

Мометазону фуруат у щоденній клінічній практиці: ефективність та безпека сучасної терапії алергічного риніту

Алергічний риніт (АР) є найбільш поширеним алергічним захворюванням у світі, яке значно погіршує якість життя пацієнтів. Патогенетичну основу АР становить специфічне алергічне запалення, тому основним завданням терапії є досягнення 24-годинного контролю над симптомами за допомогою сучасних препаратів, які ефективно впливають на всі ланки запального процесу, не знижуючи при цьому прихильність пацієнтів до лікування.

Визначення та актуальність проблеми

АР є [імуноглобулін Е] IgE-зумовленим запальним захворюванням слизової оболонки носа, яке викликане дією сенсibilізуючого (патогенетично значущого) алергену і проявляється чханням, зудом, ринореєю та/або закладеністю носа (Akdis C.A., Agache I. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. EAACI; 2017).

Актуальність проблеми АР визначається його широким розповсюдженням, яке має тенденцію до постійного зростання, особливо серед дітей та підлітків. У свій час результати дослідження, проведеного відповідно до протоколу Глобальної мережі з алергії та астми в Європі (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN), показали, що поширеність АР серед підлітків 15-18 років становила 34,2% (Bousquet J. et al., 2008). За даними Міжнародного дослідження бронхіальної астми та алергії у дитячому віці (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC), АР спостерігається в середньому у 8,5% (1,8-20,4%) випадків у дітей віком 6-7 років і в 14% (1,4-33,3%) – у підлітків 13-14 років (Ait-Khaled N. et al., 2009). Сьогодні у світі від АР страждають до 30% населення (Akdis C.A., Agache I. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. EAACI; 2017). Загалом дані щодо захворюваності на АР, засновані на зверненнях пацієнтів, не відображають реальної поширеності цієї патології, оскільки не враховують великої кількості осіб, котрі не звертаються за медичною допомогою, та хворих, в яких АР не було своєчасно і правильно діагностовано.

АР може виникати в будь-якому віці, навіть у дітей до 3 років, але в більшості пацієнтів симптоми розвиваються із досягненням 20-річного віку. Це захворювання являє собою неабияку медико-соціальну проблему не тільки в сенсі вартості медикаментозного лікування, але й через зниження щоденної активності пацієнтів, яких турбують, окрім назальних, і загальні симптоми: головний біль, втомлюваність, порушення сну, низька здатність до навчання та праці. Окрім того, хворі на АР часто мають супутню патологію: кон'юнктивіт, синусит і середній отит внаслідок анатомічних і функціональних зв'язків з очима, приносними пазухами, середнім вухом, верхніми та нижніми дихальними шляхами тощо. При цьому додаткові симптоми розвиваються, у тому числі, внаслідок великої кількості назального секрету, порушення прохідності слухових труб та дренажу приносних пазух.

Слід також зазначити, що останнім часом особливу увагу клініцистів

привертає локальний АР (ЛАР), який характеризується типовими симптомами та даними анамнезу поряд із від'ємними результатами шкірних проб і відсутністю специфічних IgE у сироватці крові. Патогенетичну основу ЛАР становить місцева (у слизовій оболонці носа) гіперпродукція IgE-антитіл до значущих алергенів (сезонних або цілорічних), що призводить до розвитку локального алергічного запалення та типових клінічних проявів АР (Rondon C. et al., 2012; Papadopoulos M.G. et al., 2015).

АР часто асоціюється із бронхіальною астмою (БА), яка виявляється у 15-38% пацієнтів; назальні симптоми турбують 6-85% хворих на БА; неконтрольований і тяжкий перебіг АР негативно впливає на контроль БА (Brozek J.L. et al., 2017). При цьому щорічні непрямі витрати на лікування АР, пов'язані із втратою працездатності, є вищими за ті, що виникають при БА (Naahtela T. et al., 2015; Yoi K.H. et al., 2016). Зв'язок між АР та БА підтримується низкою патофізіологічних механізмів. Обидва захворювання характеризуються ранньою та пізньою фазами запальної реакції, при яких у процес залучаються однакові ефекторні клітини із вивільненням ідентичних медіаторів запалення (прозапальні цитокіни, гістамін, протеази тощо). Медіатори впливають на клітини ендотелію судин і нейрорецептори слизової оболонки носа, внаслідок чого розвиваються клінічні симптоми АР. На тлі запалення слизової оболонки носа назальні симптоми можуть персистувати впродовж декількох годин після контакту з патогенетично значущим алергеном. При цьому розвивається так званий «ефект праймінгу», коли сама слизова оболонка стає більш реактивною по відношенню до інших алергенів та неалергічних тригерів (різкий запах, холодне повітря та ін.).

