

Mometazón-furoát v nose a prieduškách. Nie je jedno čím a ako liečime inhalačnú alergiu

doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, OÚSA Bratislava

Kortikosteroidy aplikované priamo na sliznicu nosa a/alebo priedušiek sú v liečbe respiračnej alergie v súčasnosti farmakoterapiou prvej voľby. Pri astme sa inhalačné kortikosteroidy ako prvoliniová liečba nespochybňujú, avšak v liečbe alergickej nádchy stále dominujú H1-antihistaminiká a pretrvávajú istá „kortikofóbia“. Nazbieral sa však dostatok dôkazov, že topické nosové kortikosteroidy sú pri odstraňovaní prejavov alergickej nádchy účinnejšie ako H1-antihistaminiká, pričom najmä najnovšie molekuly typu flutikazón-propionátu, flutikazón-furoátu či mometazón-furoátu majú vynikajúci bezpečnostný profil. Čo sa týka inhalačných kortikoidov, okrem špecialistov (alergológ, pneumológ), lekári väčšinou nerozlišujú dostupné prípravky, pričom sú medzi nimi podstatné rozdiely čo sa týka účinnosti, bezpečnosti aj adhérence k liečbe. Článok približuje vlastnosti jednotlivých molekúl topických kortikosteroidov a pomôcok, ktorými sa aplikujú, so zvláštnym dôrazom na priblíženie účinnosti a bezpečnosti mometazón-furoátu.

Kľúčové slová: nosové a inhalačné kortikosteroidy, astma, alergická nádcha, mometazón-furoát.

Mometasone furoate in the nose and bronchi: it does matter how and what do we treat inhaled allergy with

Corticosteroids applied directly on the nasal and/or bronchial mucosa are first line therapy in the treatment of respiratory allergy. There is no doubt about the use of inhaled corticosteroids as first line anti asthma drugs, however, despite the same must be said about intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis, H1-antihistamines are often preferred. At present time we have enough evidence, that intranasal corticosteroids are the most effective drugs in the eliminating all rhinitis symptoms. At the same time the newest molecules such as Fluticasone propionate, Fluticasone furoate and Mometasone propionate have excellent therapeutic/safety ratio. In the case of inhaled corticosteroids, with the exception of specialists (allergists, pneumologists) most of physicians do not differ between available remedies; however there are significant differences between them according to effectiveness, safety and adherence to therapy. We present characteristics of individual topical corticosteroid molecules and devices by which these are applied, with accent on the effectiveness and safety of momethasone furoate.

Key words: nasal and inhaled corticosteroids, asthma, allergic rhinitis, momethasone furoate.

Via pract., 2013, 10(5): 182–186

Úvod

Lokálne – topické kortikosteroidy sú v liečbe respiračnej alergie už takmer tri desaťročia farmakoterapiou prvej voľby. Pri astme sa o tom už dlhší čas nepochybuje, avšak v liečbe alergickej nádchy stále dominujú H1-antihistaminiká. Účelom tohto príspevku nie je spochybniť význam H1-antihistaminík v liečbe respiračnej alergie, ale už dávno sa nazbieral dostatok dôkazov, že topické nosové kortikosteroidy (intranazálne CS, ďalej INCS) sú pri odstraňovaní každého jednotlivého prejavu alergickej nádchy účinnejšie ako H1-antihistaminiká (1), pričom najmä novšie molekuly typu flutikazón-propionátu, flutikazón-furoátu či mometazón-furoátu majú vynikajúci bezpečnostný profil (2). Napriek tomu sa na Slovensku používajú nedostatočne, akoby stále panovala „kortikofóbia“. Inhalačné kortikosteroidy (ICS) sa v liečbe astmy vžili viac, avšak okrem špecialistov na liečbu astmy (alergológ, pneumológ), lekári väčšinou nerozlišujú dostupné prípravky, pričom sú medzi nimi podstatné rozdiely.

V ostatných desiatich rokoch sa na trhu objavili nové molekuly aj nové aplikátory určené na liečbu alergickej nádchy a astmy. V nasledovnom

texte priblížime jednotlivé molekuly a aplikačné/inhalačné pomôcky, pomocou ktorých sa topické kortikosteroidy používajú, a to so špeciálnym zreteľom na molekulu mometazón-furoátu. Rozdiely sa týkajú účinnosti aj bezpečnosti molekúl, aj vhodnosti konkrétnej aplikačnej pomôcky pre toho ktorého pacienta. **Každý jeden prípravok je jedinečnou kombináciou molekuly a pomôcky a nie je vhodné ich ľubovoľne zamieňať.** Mometazón-furoát v Twisthalleri (na liečbu astmy) aj v spreji do nosa poskytuje veľmi účinnú liečbu pacientom s astmou a/alebo alergickou nádchou.

Zápalová podstata astmy a rinitídy

Astma je chronickým zápalovým ochorením dýchacích ciest, pri ktorom zohráva kľúčovú úlohu celý rad imunitných aj štruktúrových buniek (bunky prezentujúce antigén, T lymfocyty, eozinofilné a neutrofilné granulocyty, mastocyty, resp. bunky hladkej svaloviny, epitelie a fibroblasty). Chronický zápal vedie k vývoju a prehlbovaniu bronchiálnej hyperreaktivity s následnými opakovanými epizódami pískotov, dýchavice, tiesne na hrudníku a kašľa, čo sa spája s variabilnou obštrukciou dýchacích ciest. Podkladom obštrukcie

je opuch sliznice, zvýšená tvorba väzkého hlienu a prestavba podsliznicovej štruktúry priedušiek – hypertrofia a hyperplázia hladkých svalov, ich premena na myofibroblasty a významné zhrubnutie bazálnej membrány. Prestavba prieduškovvej štruktúry nakoniec vedie k viac alebo menej fixnej, ireverzibilnej obštrukcii dýchacích ciest (3, 4).

