

8 faktów o mometazonie

8 facts about mometasone

dr n. med. Piotr Rapiejko

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Klinicznym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

Streszczenie:

Donosowe glikokortykosteroidy są obecnie najskuteczniejszymi lekami w terapii alergicznych nieżytów nosa. Zaletą donosowych glikokortykosteroidów jest ich silne lokalne działanie przeciwzapalne przy minimalnym działaniu ogólnoustrojowym. Zgodnie z zaleceniami w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego okresowego oraz każdego przewlekłego alergicznego nieżytu nosa lekiem pierwszego wyboru jest donosowy glikokortykosteroid. W codziennej praktyce często zastanawiamy się, który z dostępnych leków będzie u naszego chorego najskuteczniejszy, najbezpieczniejszy i najbardziej wygodny w stosowaniu. W opracowaniu przedstawiono cechy wyróżniające furoinian mometazonu.

Abstract:

Intranasal corticosteroids are currently the most effective anti-inflammatory drugs in the treatment of allergic rhinitis. Advantage of Intranasal corticosteroids is their strong anti-inflammatory local action and little impact on general health. According to recommendations intranasal corticosteroids are considered the first line drugs for moderate and severe intermittent and all stages of persistent allergic rhinitis. In daily practice, we often wonder which of the available intranasal medicines will be the most effective, safest and comfortable for our patient to use. The paper presents distinguishing features of mometasone furoate.

Słowa kluczowe: alergiczny nieżyt nosa, donosowe glikokortykosteroidy, furoinian mometazonu

Key words: allergic rhinitis, intranasal corticosteroids, mometasone furoate

Wprowadzenie

Glikokortykosteroidy donosowe (dnGKS) są powszechnie stosowane w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa oraz w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych i ostrym powirusowym zapaleniu zatok przynosowych [1–4]. Mają one silne działanie przeciwzapalne zarówno we wczesnej, jak i w późnej fazie reakcji alergicznej, gdzie hamują rozwój zapalenia i zapobiegają powikłaniom [2, 4].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi EPOS (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*) 2020 dnGKS stosowane są nie tylko w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, lecz także w:

- zespole niealergicznego nieżytu nosa z eozynofilią
- przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa lub bez polipów nosa
- ostrym powirusowym zapaleniu zatok przynosowych
- ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok przynosowych
- przeroście migdałka gardłowego
- nieżycie nosa spowodowanym nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych
- polekowym nieżycie spowodowanym nadużyciem miejscowych leków obkurczających błonę śluzową nosa
- zespole kaszlu związanym z górnymi drogami oddechowymi [4].

Głównymi wskazaniami do stosowania dnGKS, w tym furoinianu mometazonu, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego są alergiczny nieżyty nosa i zapalenie błony śluzowej nosa oraz zatok przynosowych z polipami nosa, dlatego w dalszej części opracowania skoncentruję się na podstawowym wskazaniu furoinianu mometazonu. Nowoczesny dnGKS – furoinian mometazonu – ze względu na duże bezpieczeństwo ogólnoustrojowe i miejscowe oraz wysoką skuteczność przeciwwzapalną w 2019 r. został dopuszczony w Polsce do sprzedaży bez przepisu lekarza dla chorych z rozpoznaniem alergicznym nieżytem nosa.

Fakt 1. Skuteczność kliniczna

Preparaty z grupy dnGKS są najskuteczniejszymi lekami w terapii chorób zapalnych błony śluzowej nosa [1–4]. Regularne stosowanie dnGKS skutecznie zmniejsza wszystkie objawy alergicznego nieżyty nosa: niedrożność, wyciek wydzieliny i świąd nosa oraz kichanie [1–10], w przeciwieństwie do leków przeciwhistaminowych, których działanie zapewnia wysoką skuteczność w odniesieniu do objawów histaminozależnych, a jest znacznie słabsze w usuwaniu niedrożności nosa.

Wysoką skuteczność donosowej postaci mometazonu w szerokim zakresie schorzeń zapalnych błony śluzowej nosa potwierdzono w wielu badaniach klinicznych [11–16].

