лікуванням лише антибіотиком [15, 17].

Щодо безпечності та переносимості МФ при ГРС, то слід зазначити, що згідно з результатами низки досліджень МФ добре переноситься пацієнтами при застосуванні як окремо, так і як допоміжного засобу, характеризується низькою частотою небажаних явищ, яка є аналогічною до плацебо [14, 15, 17].

В об'єднаному аналізі частота безуспішного лікування МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу, 200 мкг 1 раз на добу, амоксициліном у дозі 500 мг 3 рази на добу і плацебо становила 5,8; 7,7; 6,9 і 10,3% відповідно. Ці результати є надзвичайно важливими, оскільки дозволяють припустити, що монотерапія МФ не приводить до підсилення симптомів або до більшого ризику суперінфекцій. У дослідженнях, під час яких МФ застосовували в поєднанні з антибіотиками, частота припинення дослідження з причини безуспішного лікування МФ у дозі 400 мкг 2 рази на добу або 200 мкг 2 рази

на добу не зростала порівняно з плацебо. Фактично частота припинення лікування для МФ у дозі 400 мкг 2 рази на добу була систематично нижчою, ніж у групі плацебо (дослідження 1:0,6% порівняно з 1,8% для плацебо; дослідження 2:0,6% порівняно з 3,7% для плацебо). Крім того, МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу з антибіотиком асоціювався з більш низькою частотою припинення через безуспішне лікування порівняно з тільки антибіотиком (відповідно 1,3% порівняно із 3,7%). Результати дозволяють припустити, що лікування пацієнтів із ГРС при застосуванні МФ у дозі 400 мкг 2 рази на добу або 200 мкг 2 рази на добу в поєднанні з антибіотиком не призводить до підвищення частоти загострень і/або суперінфекцій порівняно з лікуванням тільки антибіотиками. В дослідженнях монотерапії пацієнтів спостерігали протягом 2 тижнів після завершення лікування для оцінки можливості виникнення рецидиву захворювання. Важливо зазначити, що частота рецидивуючих інфекцій протягом періоду спостереження була аналогічною в усіх 4 групах (6,1% для МФ у дозі 200 мкг 1 раз на добу, 7,9% для МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу, 7,1% для амоксициліну у дозі 500 мг 3 рази на добу і 7,5% для плацебо), що свідчить про те, що під час лікування МФ не маскує інфекції. Ці результати дозволяють також припустити, що МФ не пов'язаний із збільшенням ускладнень, таких як рецидив, повторний прояв захворювання, латентні інфекції або суперінфекції.

Частота небажаних реакцій для МФ у дозі 200 мкг 1 раз на добу або 200 мкг 2 рази на добу аналогічні частоті небажаних явищ, про які повідомлялося раніше для амоксициліну й плацебо [14]. МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу, який пацієнт використовує у якості монотерапії, перевершує взятий окремо амоксицилін і плацебо в тому, що стосується загального ослаблення симптомів [14]. Важливо, що ці позитивні ефекти спостерігали після першої дози МФ, що свідчить про швидке настання дії та ослаблення симптомів. МФ позитивно впливає на покращення якості життя і забезпечує ефективне ослаблення окремих ознак і симптомів, які пацієнти вважають найбільш неприємними. МФ є ефективним у монотерапії і як допоміжний лікарський засіб до антибактеріальної терапії [15, 17]. МФ добре переноситься. Профіль небажаних явищ МФ є аналогічним профілю плацебо: як у монотерапії, так і як допоміжний лікарський засіб до антибіотика [14, 15, 17].

Більш того, результати клінічних досліджень не підтверджують підвищення ризику безуспішного лікування або рецидивуючих інфекцій під час застосування МФ при ГРС [14, 15, 17].

Таким чином, результати проведених клінічних досліджень доводять, що під час лікування ГРС мометазону фуроат (Форінекс) є ефективним лікарським засобом, який достовірно показав:

- краще ослаблення симптомів ГРС порівняно з амоксициліном і плацебо під час застосування у якості монотерапії;
- суттєве ослаблення закладеності носа та інших симптомів порівняно з амоксициліном і плацебо під час застосування у монотерапії;
- швидке настання дії при тривалому позитивному ефекті;
- ефективне ослаблення симптомів, коли МФ застосовують як допоміжний лікарський засіб до антибіотиків;
- МФ не збільшує кількості випадків безуспішного лікування або рецидивуючих інфекцій;
- профіль безпеки і переносимість МФ аналогічні зазначеним показникам щодо плацебо;
- застосування МФ у монотерапії і як допоміжного лікарського засобу до антибіотиків під час ГРС розглянуто в погоджувальному документі EPOS і рекомендовано EAACI [1, 2].