Rinitída (nádcha) je pojem zastrešujúci širokú škálu nozologických jednotiek, ktorých patofyziológia je veľmi rozdielna, preto je definícia nádchy opisná a nehovorí nič o patofyziológii. Za najčastejšiu formu neinfekčnej nádchy sa považuje alergická nádcha. Čo všetko budeme považovať za alergickú nádchu však závisí od toho, čo považujeme za alergiu. Ak alergiu definujeme ako každú nezvyčajnú reakciu na podnety z vonkajšieho alebo vnútorného prostredia sprostredkovanú imunitným systémom, môžeme väčšinu foriem nádchy neinfekčného pôvodu považovať za alergickú rinitídu. Ak definíciu alergie zúžime iba na imunitnú odpoveď sprostredkovanú špecifickými IgE protilátkami, počet pacientov s alergickou nádchou bude významne nižší. Avšak, či už má pacient alergickú nádchu v užšom slova zmysle (sprostredkovanú IgE protilátkami), alebo v širšom

slova zmysle (non-IgE), **podstatou väčšiny foriem chronickej nádchy je podobne ako pri astme zápalová reakcia.**

Pretože **zápaly v nose aj v prieduškách majú spoločné črty**, astma a nádcha sa u toho istého jedinca vyskytujú veľmi často spoločne. **Protizápalovými liekmi inhalačnej alergie prvej voľby sú aj v druhej dekáde 21. storočia kortikosteroidy**, a to v prvom rade **aplikované priamo na sliznicu – topicky**. Lokálna aplikácia umožňuje dosiahnuť dostatočne vysokú koncentráciu liečiva priamo v mieste zápalu pri použití veľmi nízkej celkovej dávky – v porovnaní so systémovou aplikáciou rádovo nižšou: mikrogramy verzus miligramy. Vzhľadom na to, že najnovšie INCS sa prakticky z nosa nevstrebávajú (biologická dostupnosť pod 0,5 %), nemusíme sa z hľadiska nežiaducich účinkov obávať ani spoločného použitia kortikosteroidov do nosa aj do priedušiek. Inými slovami, INCS u astmatika užívajúceho ICS nezvyšia celkovú záťaž kortikosteroidmi.

Inhalačné kortikosteroidy

Zavedenie ICS do liečby astmy v 60. rokoch minulého storočia znamenalo najväčší historický prielom v liečbe astmy. Prvou používanou molekulou bol beklometazón propionát, potom v snahe potenciovať protizápalový efekt a súčasne minimalizovať všeobecne známe nežiaduce účinky kortikosteroidov nasledoval vývoj ďalších molekúl (triamcinolón, flunizolid, budezonid, flutikazón-propionát, mometazón-furoát, ciklezonid, flutikazón-furoát). Aká je súčasná predstava o „ideálnom ICS“ znázorňuje tabuľka 1. Túto predstavu – vysokú účinnosť, dávkovanie 1-krát denne a minimum nežiaducich účinkov najlepšie spĺňajú mometazón-furoát a flutikazón-furoát. V súčasnosti máme na liečbu astmy k dispozícii iba mometazón-furoát, pre rinitikov sú už k dispozícii obe molekuly.

Účinnosť ICS v liečbe astmy je nespochybniteľná: redukcia hyperreaktivity dýchacích ciest, zníženie symptómov a frekvencie exacerbácií astmy a s tým súvisiaca redukcia potreby ostatnej antiastmatickej liečby (bronchodilanciá, systémové kortikosteroidy), ako aj zníženie potreby pohotovostných ošetroení či prijatí do nemocnice sa zdokumentovali naozaj dostatočne. Biopické štúdie porovnávajúce sliznicu dýchacích ciest pred liečbou a po použití ICS ukázali zápal potláčajúcu aktivitu pri absencii nežiaducich účinkov priamo v sliznici dýchacích ciest. Súčasne je však známe, že efekt ICS nie je kurabilný v zmysle trvalého účinku: pokiaľ sa podávanie ICS preruší, kontrola nad ochorením sa v horizonte niekoľkých týždňov stráca (5).

Ostatný čas sa diskutuje o astme ako o ochorení malých dýchacích ciest. Aby inhalované farmakum dosiahlo až periférne dýchacie cesty, začali sa vyrábať tzv. extra jemné formulácie obsahujúce významný podiel častíc menších ako 1 µm. Ukazuje sa však, že optimálna veľkosť častíc emitovaných z inhalátora je medzi 2 – 5 mikrometrami. Častice < 2 µm sa môžu dostať až do alveolových priestorov, kde je však ich prítomnosť z hľadiska liečby astmy otázná, ak sedimentujú, môžu prispievať k systémovej absorpcii inhalovaného farmaka, prevažne však ostávajú zvržené, nesedimentujú (Brownov pohyb) a exhalujú sa bez toho, aby mohli poskytnúť liečebný účinok (6).