Сучасна класифікація АР базується на тяжкості та тривалості симптомів. За останньою ознакою виділяють персистуючий (≥ 4 тиж на рік або ≥ 4 дні на тиждень) та інтермітуючий (менша тривалість симптомів) АР. За ступенем

тяжкості зберігається класифікація на тяжкий, середньотяжкий (за наявністю хоча б однієї з ознак: порушення сну, щоденної активності, обмеження занять спортом, важкість у досягненні контролю) та легкий АР. За стадією перебігу захворювання розрізняють загострення та ремісію АР.

Поділ АР на сезонний та цілорічний здебільшого відображає не тривалість симптомів, а спектр сенсibilізації. Незважаючи на те що такий поділ понад 15 років не застосовується в клінічній практиці, він дозволяє спеціалістам інтерпретувати деякі дані, що публікуються в науковій літературі (Brozek J.L. et al., 2017).

З огляду на вищенаведені факти можна зробити висновок, що навіть при легкому перебігу АР не може розглядатися як захворювання, яке не обтяжує пацієнта і його оточення. Відповідно, адекватна терапія АР покращує не тільки назальні симптоми, але й контроль над супутніми захворюваннями, працездатність та успішність у навчанні.

Менеджмент АР

Настанови та рекомендації щодо менеджменту АР, які постійно оновлюються впродовж останніх 20 років, мають на меті покращення клінічних результатів та якості життя пацієнтів (Padjas A. et al., 2014). Ефективними є заходи, що включають у себе мінімізацію або припинення контакту з алергенами, фармакотерапію, специфічну імунотерапію, навчання пацієнтів. Оскільки елімінація алергенів або повне припинення контакту з ними за реальних умов є практично неможливими, на перший план виступає фармакотерапія АР.

В оновлених консенсусах EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAACI (American Academy of Allergy and Clinical Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group), ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) прийнято покроковий підхід до лікування АР, подібний до терапевтичної тактики при БА

і заснований на досягненні контролю над алергічним запаленням. Критеріями контролю є відсутність назальних симптомів, порушень сну та щоденної активності, а також об'єктивні дані: нормалізація показників назальної пікової швидкості вдиху, тесту «дихання із закритим ротом» і тестів оцінки нормальної назальної прохідності.

Фармакотерапія: місце інтраназальних кортикостероїдів (ІКС) у лікуванні АР

У покроковій фармакотерапії АР варіанти лікування залежать від тяжкості та тривалості його симптомів (Papadopoulos M.G. et al., 2015). Разом із тим першочерговою метою фармакотерапії є ефективний контроль алергічного запалення слизової оболонки носа та запобігання ускладненням захворювання. Фармакологічні варіанти покрокової терапії АР представлено в таблиці.

Для пацієнтів із сезонним та цілорічним АР у загальні рекомендації ARIA-2017 було внесено наступні зміни:

- перевага терапії ІКС перед введенням інтраназального блокатора H_1 -гістамінових рецепторів;
- рекомендовано комбінацію ІКС / інтраназального блокатора H_1 -гістамінових рецепторів;
- рекомендовано введення або інтраназального, або перорального блокатора H_1 -гістамінових рецепторів.

У чинних міжнародних рекомендаціях підкреслюється, що ІКС є основою протизапальної терапії АР. Метааналізи, проведені в різні роки J.M. Weiner і співавт. (1998) та A.M. Wilson і співавт. (2004), продемонстрували, що ІКС є ефективнішими за пероральні антигістамінні препарати або антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АГП або АЛТР) у разі монотерапії АР (рівень доказовості ІА). Окрім того, на відміну від інших методів лікування ІКС зменшують закладеність носа. Відповідно, ІКС використовуються як препарати першої лінії в пацієнтів з помірними та тяжкими проявами АР, а також із скаргою на закладеність носа. Тривалість дії цих препаратів становить від 3 до 36 год після інгаляції першої дози, при цьому постійне використання є більш ефективним, ніж періодичне (Blair Sarbacker G., 2016).