Fakt 2. Najwyższy indeks terapeutyczny

W metaanalizie skuteczności leczenia objawów alergicznego nieżyty nosa oraz działań niepożądanych najczęściej stosowanych dnGKS wyznaczono indeks terapeutyczny (TIX, *therapeutic index*) [17]. Wskaźnik ten dla mometazonu wynosi 7 i jest najwyższy wśród wszystkich analizowanych preparatów, a stosowanie mometazonu w leczeniu objawów alergicznego nieżyty nosa łączy się z najwyższą skutecznością przy jednocześnie najniższym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych [17].

W metaanalizie Sousa-Pinto i wsp. opublikowanej w 2024 r. autorzy podkreślają, że leki donosowe są skuteczne w usuwaniu objawów nieżyty nosa i poprawie jakości życia, jednak istnieją istotne różnice między lekami w zakresie objawów nosowych, ocznych i jakości życia [18]. W sezonowym alergicznym nieżyty nosa najskuteczniejszym preparatem okazał się furoinian mometazonu [18]. Do analizy włączono 26 badań łącznie obejmujących 9527 pacjentów. W badaniach brały udział zarówno dzieci, jak i dorośli [18].

Fakt 3. Wielokierunkowe działanie przeciwwzapalne

Mechanizm działania dnGKS obejmuje łączenie cząsteczki leku z receptorem dla glikokortykosteroidu zlokalizowanym w cytoplazmie komórek, który po przetransportowaniu do jądra komórkowego przyłącza się do sekwencji regulatorowych DNA (zwanymi elementami oddziałującymi z glikokortykosteroidem) znajdujących się w promotorach wielu genów, wpływając na ich ekspresję. Molekularny wpływ GKS na ekspresję genów odbywa się w pięciu mechanizmach [19]:

1. Bezpośredniej aktywacji transkrypcji genu.
2. Bezpośredniej represji transkrypcji genu.
3. Pośredniej represji transkrypcji genu (przez konkurencyjne wiązanie z czynnikami transkrypcyjnymi).
4. Indukcji transkrypcji inhibitorów czynników transkrypcyjnych.
5. Destabilizacji mRNA wybranych genów, co zwiększa szybkość jego degradacji.

Leki z grupy dnGKS hamują ekspresję wielu genów biorących udział w zapaleniu (m.in.: IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, IL-16, IFN- γ , GM-CSF, CSF, TNF) [19]. GKS zmniejszają wytwarzanie wolnych rodników tlenowych i azotowych oraz wydzielanie śluzu i tworzenie obrzęku zapalnego [19]. Proces blokowania wytwarzania śluzu jest związany z hamowaniem przez GKS ekspresji genów MUC-2 i MUC-5a. Za proces uszczelniania naczyń pod wpływem GKS odpowiada wzrost ekspresji białek ZO-1, β -kateniny oraz F-aktyny. Leki z grupy dnGKS mają także silne właściwości kurczące naczynia krwionośne, co zmniejsza obrzęk i wysięk. GKS nie wpływają na mechanizmy odpowiedzi immunologicznej wrodzonej [5, 19].

Fakt 4. Szybkość działania

Preparaty dnGKS działają stosunkowo wolno, zwłaszcza w porównaniu z donosowymi lekami przeciwhistaminowymi. W tym zakresie obserwuje się pewne różnice między poszczególnymi molekułami. Salapatek i wsp. [20] w opublikowanej w 2010 r. pracy wykazali, że furoinian mometazonu już 6 h po podaniu istotnie statystycznie zmniejszał obrzęk błony śluzowej nosa i korzystnie wpływał na jego drożność, a efekt ten utrzymywał się przez 24 h. Efekt terapeutyczny był oceniany zarówno subiektywnie przez badanych, jak i monitorowany w obiektywnych analizach rymetrii akustycznej [20]. Kliniczne działanie przeciwwzapalne dnGKS, związane z wpływem na ekspresję genów, rozwija się w ciągu kilku dni od

rozpoczęcia przyjmowania leku. Natomiast działanie obkurczające naczynia krwionośne zwykle pojawia się już 2–20 min od momentu przyjęcia leku [5, 19]. Nie zwalnia to lekarzy z konieczności zalecenia pacjentom regularnego podawania dnGKS i uprzedzenia ich, że pełne działanie leku może być widoczne dopiero po kilku dniach stosowania.