Mometazón-furoát (MF) je potný topický glukokortikoid, ktorý bol spočiatku dostupný v dermatologických, neskôr nosových formuláciách, od r. 2005 sa používa aj v liečbe astmy. Spomedzi v súčasnosti používaných ICS je MF molekulou s najvyššou afinitou ku glukokortikoidovým receptorom (nasledovaný flutikazón-propionátom – FP) (7). MF a FP vykazujú najvyšší potenciál účinnosti aj z pohľadu efektu na transaktiváciu génovej exprese a supresie produkcie cytokínov CD4+ bunkami (7, 8).

Prehľad štúdií s mometazón-furoátom v liečbe astmy

Na liečbu astmy je MF dostupný v podobe laktózového aglomerátu adjustovaného **v dychochom aktivovanom inhalátore** Twisthaler (ďalej MFDPI). Emitovaný prášok tvoria častice prevažujúcej veľkosti okolo 2 µm, čo zabezpečuje optimálnu distribúciu aj v periférnych dýchacích cestách. Napriek dobrej distribúcii v dýchacích cestách, jeho systémová dostupnosť je najnižšia spomedzi dostupných ICS: pohybuje sa od 1 % do 11 %. Nízka systémová dostupnosť je daná vysokou väzbou na plazmatické proteíny, extenzívnym metabolizmom, a tiež minimálnou vstrebateľnosťou z gastrointestinálneho traktu (týka sa farmaka zachyteného v hrdle a následne prehltnutého) (9).

Priemerná veľkosť rozhodujúcej časti emitovaných častíc je v prípade MFDPI 2,2 µm, čo zabezpečuje optimálnu distribúciu farmaka v miestach, kde prebieha astmatický zápal (10).

Okrem veľkosti emitovaných častíc je pri astme veľmi dôležitý, aký vnútorný odpor pri inhalácii inhalačná pomôcka kladie. Dychové úsilie pacientov s astmou môže byť pri mnohých inhalačných pomôckach nedostatočné na to, aby sa z inhalátora vdýchla potrebná dávka. MFDPI preukázal vysokú konzistenciu emitovanej dávky pri rôznych dychových úsiliach od 30 do 70 l/min, čo dáva predpoklad, že aj astmatik v zhoršenom stave dokáže z inhalátora vdychnúť potrebnú dávku (11).

Tabuľka 1. Požiadavky na ideálny inhalačný kortikosteroid

Ideálny inhalačný kortikosteroid

- vysoká účinnosť
- podávanie 1-krát denne
- minimálne nežiaduce účinky, vysoký metabolizmus prvého prechodu pečenu
- jednoduchý a účinný inhalačný systém
 - konštantná dávka pri každej aplikácii
 - veľkosť molekúl dosahujúcich aj periférne dýchacie cesty
 - dostatočná emitovaná/inhalovaná dávka pri rôznom dychovom úsilí

MF možno podávať 1-krát alebo 2-krát denne (12, 13), pričom v dávke do 800 µg denne má zanedbateľný alebo žiaden účinok na os hypotalamus-hypofýza (14). Jeho pomerne dlhý biologický polčas (5 h) a veľký distribučný objem (152 l) ho robia vysoko efektívnym aj pri podávaní 1-krát denne (15); flutikazón-propionát (FP) aj budezonid (BUD) sú účinné iba 12 hodín (16).

Primárnym hodnoteným ukazovateľom väčšiny štúdií s MFDPI bola zmena v úsilnom výdychu za 1 sekundu (FEV1). Ako sekundárne parametre sa sledovali zmeny v rannom a večernom vrcholovom prietoku vzduchu (PEF), vo funkčnej vitálnej kapacite (FEV1), maximálnej expiračnej prietokovej rýchlosti (FEF), zmeny v skóre symptómov astmy, v nočných zobudeníach a v používaní uvoľňovača. Sledovala sa tiež odpoveď na liečbu hodnotená pomocou parametrov kvality života. V štúdiách s pacientmi, u ktorých stav dlhodobo neumožňoval vynechanie orálnych kortikosteroidov pre nedostatočnú účinnosť doteraz podávaných ICS, bola primárnym sledovaným ukazovateľom redukcia spotreby prednizónu. Bezpečnostné parametre zahŕňali sledovanie vitálnych funkcií a všetky nežiaduce účinky vrátane oftalmologických a efektu na os hypotalamus-hypofýza.

MF je ICS s flexibilným dávkovaním, účinnosť je evidentná už pri dávke 200 µg denne a s dávkou narastá minimálne do dávky 800 µg denne. V 3-mesačnej, dvojito slepej, placebo kontrolovanej štúdií porovnávajúcej rôzne schémy podávania sa režim 1x 400 µg denne večer ukázal rovnako účinný ako podávanie 2x 200 µg denne z pohľadu pľúcnych funkcií, avšak pri režime 1x 400 µg večer sa v porovnaní s režimom 2x 200 µg zaznamenala 28 %-ná redukcia nočných zobudení pre astmu (17).

Štúdie zamerané na porovnanie s inými molekulami ICS preukázali porovnateľnú alebo lepšiu účinnosť MFDPI. V 8-týždňovej, multicentrovej, dvojito slepej, placebo kontrolovanej štúdií bol z pohľadu pľúcnych funkcií aj symptómov a spotreby záchrannnej liečby MF podávaný v dávke 1x 400 µg denne signifikantne účinnejší ako budezonid 400 µg podávaný 1-krát denne (18). V 8-týždňovej otvo-

Tabuľka 2. Požiadavky na ideálny nosový kortikosteroid

Ideálny nosový kortikosteroid

- vysoká účinnosť
- podávanie 1-krát denne
- minimálne nežiaduce účinky
 - zanedbateľná (žiadna) systémová dostupnosť
 - vysoký metabolizmus prvého prechodu pečeňou
- forma, ktorá nezateká/nevyteká z nosa
- neštípe, nepáli, nevoní, nedráždi
- aplikačná pomôcka
 - jednoducho sa používa
 - neporaní nosovú priehradku

renej štúdií bol MF podávaný 1x 400 µg denne porovnateľne účinný ako flutikazón propionát podávaný v dávke 2x 250 µg denne z pohľadu FEV1, skóre symptómov aj spotreby SABA (19).

Hoci účinnosť ICS ako farmák 1. voľby nemožno spochybniť, aj pri použití ich kombinácie s dlho účinkujúcimi β-adrenergikami (ďalší krok, ak sa pri podávaní ICS nedosiahne nad ochorením kontrola) ostáva časť pacientov, ktorí vyžadujú intermitentnú alebo aj dlhodobú liečbu orálnymi kortikosteroidmi (OCS). Preto sú veľmi povzbudivé výsledky štúdií, v ktorých sa u týchto tzv. kortikodependentných astmatikov použil vysoko dávkovaný MFDPI s cieľom redukovať závislosť od OCS. V 12-týždňovej, randomizovanej, dvojito-slepej, placebo kontrolovanej štúdií realizovanej u 132 pacientov s ťažkou perzistujúcou astmou závislou od denného užívania prednizónu, sa ukázal významný steroidy šetriaci efekt dávky 2x 400 µg resp. 2x 800 µg denne (20). Denná dávka prednizónu poklesla o 24 – 46 %, čo kontrastovalo so 164 %-ným vzostupom dávky v placebovej skupine. Podiel pacientov, ktorí celkom vynechali prednizón bol 37 – 40 % oproti 0 % v placebovej skupine. Okrem možnosti redukovať/vynechať OCS autori dokladovali významné zlepšenie symptómového skóre (pokles o 57 – 66 % v aktívnych skupinách, vzostup o 60 % pri placebe), aj pľúcnych funkcií. V nasledujúcej 9-mesačnej otvorenej fáze, keď všetci pacienti dostávali MF, sa pozoroval ďalší pokles spotreby prednizónu, 76 % pacientov mohlo OCS celkom vynechať.

Aj ďalšia štúdia potvrdila steroidy-šetriaci potenciál MFDPI, navyše sa v tejto štúdií okrem významnej redukcie spotreby prednizónu ukázalo aj u takto závažných pacientov zlepšenie pľúcnych funkcií, denných aj nočných symptómov astmy a spotreby záchranných liečeb, a to aj u pacientov, ktorí mohli úplne vynechať prednizón, čo poukazuje na mieru účinku tohto ICS (21).

V oboch uvedených štúdiách navýšenie dávky až na 1 600 µg MF denne neprineslo zvýšenie účinnosti, autori predpokladajú, že pri dávke

800 µg denne sa dosahuje tzv. *plateau* účinnosti a ďalšie zvyšovanie dávky už prináša iba potenciál vyšších nežiaducich účinkov. Toto potvrdili štúdie, v ktorých sa po 28 dňoch podávania 800 alebo 1 600 µg denne merala kortizolémia – prvá z dávok ju redukovala o 10 %, zatiaľ čo dávka 1 600 µg denne sa spájala s až 21 % redukciami kortizolémie (14).

Štúdie s budesonidom (22) a flutikazón-propionátom (23) priniesli podobné pozorovania. Pacienti užívajúci 400 alebo 800 µg budesonidu denne cez Turbuhaler počas 20 týždňov dokázali v 64 – 68 % celkom vynechať OCS. S flutikazón-propionátom (FP) v dávke 500 a 1000 µg denne cez Diskus mohlo po 16 týždňoch vynechať OCS 75 – 89 % pacientov. V inej štúdií použili FP v klasickom spreji v dávke 750 a 1 000 µg denne a po 16 týždňoch pozorovali vynechanie prednizónu v 69 – 88 % (24). Zaujímavú informáciu poskytuje metaanalýza 18 randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdií zameraných na OCS šetriaci efekt, pričom sa porovnala relatívna účinnosť mometazón-furoátu, budezonidu, flutikazón-propionátu, beklometazón-propionátu, triamcinolónu, ciklezonidu a flunizolidu (25). Autori konštatujú, že všetky ICS majú potenciál znížiť potrebu OCS, avšak molekuly MF, BUD a FP sa oproti ostatným ICS ukázali významne účinnejšie, pričom mometazón-furoát vyhodnotili zo všetkých ako najúčinnejší.

Astma je ochorením centrálnych aj periférnych dýchacích ciest. Na túto skutočnosť poukázala japonská štúdia porovnávajúca u dospelých pacientov nedostatočne kontrolovaných strednou dávkou flutikazón-propionátu (FP 2x 250 µg) v kombinácii so salmeterolom možnosť zvýšenia dávky FP v kombinácii na 2x 500 µg s možnosťou ponechania pôvodnej dávky a prídania MFDPI 2x 100 µg. Po 2 mesiacoch sa v oboch ramenách konštatovalo zlepšenie ranej a večernej vrcholnej výdychovej rýchlosti, avšak významné zlepšenie ďalších funkčných parametrov (jednosekundový výdech FEV1%, parametre expiračných prietokov MEF25 a MEF50) sa pozorovalo iba v skupine, kde sa pridalo MFDPI. Zmeny v exhalovanom NO ukazovali zlepšenie viac v skupine s pridaným MF, avšak rozdiely medzi skupinami neboli štatisticky významné. Autori konštatujú, že u pacientov s ťažkou perzistujúcou astmou prídanie nižšej dávky MFDPI ku kombinácii FP v strednej dávke so salmeterolom zlepšuje funkčné aj inflamometrické parametre astmy (26).

Pri liečbe astmy je jedným z rozhodujúcich faktorov adhérenca pacientov k liečbe. Na tento faktor sa zamerala štúdia amerických autorov hodnotiaca adhérenciu k liečbe a markery kontroly astmy u pacientov s miernou perzistujúcou astmou, ktorým lekári predpísali MFDPI alebo

beklometazón-dipropionát v hydrofluoroalkánovom spreji (BDPHFA). Išlo o retrospektívnu analýzu z rokov 2005 – 2008; zaradili vyše 2 400 pacientov vo veku 12 – 65, pričom sa hodnotil rok pred prvým predpisom a rok po predpise liečby. Multivariantovou analýzou sa preukázalo, že pacienti liečení MFDPI dosiahli lepšie výsledky ako pacienti liečení BDPHFA, a to z pohľadu lepšej adhérencie k liečbe, menšieho počtu exacerbácií, aj zníženej spotreby uvoľňovačov (27).

Z predpokladu, že neadekvátna kontrola nad ochorením negatívne ovplyvňuje optimálne využívanie nákladov na liečbu, vychádzala druhá štúdia týchto autorov, v ktorej sa skúmal vplyv rôznych ICS na racionálne využívanie prostriedkov na liečbu miernej perzistujúcej astmy. Retrospektívne sa analyzovali dáta z rokov 2001 – 2007 u pacientov vo veku 12 – 65 rokov, ktorí v danom období začali liečbu ICS (opäť rok pred indikáciou ICS a rok po indikácii ICS). Pacientov rozdelili na skupiny vysokej adhérencie/vysoká kontrola (n = 483) a nízkej adhérencie/nízka kontrola (n = 258). V skupine nízkej adhérencie/nízkej kontroly sa zaznamenal významne vyšší počet dní vyžadujúcich dodatočné liečebné zásahy, čo sa odrazilo vo vyšších vynaložených prostriedkoch. Pacienti užívajúci MFDPI mali 5-krát vyššiu pravdepodobnosť patriť do skupiny s vysokou adhérenciou k liečbe a dobrou kontrolou nad ochorením oproti pacientom liečeným ostatnými ICS (vrátane budezonidu či flutikazón-propionátu) (28).

Nosové kortikosteroidy

Na liečbu alergickej rinitídy používame farmaká z niekoľkých skupín: kortikosteroidy, H1-antihistaminiká, antileukotriény, kromoglykány (a iné stabilizátory membrán buniek) a dekonjestíva (α-adrenergiká). Lokálne nosové kortikosteroidy (INCS) sa v liečbe alergickej nádchy používajú rovnako dlho ako steroidy do priedušiek, ale dodnes sa nepresadili tak ako ICS v liečbe astmy. Podľa aktuálnych medzinárodných aj národných odporúčaní sú však jednoznačne farmakami prvej voľby (29, 30, 31), a to aj v pediatrickej indikácii (29, 32). K dispozícii máme molekuly (v abecednom poradí) beklometazón, budezonid, flutikazón-propionát, flutikazón-furoát, mometazón-furoát a triamcinolón.

Výber aplikačných foriem, resp. pomôcok nie je zďaleka taký široký ako je tomu v prípade ICS. Spreje s hnačím plynom a špeciálnym nosovým aplikátorom sa už nepoužívajú, používajú sa spreje s mechanickým rozprašovačom na báze vodného roztoku (nosová aerodisperzia). Aplikátory sa líšia dĺžkou aplikačného hrotu, ktorý sa zasúva do nosa a umiestnením aplikačného

tlačidla a tiež množstvom (objemom) tekutiny obsiahnutej v jednom vstreku. Dôležitou vlastnosťou je aj tixotropnosť roztoku – schopnosť prilnúť k sliznici a nevytekať/nezatekať. Vlastnosti ideálneho INCS približuje tabuľka 2.

Pre použitie INCS ako liekov prvej voľby jestvuje dostatok teoretických aj klinických podkladov (33). Za roky používania sa nazbieral dostatok dôkazov o účinnosti a bezpečnosti INCS. Všetky prejavy AR potláčajú INCS viac ako H1AH (kýchanie, svrbenie, výtok, obturácia, syndróm zatekania), v prípade očných prejavov je účinnosť minimálne porovnateľná (1). Citovaná štúdia pochádza ešte z roku 1998, keď sa používali molekuly vyžadujúce aplikáciu 2-krát denne, s väčším potenciálom nežiaducich účinkov. Dĺžka a intenzita väzby na kortikosteroidové receptory a zotrúvanie v respiračnej sliznici umožňujú pri novších molekulách dávkovanie 1-krát denne pri zanedbateľnej systémovej dostupnosti. Moderné aplikačné pomôcky, dávkovanie 1-krát denne a minimálny výskyt nežiaducich účinkov významne zlepšujú adhérenciu pacientov k liečbe INCS.

Ako prvá voľba sa INCS odporúčajú aj preto, lebo zo všetkých farmák najširšie pokrývajú všetky mechanizmy, ktoré vedú k prejavom AR. Najúčinnšie potláčajú alergénom indukovanú skorú aj neskorú fázu IgE sprostredkovej zápalovej odpovede, ale aj odpoveď non-IgE typu – blokujú napríklad signalizáciu sprostredkovanú proteázovými receptormi.

So súčasnými modernými prípravkami na báze flutikazón-propionátu, flutikazón-furoátu a mometazón-furoátu naozaj nie je dôvod obávať sa aj dlhodobého podávania INCS (34). Ich biologická dostupnosť po aplikácii do nosa je aj pri viacnásobne prekročenej dennej dávke menej ako 0,5 % (35, 36). Sledovanie kortizolémie vylúčilo vplyv terapeutickéj dávky INCS na hypotalamo-hypofýzovo-nadobličkovú os. Štúdie, v ktorých sa INCS podávali dlhodobo, potvrdili aj ich topickú bezpečnosť – nezistil sa žiaden atrofizujúci efekt, naopak, potvrdila sa pozitívna úprava nosového epitelu, vrátane zlepšenia pohyblivosti riasiniek (37, 38). Ani obavy zo zvýšeného výskytu infekcií po aplikácii INCS, vrátane mykózy, sa v praxi nepotvrdili.

Napriek uvedeným faktom pretrvávajú neodôvodnená „kortikofóbia“ – spotreba H1-antihistaminík aj voľnopredajných dekongestív je mnohonásobne vyššia. INCS sú pritom účinné na všetky symptómy AR, vrátane nosovej obturácie, ktorá patrí medzi najobťažujúcejšie a súčasne najnebezpečnejšie prejavy (vedie k nefyziologickému dýchaniu cez ústa) AR. Pri výraznej obturácii

nosa spôsobenej kongesciou s následným opuchom sliznice ich jednoznačne preferujeme pred dlhodobou aplikáciou dekongestív, ktoré sa často pri sklone k obturácii nadužívajú.

Na INCS sa zabúda pri možnosti využitia v liečbe kašľa sprevádzajúceho rinosinuitidu. Nesprávne sa kašeľ väčšinou automaticky interpretuje ako symptóm pochádzajúci z priedušiek. Skúsenosti ukazujú, že väčšina suchých dráždivých kašľov (či už pri vírusovej rinitíde, alebo popri alergickej či vazomotorickej nádche) pochádza zo syndrómu zatekajúcich hlienov, ktoré majú pôvod v horných dýchacích cestách. Predpis antitusika a neraz aj antiastmatika je pri takomto kašli neodôvodnený. INCS svojim protizápalovým účinkom obmedzujúcim tvorbu hlienu a syntézu mediátorov dráždiacich kašľové receptory majú dobrý potenciál ovplyvniť kašeľ pochádzajúci z horných dýchacích ciest (39).

Prehľad štúdií s mometazón-furoátom v liečbe rinitídy

Mometazón-furoát v nosovom spreji (MFNS) je vysoko efektívny a bezpečný INCS v liečbe prejavov alergickej rinitídy aj s ňou združených symptómov. Pacienti oceňujú, že MFNS je pachovo celkom neutrálny, „necítiť ho“, nedráždi a vďaka tixotropnému efektu nezateká ani nevyteká. Viaceré štúdie preukázali účinnosť MFNS na všetky nosové prejavy vrátane kongescie, aj na očné prejavy alergickej nádchy.

Metaanalýza 16 štúdií s mometazón-furoátom spĺňajúcich kritériá validnej, dvojito-slepej, placebo kontrolovanej štúdie, potvrdila efektivitu MFNS z pohľadu jednotlivých symptómov alergickej rinitídy, celkového nosového aj nenosového (očné prejavy) skóre a čo je dôležité, aj z pohľadu objektivizovaného nosového prietoku vzduchu, pričom výskyt nežiaducich účinkov bol porovnateľný s placebom (40). Ani niečo vyšší výskyt epistaxy (oproti placebo) nebol štatisticky významný.

Zaujímavú prácu prezentovali ruskí autori, ktorých štúdia bola síce prospektívna otvorená, sledovala sa však okrem iného rinomanometria a funkcia riasiniek na nosovom epitelu (41). Práca objektívne potvrdila nie iba zlepšenie respiračnej funkcie nosových prieduchov, ale aj úpravu muko-cíliového transportu.

Chronickú rinosinuitidu často komplikuje polypoidná prestavba nosovej sliznice. Štúdie s MFNS zamerané na možnosť ovplyvnenia nosových polypov prinášajú povzbudivé výsledky: aktívna liečba v porovnaní s placebom významne redukovala množstvo a veľkosť polypov, zlepšila nosovú priechodnosť a viedla aj k návratu strateného čuchu (42, 43). Účinnou

farmakologickou liečbou možno v ľahších prípadoch predísť chirurgickému zákroku, prípadne ho oddialiť. Iná štúdia ukázala, že pravidelným používaním MFNS po chirurgickom zákroku možno oddialiť potrebu ďalšej polypektómie, prípadne aj predísť recidíve polypov (44).

Štúdia zameraná na kašeľ sprevádzajúci alergickú rinitídu potvrdila efekt MFNS aj pri ovplyvnení tohto často rezistentného symptómu mnohých rinitikov (39). Zaujímavé je aj ďalšie zdanlivo „non-rinitické“ využitie MFNS. Talianski autori ukázali užitočnosť jeho aplikácie u detí s hypertrofiou adenoidových vegetácií, u ktorých sa zvažovala adenotómia (45). Vo väčšine prípadov, pokiaľ hypertrofia nebola extrémne veľká, bolo možné predísť chirurgickému zákroku.

Reprezentatívna metaanalýza 10 štúdií s nosovým mometazónom ukázala efekt aj na očné symptómy: MFNS pozitívne ovplyvnil individuálne aj celkové očné príznakové skóre (46). Výskyt nežiaducich očných prejavov sa pritom ukázal ako zanedbateľný.

Viaceré štúdie dokázali, že INCS možno podobne ako H1-antihistaminiká používať profylakticky, ba dokonca, že takého použitie je žiaduce, pretože je účinnejšie ako liečba podávaná až pri ťažkostiach. Nasadenie MFNS pred očakávanou alergickou záťažou (napr. začiatok peľovej sezóny) je jednoznačne účinnejšie, ako nasadenie farmaka až v čase symptómov. Štúdia japonských autorov jasne ukázala, že preventívna liečba začatá 4 týždne pred peľovou sezónou je v porovnaní s liečbou po nástupe sezóny účinnejšia nielen na nosové, ale aj očné symptómy, zlepšuje kvalitu života a znižuje spotrebu záchranných liekov ako dekongestív a/alebo antihistaminík (47).

Zhrnutie

Súčasná chápacia astma a alergická rinitída ako chronického (väčšinou celoživotného) multi-komponentového ochorenia so špecifickým typom zápalovej reakcie nám dáva jasný podklad pre indikáciu kontinuálnej protizápalovej liečby. Analýza hlavných črt zápalovej reakcie umožňuje pochopiť prečo sú topické kortikosteroidy pre väčšinu pacientov s astmou a/alebo rinitídou základným liečebným pilierom.

Za 50-ročnú históriu sme sa od starších molekúl ako sú triamcinolón, beklometazón, flunizolid či budezonid posunuli k novším molekulám ako sú flutikazón-propionát, flutikazón-furoát, mometazón-furoát (a v liečbe astmy ešte ciclesonid), ktoré sú v porovnaní so svojimi predchodcami účinnejšie a súčasne bezpečnejšie. Molekuly ako mometazón-furoát

umožňujúce v liečbe astmy aj nádchy dávkovanie 1-krát denne, spolu so svojimi sofistikovanými aplikačnými pomôckami zvyšujú adhérenciu pacientov k liečbe, a tak prispievajú k jej celkovo lepším výsledkom.

INCS sme si navykli používať ako „záložné farmaká“, po ktorých siahame, ak zlyhá alebo je nedostatočná liečba H1-antihistaminikami. Tento chybný návyk vedie k neskorému nasadeniu INCS, pretože si nesprávne myslíme, že profylakticky možno využiť iba antihistaminiká. Príspevkom som chcel povzbudiť kolegov v skorej indikácii nových nosových kortikosteroidov ako farmák 1. voľby s liečebným aj profylaktickým efektom. Inhalačné kortikosteroidy ostávajú základným pilierom astmy, je však dobré poznať rozdiely medzi jednotlivými molekulami a inhalačnými pomôckami. U pacientov so súčasným výskytom rinitídy a astmy je možná súčasná aplikácia INCS a ICS, pričom s novšími prípravkami sa netreba báť navýšenia steroidových nežiaducich účinkov.