Свого часу J. Zhou і співавт. (2008) довели вплив глюкокортикостероїдів (ГКС) на усі ланки патогенезу при алергічному запаленні. Ліпофільні молекули ГКС легко проникають крізь клітинну мембрану у цитоплазму, зв'язуються з ГКС-рецепторами і потрапляють у ядро, утворюючи гомодимери. Ті, у свою чергу, з'єднуються із специфічними послідовностями ДНК-стероїдчутливими елементами,

Продовження на стор. 40.

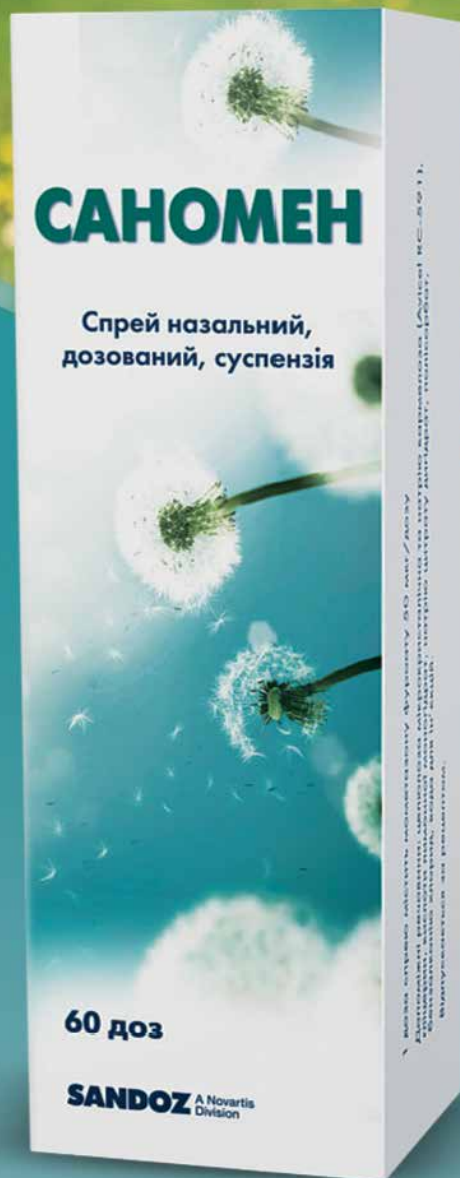
Таблиця. Рекомендації ARIA-2017 з терапії АР			
Легкий інтермітуючий перебіг	Помірний/тяжкий інтермітуючий перебіг	Легкий персистуючий перебіг	Помірний/тяжкий персистуючий перебіг
	ІКС		
	Кромони		
	АЛТР		
H_1 -антигістамінні препарати II покоління			
Інтраназальні (≤ 10 днів) або оральні деконгестанти			
Імунотерапія			

САНОМЕН

(МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ)

НОВА ЕРА* У ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ:
ВИРАЖЕНА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ І ВИСОКИЙ РІВЕНЬ БЕЗПЕКИ^{1,2**}

СПРЕЙ НАЗАЛЬНИЙ СУСПЕНЗІЯ 50 МКГ/1 ДОЗУ



ЄВРОПЕЙСЬКА
ЯКІСТЬ¹

- ❁ ВИСОКА ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ^{1,2}
- ❁ ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ^{1,2}
- ❁ МОЖЛИВІСТЬ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ¹
- ❁ ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
ОРИГІНАЛЬНОМУ ПРЕПАРАТУ³

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ САНОМЕН.

Діюча речовина: 1 доза спрею містить мометазону фуруату 50 мкг (у формі мометазону фуруату моногідрату). **Лікарська форма.** Спрей назальний, дозований, суспензія. **Фармакотерапевтична група.** Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Мометазон. Код АТХ R01A D09. **Показання.** Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 3 років. Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладеність носа та втрату нюху, у дорослих. **Спосіб застосування та дози.** Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту: 2 впорскування (по 50 мкг кожне) у кожную ніздрю 1 раз на добу. Після досягнення лікувального ефекту зменшення дози до 1 впорскування у кожную ніздрю 1 раз на добу. Назальні поліпи: 2 впорскування (по 50 мкг) у кожную ніздрю 1 раз на добу. Якщо через 5-6 тижнів зменшення симптомів захворювання не вдається досягти, доза може бути збільшена до досягнення добової дози по 2 впорскування у кожную ніздрю двічі на добу. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП № UA/15870/01/01.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування.

*Під терміном «Нова ера» мається на увазі те, що мометазону фуруат відноситься до глюкокортикоїдів четвертого покоління, який перевищує гідрокортизон, дексаметазон і бетаметазон за здатністю блокувати утворення цитокінів. На культурі клітин мометазону фуруат продемонстрував високу активність щодо пригнічення синтезу та вивільнення IL-1, IL-5, IL-6 та TNFα. Крім цього, він є дуже потужним інгібітором продукції Th2 цитокінів, IL-4 та IL-5, із людських CD4+ Т-клітин.

** Під терміном "високий рівень безпеки" мається на увазі відсутність системної дії.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, <http://www.drlz.com.ua/>.

2. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. J Investig Allergol Clin Immunol 2012; Vol. 22(1): 1-12

3. Public assessment report / <https://db.cbg-meb.nl/Pars/h107917.pdf>

SANDOZ A Novartis
Division

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-04-САН-АИГ-0518

Мометазону фуруат у щоденній клінічній практиці: ефективність та безпека сучасної терапії алергічного риніту

Продовження. Початок на стор. 38.

розташованими в ділянці промотора генів білків, котрі пригнічують активність прозапальних факторів транскрипції. У результаті знижується експресія генів, що кодують синтез цитокінів, хемокинів, та рецепторних білків, причетних до патогенезу алергічного запалення. При цьому знижується чутливість слизової оболонки носа до гістаміну та механічних подразників. Таким чином, ГКС проявляють протиалергійний, протинабряковий і протизапальний ефекти.

ІКС відрізняються від системних ГКС більшою ліпофільністю, низькою біодоступністю, швидкою інактивацією, коротким періодом напіввиведення з плазми крові. Сучасні молекули ІКС характеризуються мінімальною (0,1-8%) абсорбцією із шлунково-кишкового тракту і майже повною (понад 90%) біотрансформацією до неактивних метаболітів при першому проходженні крізь печінку. Ці особливості фармакокінетики ІКС дозволяють тривало використовувати їх без ризику розвитку системних ефектів.

Ефективність і безпека застосування ІКС: мометазону фуруат

У рутинній клінічній практиці перевага віддається тим ІКС, які мають оптимальне співвідношення «ефективність – безпека» й сприятливі

фармакоекономічні аспекти (Bielory V. et al., 2014). Одним із таких препаратів є мометазону фуруат, що являє собою високоактивний 1,7-гетероциклічний ГКС місцевої дії.

Препарат є одним з найбільш вивчених ІКС, що застосовуються для терапії АР; у міжнародній медичній літературі опубліковано 256 науково-дослідних робіт, які доводять високу клінічну ефективність та безпеку мометазону фуруату – інтраназального спрею із рівнем доказовості ІА (Penagos M. et al., 2008; Baldwin C.M. et al., 2008). Мометазону фуруат внесено до переліку ІКС, рекомендованих для терапії АР як міжнародними, так і адаптованими вітчизняними клінічними документами, а також до оновленого відповідно до наказу МОЗ України від 26.04.2018 р. № 803 переліку лікарських засобів, що пройшли державну реєстрацію.

Клінічні ефекти мометазону фуруату забезпечуються його сприятливими фармакологічними властивостями. Раніше В.І. Лірворт і співавт. (2000) встановили, що ступінь біотрансформації мометазону фуруату при першому пасажі крізь печінку становить 99%. А мінімальна системна біодоступність забезпечується високою ліпофільністю і афінністю до ГКС-рецепторів. Це спричиняє потужну протизапальну й протиалергійну дію препарату, зумовлену пригніченням синтезу прозапальних цитокінів

і продуктів метаболізму арахідонової кислоти (Samolinski B. et al., 2014). Як результат – гальмується міграція макрофагів, еозинофілів і нейтрофілів у вогнище запалення, зменшуються інфільтрація, набряк і грануляція слизової оболонки носа, пригнічуються рання та пізня фази алергічної реакції.

Найбільша серед ІКС кінцева в'язкість мометазону фуруату забезпечує його тривалу експозицію у вогнищі запалення; препарат не стікає по задній стінці глотки і не витікає з носа. Тому застосування мометазону фуруату 1 раз на добу дозволяє контролювати усі симптоми АР протягом 24 годин. Інтраназальний спрей мометазону фуруату починає діяти вже протягом 12 год після прийому першої дози із досягненням максимального ефекту на 2-гу добу.

Значною перевагою мометазону фуруату є доведена ефективність застосування при отоларингологічних ускладненнях АР (Cengel S. і співавт., 2006; European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, 2012). Інтраназальний спрей мометазону фуруату є ефективним у лікуванні не тільки АР, але й неалергічного риніту, гіпертрофії аденоїдів і неускладненого риносинуситу.

Щодо можливих місцевих небажаних ефектів, які можуть супроводжувати тривале застосування ІКС, проведені у різні роки дослідження продемонстрували сприятливий вплив інтраназального флютиказону фуруату на слизову

оболонку носа. Так, Н. Aksoy і співавт. (2011) та D. Passali і співавт. (2016) встановили, що мометазону фуруат не пригнічує назальну та назофарингеальну флору, не знижує мукоциліарну здатність епітелію слизової оболонки носа і не викликає його атрофію.

Терапія АР у дітей базується на тих самих принципах, що й у дорослих, проте клініцисти завжди враховують вік та потреби пацієнтів, сприйняття терапії не тільки дітьми, але й їхніми батьками, особливо щодо побоювань розвитку небажаних ефектів ІКС. Через те що системна абсорбція мометазону фуруату є незначною, йому віддають перевагу при застосуванні у педіатричній практиці (Derendorf H. et al., 2008). На сьогодні препарат вважається найбільш безпечним з ІКС (Papadopoulos M.G. et al., 2015; Petersen T.H., 2016). Підтверджено, що мометазону фуруат не впливає на ріст, не змінює добовий рівень кортизолу плазми та не призводить до підвищення внутрішньочного тиску в дітей навіть у разі тривалого застосування.

В Україні інтраназальний мометазону фуруат представлений новим препаратом Саномен («Sandoz») у формі назального спрею в контейнерах по 60, 120 та 140 доз. Препарат застосовується для терапії АР у дітей віком від 3 років та дорослих.

Оптимальне дозування (50 мкг/доза) дозволяє використовувати Саномен 1 раз на добу, а зручність застосування та сприятливі фармакоекономічні аспекти додатково підвищують прихильність пацієнтів до терапії.

Підготувала **Наталія Позднякова**

3



I НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС ПУЛЬМОНОЛОГІВ УКРАЇНИ

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Асоціація пульмонологів України, Державна установа «Національний інститут фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» інформують Вас про те, що 18–19 жовтня 2018 року відбудеться I національний конгрес пульмонологів України.

Місце проведення Конгресу: готель Хітон, г. Київ, бул. Тараса Шевченка, 30.

Конгрес занесений до реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які заплановані у 2018 році.

Запрошуємо до участі в роботі Конгресу пульмонологів, терапевтів, алергологів та торакальних хірургів. Запрошення, згідно з вимогами існуючих документів, є підставою для відрядження.

Адреса оргкомітету:

03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Національний інститут фізичної та пульмонології НАМН України, член-кор. НАМН України, професор Гавришук Володимир Костянтинович тел. +38 (044) 270-35-59

gavrysyuk@ukr.net

професор Дзюблик Олександр Ярославович

тел. +38 (044) 270-35-61

oleksandr@pulmon.kiev.ua

Президент Конгресу
академік НАМН України,
професор
Ю. І. Фещенко

Асоціація педіатрів України

Національна академія медичних наук України

Міністерство охорони здоров'я України

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

XIII КОНГРЕС ПЕДІАТРІВ УКРАЇНИ «АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПЕДІАТРІЇ»

9-11 жовтня, Київ