Fakt 5. Niska biodostępność ogólnoustrojowa

Niezwykle istotnym elementem stosowania dnGKS jest biodostępność systemowa. Furoinian mometazonu podawany do nosa w postaci wodnego aerozolu charakteryzuje się ogólnoustrojową biodostępnością w osoczu <1% (przy zastosowaniu czułej metody oznaczania z dolną granicą oznaczalności 0,25 pg/ml) [21]. Efektem bardzo niskiej biodostępności nowoczesnych dnGKS jest ich jedynie śladowa obecność w krążeniu, co przekłada się na duże bezpieczeństwo. W badaniach klinicznych wykazano, że nowoczesne dnGKS nie wpływają na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza, nie oddziałują na metabolizm kostny (gęstość mineralną kości), nie zaburzają tempa wzrostu u dzieci ani nie powodują wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Bardzo istotne jest to, że nawet przy długotrwałej terapii nie odnotowuje się działań niepożądanych, co wykazano w rocznej obserwacji dzieci leczonych mometazonem [14–16, 22–25].

Fakt 6. Bezpieczeństwo miejscowe

Minshall i wsp. wykazali brak negatywnego wpływu podawanego donosowo furoinianu mometazonu w dawce 200 µg/24 h przez 12 miesięcy na stan błony śluzowej nosa chorych z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa [26]. W badaniach histopatologicznych biopłatów błony śluzowej nie tylko nie stwierdzono uszkodzenia, lecz także odnotowano poprawę jej stanu w zakresie budowy anatomicznej, podścieliska i aparatu rzęskowego [26]. Żeby zminimalizować ryzyko uszkodzenia błony śluzowej przegrody nosa przez dozownik, należy poinstruować chorego lub jego opiekuna w zakresie prawidłowej aplikacji leku (na boczną ścianę nosa, a nie na przegrodę). Dozownik należy kierować w nosie tak, aby oś przechodząca przez dozownik leku była skierowana na wewnętrzny kąt oka. Krwawienie z nosa jest spowodowane przede wszystkim niewłaściwą aplikacją leku (mechanicznym uszkodzeniem błony śluzowej nosa przez końcówkę dozownika) i dotyczy w równym stopniu dnGKS, co innych leków donosowych.

Fakt 7. Najniższy wiek rejestracji

Furoinian mometazonu, stosowany donosowo, z uwagi na duże bezpieczeństwo został zatwierdzony do wykorzystania w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych [21]. Tym samym preparaty furoinianu mometazonu mają najniższy wiek rejestracji. W badaniach z udziałem dzieci w wieku 3–11 lat z sezonowym alergicznym nieżytem nosa wykazano, że mometazon donosowy w dawkach 100 µg i 200 µg raz dziennie był skuteczny i bezpieczny, przy czym dawka 100 µg dziennie została uznana za optymalną [11].

Fakt 8. Brak sptywania do gardła i najlepsza depozycja w jamach nosa

Preparaty mometazonu z uwagi na unikalny skład wykazują tiksotropię (przejawiającą się zwiększonym przyleganiem preparatu do błony śluzowej nosa), co pozwala na precyzyjne zdeponowanie leku w wybranych fragmentach jamy nosa, a jednocześnie zmniejsza do minimum ściekanie preparatu do gardła i związany z tym dyskomfort pacjenta. Tiksotropia – definiowana jako pamięć cieczy – to zjawisko fizyczne polegające na tymczasowym przejściu substancji z żelu w żół pod wpływem oddziaływania mechanicznego. Idealny dnGKS powinien cechować się dużą lepkością i tiksotropią (co ułatwia równomierne rozłożenie cząstek w zawieszynie i na błonie śluzowej nosa) oraz być łatwy do podania za pomocą atomizera. Wysoka tiksotropia i jednocześnie duża lepkość oznaczają bardziej precyzyjną depozycję preparatu w jamie nosowej, lepsze przyleganie do błony śluzowej i zmniejszone ryzyko wypłynięcia preparatu z jamy nosowej [27]. Lepkość donosowych preparatów furoinianu mometazonu znacznie maleje w wyniku wstrząsania (zalecanego przed aplikacją), by po podaniu na błonę śluzową wrócić do stanu wyjściowego. Preparaty mometazonu cechują się najlepszą penetracją i depozycją w jamach nosa, co znacznie zwiększa ich skuteczność terapeutyczną [27–29].