Literatúra

- Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317(7173): 1624–9.
- Sheth K. Evaluating the Safety of Intranasal Steroids in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology* 2008; 4(3): 125–129.
- Global Initiative for asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.org; www.ginasthma.com>.
- Hrubiško M, Čížnár P, a kol. Asthma bronchiale. Národné smernice pre terapiu. Bonus, Bratislava 2010; 96 s.
- Sharma G, Gupta P. The Role of Inhaled Corticosteroids in Chronic Asthma. *US Pediatrics Review* 2007, Touch Briefings 2007; 1: 38–40.
- Chrystyn H. Is total particle dose more important than particle distribution? *Respir. Med.* 1997; 91(Suppl. A): 17–19.
- Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneim-Forsch* 1998; 48: 956–60.
- Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, et al. The inhibitory 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: 511–9.
- D'Urzo A. Mometasone furoate dry-powder inhaler for the control of persistent asthma. *Expert Opin. Pharmacother* 2007; 8(16): 2871–2884.
- Berger R, Li S. The Particle Size of Mometasone Furoate 100 µg and 200 µg Dry Powder Formulations. *Prezentované na 66. kongrese AAAACI, 2010.*
- Yang T, Li S, Wyka B, Kenyon D. Drug delivery performance of the mometasone furoate dry powder inhaler. *J Aerosol Med.* 2001; 14: 487–494.
- Nayak AS, Banov C, Corren J, Feinstein BK, Floreani A, Friedman BF, et al. Once-daily mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 417–24.
- Bernstein DI, Berkowitz RB, Chervinsky P, Dvorin DJ, Finn AF, Gross GN, et al. Dose-ranging study of a new steroid for asthma: mometasone furoate dry powder inhaler. *Respir Med* 1999; 93: 603–12.
- Affrime MB, Kosoglou T, Thonoor CM, Flannery BE, Heron JM. Mometasone furoate has minimal effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis when delivered at high doses. *Chest* 2000; 118(6): 1538–46.
- D'Urzo A, Karpel JP, Busse WW, Boulet LP, Monahan ME, Lutsky B, Staudinger H. Efficacy and safety of mometasone furoate administered once-daily in the evening in patients with persistent asthma dependent on inhaled corticosteroids. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1281–1289.
- Subbarao P, Dorman SC, Rerecich T, Watson RM, Gauvreau GM, O'Byrne PM. Protection by budesonide and fluticasone on allergen-induced airway responses after discontinuation of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 745–50.
- Karpel JP, Busse WW, Noonan MJ, et al. Effects of mometasone furoate given once daily in the evening on lung function and symptom control in persistent asthma. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1977–83.
- Corren J, Berkowitz R, Murray JJ, Prenner B. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 567–72.
- Wardlaw A, Larivee P, Eller J, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler vs fluticasone propionate metered-dose inhaler in asthma subjects previously using fluticasone propionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(1): 49–55.
- Fish JE, Karpel JP, Craig TJ, et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 852–60.
- Karpel JP, Nayak A, Lumry W, et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone usage and improves lung function in severe persistent asthma. *Respir Med* 2006; 101: 628–37.
- Nelson HS, Bernstein IL, Fink J, Edwards TB, Spector SL, Storms WW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of budesonide administered by Turbuhaler: a double-blind, placebo-controlled study in adults with moderate-to-severe chronic asthma. *Pulmicort Turbuhaler Study Group. Chest* 1998; 113: 1264–71.
- Nelson HS, Busse WW, deBoisblanc BP, Berger WE, Noonan MJ, Webb DR, et al. Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 267–75.
- Noonan M, Chervinsky P, Busse WW, Weisberg SC, Pinnas J, de Boisblanc BP, et al. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1467–73.
- Abdullah AK, Khan S. Relative oral corticosteroid-sparing effect of 7 inhaled corticosteroids in chronic asthma: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 74–81.
- Kurashima K, Kagiya N, Takayanagi N, Sugita Y. Comparison of high-dose salmeterol/fluticasone and moderate-dose salmeterol/fluticasone plus low-dose mometasone in patients with severe persistent asthma. *Respirology* 2011; "Accepted Article"; doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01967.x
- Friedman HS, Urdaneta E, McLaughlin JM, Navaratnam P. Mometasone Furoate Versus Beclomethasone Dipropionate: Effectiveness in Patients With Mild Asthma *Am J Manag Care.* 2010; 16 (7): e151–e156.
- Navaratnam P, Friedman HS, Urdaneta E. The impact of adherence and disease control on resource use and charges in patients with mild asthma managed on inhaled corticosteroid agents. *Patient Preference and Adherence* 2010; 4: 197–205.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466–76.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology* 2012; Supplement 23: 1–298.
- Hrubiško M, Barta T. Manažment alergickej nádchy/rinosinuitídy a jej komorbidít. II. prepracované vydanie, *Medi-fórum* 2007; 44 s.
- Hrubiško M, Schvalbová M. Alergická rinitída a jej vplyv na astmu (iniciatíva ARIA): Aký je odkaz pre pediatrickú prax? *Pediatrica (Bratisl.)* 2011; 6(5): 231–237.
- Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis *Clinical and Experimental Immunology*, 158: 164–173.
- Ketan S. Evaluating the Safety of Intranasal Steroids in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology* 2008; 4(3): 125–129.
- Allen A, Down G, Newland A, et al. Absolute bioavailability of intranasal fluticasone furoate in healthy subjects. *Clin Ther.* 2007; 29: 1415–1420.
- Daley-Yates PT, Kunka RL, Yin Y, et al. Bioavailability of Fluticasone-propionate and mometasone propionate aqueous nasal sprays. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 265–268.
- Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118(5): 648–654.
- Fokkens W, Hellings P, Blom H, et al. A comparison of the effects of fluticasone furoate and mometasone furoate nasal sprays on the nasal mucosa. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2007. Annual Meeting American College of Allergy, Asthma & Immunology November 8–14, 2007; Abstract Book: A12.
- Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, John A. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 416–421.
- Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy* 2008; 63: 1280–1291.
- Koslov V, Derdzavina L, Kramnoi A. Nasal mucous function in patients with allergic rhinitis treated by mometasone furoate nasal spray. *Allergy* 2008; 63(Suppl.88): 636 (Abstract 1765).
- Stjärne P, Mösges R, Jorissen M. A Randomized Controlled Trial of Mometasone Furoate Nasal Spray for the Treatment of Nasal Polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 132: 179–185.
- Butkus Small C, Hernandez J, Reyes A. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1275–81.
- Stjärne P, Olsson P, Martin A. Use of Mometasone Furoate to Prevent Polyp Relapse After Endoscopic Sinus Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 135(3): 296–302.
- Berlucchi M, Salsi D, Valetti L, et al. The Role of Mometasone Furoate Aqueous Nasal Spray in the Treatment of Adenoidal Hypertrophy in the Pediatric Age Group: Preliminary Results of a Prospective Randomized Study. *Pediatrics* 2007; 119: e1392–e1397; originally published online May 28, 2007.
- Bielory L, Chun Y, Bielory BP, Canonica GW. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2011; DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x.
- Makihara S, Okano M, Fujiwara T, et al. Early Interventional Treatment with Intranasal Mometasone Furoate in Japanese Cedar_Cypress Pollinosis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Allergology International* 2012; 61: 295–304.

doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a
alergológie OÚSA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
mahrubis@ousa.sk