Література

1. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinol Suppl, 2005: 1-87.
2. Fokkens W., Lund V., Bachert C. et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. Allergy. 2005: 60: 583-601.
3. Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A., et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114 (suppl): 155-212.
4. Hickner J.M., Bartlett J.G., Jesser R.E., Gonzales R., Hoffman J.R., Sande M.A. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults^ background. Ann Intern Med. 2001; 134: 498-505.
5. Fokkens W. et al. Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012. Rhinology 2012, supplement 23: 1-298.
6. Piccirillo J.F., Merritt M.G., Richards M.L. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). Otolaryngol Head Neck Surg. 2002; 126: 41-47.
7. Bachert C., Meltzer E.O. Effect of mometasone furoate nasal spray on health-related guality of life for patients with acute rhinosinusitis. Rhinology. 2007; 45. In press.
8. Smith C.L., Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. Arzneimittelforschung. 1998; 48: 956-960.
9. Umland S.P., Nahrebne D.K., Razac S. et al. The ingibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells. J Allergy Clin Immunol. 1997; 100: 511-519.
10. Frieri M., Therattil J., Chavarria V. et al. Effect of mometasone furoate on early and late phase inflammation in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 81 (5 Pt): 431-437.
11. Brannan M.D., Seiberling M., Cutler D.L., Cuss F.M., Affrime M.B. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. J Allergy Clin Immunol. 1996; 97: 198. Abstract 62.
12. Brannan M.D., Herron J.M., Affrime M.B. Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate agueous nasal spray in children. Clin Ther. 1997; 19: 1330-1339.
13. Schenkel E.J., Skoner D.P., Bronsky E.A. et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate agueous nasal spray. Pediatrics. 2000; 105: E22.
14. Meltzer E.O., Bachert C., Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116: 1289-1295.
15. Meltzer E.O., Charous B.L., Busse W.W., Zinreich S.J., Lorber R.R., Danzig M.R. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. J Allergy Clin Immunol. 2000; 106: 630-637.
16. Meltzer E.O., Orgel H.A., Backhaus J.W. et al. Intranasal flunisonide sptay as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 1993; 92: 812-823.
17. Nayak A.S., Settipane G.A., Pedinoff A., et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 271-278.

ФОРІНЕКС

ФУНДАМЕНТАЛЬНА ТЕРАПІЯ

- алергічного риніту*
- гострого риносинуситу*
- назальних поліпів*

Фармак

*Інструкція для медичного застосування

Назва препарату: Форінекс. Діюча речовина: 1 доза (100 мг) спрею містить мометазону фуроату (мікронізованого) 50 мкг. Код АТХ R01A D09. Показання до застосування: Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 2 років. Як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих і дітей віком від 12 років. Лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років. Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів. Спосіб застосування та дози: Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту: для дорослих і дітей віком від 12 років рекомендована профілактична і терапевтична доза препарату становить 2 впорскування у кожну ніздрю 1 раз на добу. Для дітей віком 2-11 років рекомендована терапевтична доза становить 1 впорскування у кожну ніздрю 1 раз на добу. Допоміжне лікування гострих епізодів синуситів. Для дорослих і дітей віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування у кожну ніздрю 2 рази на добу. Гострий риносинусит. Для дорослих і дітей віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування у кожну ніздрю 2 рази на добу. Назальні поліпи. Для пацієнтів віком від 18 років рекомендована доза становить 2 впорскування у кожну ніздрю 2 рази на добу. Побічні реакції. головний біль, носові кровотечі, фарингіт, відчуття печіння у носі, подразнення, виразкові зміни слизової оболонки носа, алергічні реакції, Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента препарату. Препарат не слід застосовувати при наявності нелікованої локалізованої інфекції із залученням слизової оболонки носової порожнини. При виникненні будь-яких небажаних реакцій слід припинити застосування препарату. З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться інструкцію для медичного застосування. Виробник ПАТ "Фармак"., вул. Фрунзе 63, Київ, 04080, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. РП №UA/14953/01/01 від 16.03.2016р