Piśmiennictwo

1. Brożek JL, Bousquet J, Agache A et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140: 950-58.*
2. Scadding GK. *Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis. Allergy. 2018; 73(5): 769-83.*

3. Jurkiewicz D, Rapiejko P. Nieżyty nosa, zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa. In: *Alergologia w praktyce klinicznej. Część 2. Jahnz-Różyk K, Kupczyk M, Gawlik R (eds.). PZWL, Warszawa 2023.*
4. Rot P, Rapiejko P, Jurkiewicz D. Intranasal steroid therapy – EPOS 2020. *Otolaryngol Pol.* 2020; 74(3): 41-9.
5. Brożek 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.
6. Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2017; 39(1): 182-90.
7. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G et al. Allergic rhinitis. *Lancet.* 2018; 391(10138): 293-306.
8. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child.* 2015; 100(6): 576-82.
9. Klimek L, Mullol J, Ellis AK et al. Current Management of Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024; 12: 1399-412.
10. Wise SK, Damask C, Roland LT et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023; 13(4): 293-859.
11. 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(10): 1280-91.
12. Small CB, Hernandez J, Reyes A et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116(6): 1275-81.
13. Wei CC, Kennedy DW. Mometasone implant for chronic rhinosinusitis. *Med Devices (Auckl).* 2012; 5: 75-80.
14. Passali D, Spinosi MC, Crisanti A et al. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med.* 2016; 11: 18.
15. Baena-Cagnani CE, Patel P. Efficacy and long-term safety of mometasone furoate nasal spray in children with perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26: 2047-55.
16. Baldwin CM, Scott LJ. Mometasone furoate. A review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs.* 2008; 68: 1723-39.
17. Schafer T, Schnoor M, Wagenmann M et al. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology.* 2011; 49(3): 272-80.
18. Sousa-Pinto B, Jose Vieira R, Brożek J et al. Intranasal antihistamines and corticosteroids in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2024; 154: 340-54.
19. Samoliński B, Arcimowicz M. (eds.). *PoSLeNN. Alergologia Polska, 2012; SI: 1-167.*
20. Salapatek AM, Patel P, Gopalan G et al. Mometasone furoate nasal spray provides early, continuing relief of nasal congestion and improves nasal patency in allergic patients. *Am J Rhinol Allergy.* 2010; 24: 433-8.
21. *Charakterystyka Produktu Leczniczego. Momester.*
22. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of Intranasal corticosteroid: clinical and therapeutic implications. *Allergy.* 2008; 63: 1292-300.
23. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy.* 2000; 55: 16-33.
24. Daley-Yates PT, Kunka RL, Yin Y et al. Bioavailability of fluticasone propionate and mometasone furoate aqueous nasal sprays. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60(4): 265-8.
25. Arcimowicz M. Skuteczne i bezpieczne leczenie alergicznego nieżyty nosa. *Alergoprofil.* 2015; 11(3): 11-22.
26. 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: 648-54.
27. Sharpe SA, Sandweiss V, Tuazon J et al. Comparison of the flow properties of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays under differing sampling conditions. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003; 29: 1005-12.
28. Rapiejko P, Sosnowski TR, Sova J et al. Deposition of intranasal glucocorticoids – preliminary study. *Otolaryngol Pol.* 2015; 69(6): 30-8.
29. Sosnowski TR, Rapiejko P, Sova J et al. Impact of physicochemical properties of nasal spray products on drug deposition and transport in the pediatric nasal cavity model. *Int J Pharm.* 2020; 574: 118911..

ORCID: P.

Rapiejko – ID – <https://orcid.org/0000-0003-3868-0294>

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Adres do korespondencji

dr n. med. Piotr Rapiejko

– członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, przewodniczący Sekcji Laryngologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, członek Zarządu Głównego (sekretarz) Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Kliniką Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie