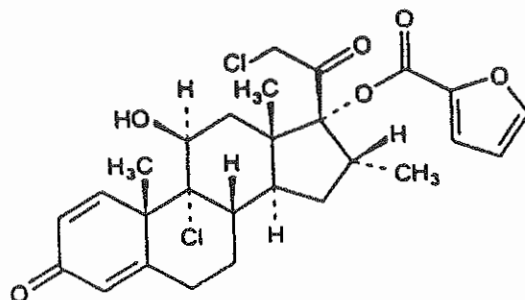


Mometasone: The nasal administration of corticosteroid

Adisak Wongkajornsilp

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, THAILAND



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ mometasone

Mometasone furoate เป็นยาสังเคราะห์ที่มีสูตรโครงสร้าง (รูปที่ 1) จัดอยู่ในกลุ่ม adrenocorticosteroid¹ ทั้งโครงสร้างและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาใกล้เคียงกับ prednisolone มาก เป็น 17-heterocyclic corticosteroid แต่ยานี้มีข้อแตกต่างที่เป็นลักษณะเฉพาะคือมี furoate side group เกาะติดที่ตำแหน่ง C17 ทำให้ละลายในไขมันได้ดี นอกจากนี้แล้วโครงสร้างของ mometasone furoate ยังมีส่วนประกอบดังนี้คือ (1) chlorine group ที่ C21 แทนที่จะเป็น propionyloxy group (2) มี furoate group เพิ่มอีกชุดที่ C17 แทนที่จะมีเพียงแค่ 1 ชุด ทั้งนี้เป็นประสพการณ์ที่เกิดกับ beta-methasone benzoate ที่เมื่อมี aromatic ester ที่ C17 แล้ว จะมีฤทธิ์ที่ผิวหนังมากขึ้น (3) CH₃ group ที่ตำแหน่ง C16 เรียงตัวแบบ α -orientation แทนที่จะเป็นแบบ β -orientation โดยทั่วไปแล้วยา steroids ที่มีฤทธิ์แรงมักมี β -CH₃ ที่ตำแหน่ง C16 แต่

ไม่พบว่า α -orientation นี้มีผลเสียต่อ mometasone furoate ยานี้แรกเริ่มใช้เป็นยาทาผิวหนังในรูปแบบของ cream, ointment และ lotion (Elocom[®], Elocon[®], Elomet[®] และ Ecurol[®]) เพื่อลดการอักเสบและอาการคันที่เกิดจาก dermatoses เช่น psoriasis และ atopic dermatitis ซึ่งพบว่ามีฤทธิ์แรง โดยมีความเสี่ยงต่อฤทธิ์ข้างเคียงทั่วร่างกายต่ำ ต่อมาถูกนำไปพัฒนาเป็นยาพ่นเข้าจมูกสำหรับการรักษา allergic rhinitis และกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษา asthma

Allergic rhinitis (hay fever) เป็นผลจากภาวะภูมิไวเกินต่อ allergens ที่สูดดมเข้าไป แบ่งเป็น seasonal allergic rhinitis และ perennial allergic rhinitis โดย seasonal allergic rhinitis จะไวต่อ allergens เช่น เกสรหญ้าหรือดอกไม้ซึ่งมีมากในบางฤดู ส่วน perennial allergic rhinitis จะไวต่อ

allergens เช่น ไรฝุ่น หรือเศษผงจากสัตว์ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของฤดู แต่ผู้ป่วย perennial allergic rhinitis บางรายมีอาการมากขึ้นในบางฤดูได้ อาการที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มประกอบด้วย คัดจมูก น้ำมูกไหล คันจมูก จาม บางรายมีอาการที่ตา คือ น้ำตาไหล ตาแดง คัน หรืออาการคันที่เพดานปากหรือที่หู

กลไกการออกฤทธิ์

Mometasone furoate และ glucocorticoids อื่น ๆ สามารถยับยั้งการตอบสนองต่อ allergic rhinitis การตอบสนองต่อ allergic rhinitis เริ่มจาก allergens ไปจับกับ specific immunoglobulin-E (IgE) ซึ่งติดแน่นอยู่กับ IgE receptors บน mast cells ที่เยื่อบุโพรงจมูก การจับกับ mast cells นี้จะกระตุ้นให้หลั่ง histamine, eosinophil chemotactic factor (ECF), metabolites ของ arachidonic acid, cytokines เช่น interleukin-4 (IL-4), IL-5 และ tumor necrosis factor- α (TNF- α) สารที่หลั่งออกมาเหล่านี้มีผลต่อเซลล์ที่อยู่รอบข้าง เซลล์ประสาทและหลอดเลือด Histamine และ metabolites ของ arachidonic acid เช่น leukotrienes, prostaglandins และ thromboxanes เป็นสารที่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใน early phase response เช่นเกิด vasodilatation และกระตุ้น afferent nerve endings ทำให้เกิดอาการคัดจมูก น้ำมูกไหล จาม ภายในเวลาไม่กี่นาทีหลังจากเริ่มสัมผัสกับ allergens Glucocorticoids สามารถยับยั้ง early phase โดยลดจำนวน mast cell ที่เยื่อบุโพรงจมูก และลดการตอบสนองของ

เนื้อเยื่อต่อ histamine การตอบสนองระยะ early phase จะตามมาด้วย late phase response ซึ่งประกอบด้วย การเหนี่ยวนำ monocytes, T lymphocytes, basophils และ eosinophils ให้มารวมกลุ่มที่ nasal mucosa ภายใน 6-12 ชั่วโมงหลังการสัมผัส allergens การตรวจชิ้นเนื้อในระยะนี้จะพบการแทรกซึมของ eosinophils เข้าไปใน nasal mucosa อาการที่เกิดขึ้นตั้งแต่ระยะ early phase ก็ยังดำเนินต่อไปเนื่องจากเซลล์เม็ดเลือดขาวยังคงหลั่ง IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , interferon- γ (IFN- γ) และ leukotrienes อาการเหล่านี้จะหมดไปถ้า allergen ถูกถอนออกไป การสัมผัสกับ allergen บ่อยครั้งจะทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งทำให้ late phase response เด่นขึ้นมา Glucocorticoids สามารถยับยั้ง late phase response โดยยับยั้งการรวมกลุ่มของ inflammatory cells ที่ nasal mucosa ของผู้ป่วย allergic rhinitis แล้วยังสามารถยับยั้งการหลั่ง inflammatory mediators จากเซลล์เหล่านี้ จึงสามารถระงับอาการที่ต่อเนื่องมาจากระยะ early phase ด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ mometasone furoate อาศัยการวัดระดับยาในพลาสมาด้วย liquid chromatography ร่วมกับ mass spectrometry ซึ่งสามารถวัดระดับยาต่ำสุดได้ที่ 50 pg/mL การศึกษาฤทธิ์ทางคลินิกอาศัยการวัดผลต่อ hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis ซึ่งเป็นตรรกะที่ไวที่สุดต่อฤทธิ์ของ corticosteroids การดูดซึม mometasone

furoate เข้าสู่ systemic circulation เกิดขึ้นน้อยมาก การพ่นยาทางจมูกขนาด 400 μg ครั้งเดียว มี bioavailability ต่ำกว่าร้อยละ 0.1 และระดับยาสูงสุดใน พลาสมาต่ำกว่าระดับต่ำสุดที่สามารถวัดได้² คือ 50 ng/L การขจัดยาเกิดขึ้นที่ตับและ metabolites ถูกขับถ่ายทางน้ำดีเป็นส่วนใหญ่ การฉีด mometasone furoate เข้าหลอดเลือดดำพบว่าค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยานาน 5.8 ชั่วโมง ยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอายุ เพศ หน้าที่ตับและไตต่อคุณสมบัติทาง pharmacokinetics ของ mometasone furoate

การดูดซึม

การศึกษาในคนโดยใช้ยาติดฉลาก tritium พบว่ายาถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้เพียงร้อยละ 8 และจะถูกขจัดเกือบหมดเมื่อเข้าสู่ตับ จึงตรวจไม่พบระดับยาในพลาสมาในอาสาสมัครส่วนใหญ่ ส่วนการให้ยาพ่นทางจมูกไม่สามารถคำนวณค่า bioavailability ได้ มีอาสาสมัคร 2 คนที่ตรวจวัดระดับยาในพลาสมาได้ 50.8 และ 52.3 ng/L ซึ่งคำนวณค่า bioavailability ได้ต่ำกว่าร้อยละ 0.1

การกระจาย

การศึกษาในหนูพบว่า การพ่นยาทางจมูกครั้งเดียวสามารถตรวจพบยาได้ที่ esophagus, trachea, nasal passage และปาก³

การเปลี่ยนแปลงและการขับถ่าย

Metabolism

เมื่อพ่นยาทางจมูกจะมียาน้อยที่เล็ดลอดไประบบทางเดินอาหารแล้วถูกขจัดที่ตับจนเกือบหมดโดยการเกิด hydroxylation ที่ตำแหน่ง 6, hydrolysis ที่ furoate ester และการแทนที่ chlorine ที่ C21 ด้วย hydroxyl group² การขจัดที่ตับจะเกิด polar metabolites มากกว่า 30 ชนิด metabolites เหล่านี้ล้วนมีฤทธิ์ต่ำ

Excretion

การพ่นยาทางจมูก จะพบ mometasone furoate ถูกขับถ่ายทางอุจจาระเป็นหลัก ส่วนที่ metabolites จะถูกขับถ่ายทางน้ำดี และมีส่วนน้อยที่ขับถ่ายทางปัสสาวะ

เภสัชพลศาสตร์

ฤทธิ์ต่อการหลั่ง inflammatory mediators

ยาในกลุ่ม glucocorticoids รวมทั้ง mometasone furoate เปลี่ยนแปลงทั้ง humoral และ cellular immune response โดยการควบคุมที่ระดับ gene มีผลลดการผลิต mRNA และโปรตีน การศึกษาทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า mometasone furoate สามารถยับยั้งการหลั่ง inflammatory mediators จากเซลล์ที่เกี่ยวข้องใน early phase และ late phase ใน early phase ยามีผลยับยั้งการหลั่ง cytokines เช่น interleukins, TNF- α และ IFN- γ หลังการกระตุ้น macrophage ส่วนใน late phase ยายับยั้งการหลั่ง interleukins และ cytokines อื่น ๆ จาก T cells ดังนั้นจึงยับยั้งการจับกลุ่มของ eosinophils และ inflam-

matory cells อื่นๆ ยาในกลุ่ม glucocorticoids นี้ยังยับยั้งการสังเคราะห์ leukotrienes จึงสามารถลด vascular permeability และลดการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวที่ผนังหลอดเลือด

การศึกษาใน mouse myelomonocytic cell line และ primary mouse macrophage พบว่า mometasone furoate มีฤทธิ์แรงกว่า beclomethasone, dexamethasone และ hydrocortisone อย่างต่ำ 10 เท่า ในการยับยั้งการผลิตและการหลั่ง IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, และ TNF- α จากการวัดระดับ cytokines ด้วย ELISA โดยมีค่า IC_{50} ของยาดำกว่า 0.25 nM Mometasone furoate ยังยับยั้งการหลั่ง leukotrienes ได้แรงกว่า beclomethasone ด้วย Cytokines ที่ถูกยับยั้งเหล่านี้ล้วนมีส่วนเกี่ยวข้องกับการอักเสบ

Mometasone furoate ยับยั้งการผลิต cytokines และ leukotrienes จากเม็ดเลือดขาว ผลต่อ $CD4^+$ T cells คือยับยั้งการผลิต IL-4 และ IL-5 ซึ่งเป็น mediators ที่ทำให้ eosinophil แทรกซึมเข้ามา โดยมี IC_{50} ของยาเท่ากับ 0.27 nM ยามีฤทธิ์แรงกว่า beclomethasone dipropionate, triamcinolone acetonide, budesonide และ betamethasone แต่ใกล้เคียงกับ fluticasone propionate⁵ การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการผลิต leukotrienes จากเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วย atopic dermatitis ที่กระตุ้นโดยการให้ anti-immunoglobulin E (anti-IgE) พบว่า mometasone furoate มีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.007 nM ในขณะที่ beclomethasone dipropionate ให้ค่า IC_{50} ในเซลล์คนปกติที่

9 nM และในเซลล์ของผู้ป่วย atopic dermatitis เท่ากับ 4 nM ซึ่งไม่แตกต่างกันมากนัก ข้อมูลของ IC_{50} ที่แตกต่างกันระหว่างเซลล์ของคนปกติและเซลล์ของผู้ป่วย atopic dermatitis นี้ไม่ได้มาจากแหล่งเดียวกัน ค่า IC_{50} ของยา budesonide และ triamcinolone acetonide อยู่ระหว่าง 1.7–11.1 nM ซึ่งสูงกว่าของ mometasone furoate ส่วนค่า IC_{50} ของ betamethasone และ hydrocortisone ยิ่งสูงขึ้นเป็น 50 และ 200 nM ตามลำดับ ส่วน fluticasone propionate มีค่า IC_{50} สำหรับยับยั้ง IL-4 เท่ากับ 0.32 nM และสำหรับ IL-5 เท่ากับ 0.19 nM ในเซลล์ของผู้ป่วย atopic dermatitis⁶

การศึกษามลต่อ early phase และ late phase ของ inflammatory responses ในผู้ป่วย seasonal allergic rhinitis โดยการให้ mometasone furoate วันละ 200 μ g เป็นเวลา 2 สัปดาห์ก่อนการกระตุ้นด้วย antigen เปรียบเทียบกับกลุ่ม control ที่ได้รับ placebo ในช่วง 30 นาทีแรก (early phase response) พบว่าระดับ histamine ลดลง ($p=0.02$) ระดับ eosinophilic cationic protein (ECP) ลดลง ($p<0.01$) จำนวนครั้งของอาการจามลดลง ($p<0.01$) อาการทางจมูกลดลง ($p=0.03$) ส่วนในช่วงหลัง 6 ชั่วโมง (late phase response) จะพบว่า mometasone furoate ลดระดับ IL-6, IL-8, IL-1 β , intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) และ TNF- α นอกจากนี้ยังลดจำนวน eosinophil, neutrophil และลดค่า ECP ด้วย

ฤทธิ์ยับยั้งการแทรกซึมของ inflammatory cells เข้าสู่ nasal mucosa

ผลจากการตรวจชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่พ่น mometasone furoate เข้าทางจมูกพบว่าสามารถยับยั้งการแทรกซึมของ inflammatory cells ทั้งที่เกิดจากการสัมผัสกับ allergen ตามธรรมชาติและที่เกิดจากการเหนี่ยวนำในห้องทดลอง การใช้ยานาน 12 เดือนสามารถยับยั้งการแทรกซึมของ eosinophils และ mast cells ทั้งที่ nasal mucosa และ lamina propria ของผู้ป่วย perennial allergic rhinitis อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$)⁷ การใช้ยาเพียง 2 สัปดาห์ในผู้ป่วย seasonal allergic rhinitis จำนวน 30 คน พบว่าสามารถลดจำนวน eosinophils ใน nasal smear⁸ ลงได้

ฤทธิ์ต่อการทำงานของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis

การใช้ยาในกลุ่ม glucocorticoids ในระยะยาวโดยเฉพาะในเด็ก คนชรา และหญิงหลังวัยเจริญพันธุ์ ล้วนมีความเสี่ยงต่อการเกิด systemic side effects เช่นการกดหน้าที่ของ hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis ซึ่งสามารถทำให้เกิดฤทธิ์แทรกแซงตามมาคือ growth retardation ในเด็ก ความดันเลือดสูง อ่อนเพลีย เสี่ยงต่อโรคติดเชื้อ นอกจากนี้การหยุดยาหลังจากได้รับยาเป็นเวลานานสามารถทำให้เกิด adrenal insufficiency ซึ่งการตรวจหน้าที่ของ HPA axis เป็นกรณีที่ไวที่สุด โดยการวัดผลของ mometasone furoate ต่อดัชนี plasma cortisol ทั้งในคนปกติและในผู้ป่วย seasonal allergic rhinitis ผลการศึกษาไม่พบว่ายานี้

มีผลต่อ HPA axis แต่อย่างใด ซึ่งเข้ากันได้กับการที่ mometasone furoate มี bioavailability ต่ำ การใช้ยาขนาดสูงเป็น 20 เท่าของขนาดปกติก็ยังไม่มียาต่อระดับ cortisol ทั้งในพลาสมาและในปัสสาวะ ในช่วง 24 ชั่วโมงหลังบริหารยา นอกจากนี้การใช้ cosyntropin stimulation test ในการศึกษาการกระตุ้น adrenocortical function โดยการหยด cosyntropin เข้าหลอดเลือดนาน 6 ชั่วโมง ก็ไม่พบความผิดปกติเช่นกัน²

ประโยชน์ทางคลินิก

การศึกษาแบบ multi-center, double-blind, randomized trials ในการรักษาผู้ป่วยทั้งผู้ใหญ่และเด็กด้วย mometasone furoate ขนาดวันละ 200 μg เป็นเวลา 2-12 สัปดาห์ ได้ผลดีกว่า placebo ในการรักษา perennial allergic rhinitis และในการป้องกันและรักษา seasonal allergic rhinitis ทั้งนี้อาศัยการประเมิน objective tests 2 ชนิดคือ total nasal symptom scores (TNSS) และ total symptom scores ที่ลดลง นอกจากนี้ยังมีการตรวจ objective test คือ total airway resistance ค่า TNSS เป็นคะแนนรวมของอาการทางจมูก 4 อย่างคือ คัดจมูก น้ำมูกไหล คันระคายจมูก และจาม (sneezing) โดยคะแนนของแต่ละอาการถูกบันทึกโดยแพทย์และผู้ป่วยเอง วันละ 2 ครั้งเข้าเย็น แต่ถือคะแนนจากผู้ป่วยเป็นหลักเนื่องจากมีความถี่ของการบันทึกสูงกว่าแพทย์ คะแนนมีค่าอยู่ระหว่าง 0-3 ค่า 0 คือไม่มีอาการ ค่า 1, 2 และ 3 คืออาการรุนแรงน้อย ปานกลาง และมาก ตามลำดับทั้งหมดรวมเป็นคะแนน TNSS ได้ในช่วง

ระหว่าง 0-12 ในบางรายงานยังให้คะแนนกับอาการอื่น นอกเหนือจากอาการที่จมูก 4 อย่าง คือ คันเคืองตา น้ำตาไหล ตาแดง และคันที่หูหรือเพดานปาก โดยใช้คะแนนแบบเดียวกัน คะแนนรวมทั้งที่จมูกและนอกจมูกรวมกันเป็น total symptom score (TSS)

การศึกษา mometasone furoate ในผู้ป่วย seasonal หรือ perennial allergic rhinitis ทั้งหมดกว่า 6,000 คน อายุระหว่าง 12-85 ปี มีประวัติป่วยไม่ต่ำกว่า 2 ปี และทดสอบทางผิวหนังพบภาวะภูมิแพ้ ผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรง ปานกลาง หรือมาก เมื่อเริ่มเข้ารับการศึกษพบว่า mometasone furoate ขนาด 50-800 μg บริหารวันละครั้งเป็นเวลา 28 วัน สามารถลดอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ placebo การศึกษานี้พบว่าขนาด 800 μg ให้ผลใกล้เคียงกับขนาด 200 μg ส่วนขนาด 100 μg ให้ผลการรักษาต่ำกว่า 200 μg ดังนั้นขนาด 200 μg จึงดีที่สุด⁹

การศึกษา onset of action จากผู้ป่วย 197 คนที่ตอบสนองโดยอาการบรรเทา ลดตั้งแต่ปานกลางขึ้นไป ต่อการรักษาด้วยยาขนาดวันละ 200 μg ในช่วงเวลา 3 วัน พบว่าผู้ป่วยจำนวน 1/3 เริ่มตอบสนองต่อยาใน 12 ชั่วโมง และอาการดีขึ้นได้ภายใน 7 ชั่วโมง โดยรวมแล้ว median onset time ของการบรรเทาอาการตั้งแต่ปานกลางขึ้นไป คือ 36 ชั่วโมง ในขณะที่ถ้าใช้ placebo เวลาจะนานออกไปเป็น 72 ชั่วโมง¹⁰ ประสิทธิภาพสูงสุดของยาอยู่ในช่วงระหว่าง 7-14 วัน^{9,11} นอกจากนี้สัดส่วนของผู้ป่วยที่อาการบรรเทา ลดได้ตั้งแต่ปานกลางขึ้นไป ก็พบในกลุ่มที่ได้

mometasone furoate สูงกว่ากลุ่มที่ได้ placebo อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$)

การศึกษาเปรียบเทียบ mometasone furoate ขนาด 200 μg วันละครั้ง กับ beclomethasone dipropionate ขนาด 200 μg วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วย seasonal allergic rhinitis (SAR) เป็นเวลา 28 วัน โดยเปรียบเทียบคะแนน TNSS ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึง 8 วัน พบว่าสามารถบรรเทาอาการได้เท่ากัน และได้ผลดีกว่า placebo กลุ่มที่ใช้ mometasone furoate มีค่า TNSS ลดลงร้อยละ 47-71 กลุ่มที่ใช้ beclomethasone ค่า TNSS ลดลงร้อยละ 64 ส่วนกลุ่ม placebo ค่า TNSS ลดลงเพียงร้อยละ 27-46

การป้องกันอาการของโรคในผู้ป่วย SAR ที่มีประวัติอาการรุนแรงในช่วงเฉพา ฤดูมีการใช้ glucocorticoids เนื่องจากสามารถยับยั้ง early phase response ที่เกิดจาก allergen และป้องกันการรวมกลุ่มของเม็ดเลือดขาวบริเวณ nasal mucosa ได้ การศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันนี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ SAR โดยใช้ยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ และเริ่มให้ยาก่อนเริ่มฤดูที่คาดว่าจะเกิดอาการเป็นเวลา 4 สัปดาห์¹²⁻¹³ พบว่า mometasone furoate เพิ่มสัดส่วนของจำนวนวันที่อาการทุเลาลงมากที่สุดเป็นร้อยละ 81-83 และได้ผลในการป้องกันดีกว่า placebo ซึ่งมีสัดส่วนของจำนวนวันที่อาการทุเลาเป็นร้อยละ 63-64 กลุ่มที่บริหาร beclomethasone dipropionate ได้ผลต่ำกว่ากลุ่มของ mometasone furoate เล็กน้อย คือ มีสัดส่วนของจำนวนวันที่อาการทุเลาเป็นร้อยละ 77 ส่วนกลุ่มที่ได้รับ budesonide มีสัดส่วนเป็นร้อยละ 82 ผู้ป่วยที่ได้รับยา

mometasone furoate หรือ beclomethasone dipropionate เริ่มปรากฏอาการหลังจากเริ่มฤดูกาลได้ 27 วันและมีอาการเพียงเล็กน้อย ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ placebo ปรากฏอาการหลังเริ่มฤดูได้ 10.5 วัน และอาการรุนแรงกว่า

การศึกษาประสิทธิภาพของ mometasone furoate ขนาดวันละ 200 μ g หรือ beclomethasone dipropionate หรือ fluticasone propionate ในการรักษา perennial allergic rhinitis เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดความรุนแรงของอาการได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ placebo และพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ยังคงสามารถควบคุมอาการได้หลังจากหยุดยาไปได้ 1 สัปดาห์ ซึ่งดีกว่ากลุ่ม placebo¹⁴ แต่ค่า TNSS หลังหยุดยาไม่ดีเท่าในช่วงสัปดาห์สุดท้ายที่ได้รับยา

การศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาจากการใช้ยาในระยะยาวถึง 12 เดือนในผู้ป่วย perennial allergic rhinitis พบว่าผู้ป่วยสามารถใช้ยาขนาดวันละ 200 μ g ได้ตลอดการศึกษา บางรายสามารถลดขนาดยาลงเป็นวันละ 100 μ g ในช่วงอาการน้อยโดยไม่ทำให้อาการรุนแรงขึ้น แต่ผู้ป่วยบางรายก็ต้องเพิ่มขนาดยาเป็น 400 μ g จึงสงบอาการลงได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการตีป่านกลางขึ้นไปตั้งแต่สัปดาห์แรกหลังการรักษา สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการลดลงนี้ มากขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 และเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตลอดการศึกษา 12 เดือน

ความปลอดภัยของยาและการทนต่อยา

ฤทธิ์แทรกแซงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย allergic rhinitis จากการใช้ mometasone furoate มีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับที่เกิดจากยาพ่น corticosteroids ชนิดอื่น รวมทั้ง placebo อาการที่เกิดขึ้นมี ปวดหัว ร้อนหรือระคายจมูก และ pharyngitis ซึ่งเกิดขึ้นไม่บ่อย ความรุนแรงต่ำหรือปานกลาง เป็นเพียงชั่วคราว และระยะเวลาสั้นๆ อาการมักหายไปก่อนสิ้นสุดการศึกษา มีเพียงอาการของ epistaxis ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม corticosteroids รวมทั้ง mometasone furoate ที่เกิดขึ้นร้อยละ 6-19 ซึ่งดีกว่ากลุ่มที่ได้ placebo ที่เกิดขึ้นเพียงร้อยละ 3-11^{9,15} ความถี่จะเพิ่มขึ้นเมื่อระยะรักษานานขึ้น สัดส่วนของผู้ป่วยที่หยุดยาเนื่องจากฤทธิ์แทรกแซงมีร้อยละ 3-4 ซึ่งใกล้เคียงกับสัดส่วนของกลุ่มที่ได้ placebo หรือ corticosteroids ชนิดอื่น^{9,11-12,14} การศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุ 3-12 ปี ไม่พบความแตกต่างระหว่างฤทธิ์แทรกแซงของ mometasone furoate และ placebo ผู้ป่วยสูงอายุก็ทนต่อยาได้ดี ไม่พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายและตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ ยังไม่มีรายงานการเกิดฤทธิ์แทรกแซงอื่นๆ ในรายที่ใช้ mometasone furoate ที่สามารถเกิดขึ้นได้จากการให้ corticosteroids พ่นทางจมูกชนิดอื่น เช่น เกิดสะเก็ดที่จมูก จมูกแห้ง หรือ nasal septum ทะลุ¹⁶

การศึกษาผลต่อ nasal mucosa ของผู้ป่วย perennial allergic rhinitis¹⁷ เมื่อได้ mometasone furoate เป็นเวลานาน โดยการลุ่มผู้ป่วยตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจความหนาของชั้น lamina propria รูปร่างลักษณะของเซลล์

และการจับกลุ่มของ eosinophil พบว่าสัดส่วนของ ciliated epithelium เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 59 เป็น 71 ในกลุ่มที่ได้ mometasone furoate ซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้ placebo ขึ้นเนื้อของกลุ่มที่ได้รับ mometasone furoate ตรวจไม่พบการแทรกซึมของ eosinophil ทั้งในชั้น epithelium และ lamina propria และยังมีแนวโน้มว่า epithelium มีลักษณะใกล้เคียงกับสภาพปกติมากขึ้นจากร้อยละ 22 เป็นร้อยละ 29 ลักษณะผิดปกติแบบ metaplasia เป็นหย่อมๆ ก็ลดลง นอกจากนี้ยังไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของความหนาของ epithelium และไม่เกิด atrophy หลังให้ยานาน 12 เดือนฤทธิ์แทรกแซงของยาเกิดมากขึ้นตามระยะเวลาของการใช้ยา การใช้ยานาน 3 เดือน เกิดฤทธิ์แทรกแซงร้อยละ 25 การใช้ยานาน 6-12 เดือน ฤทธิ์แทรกแซงเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 33 แต่ฤทธิ์แทรกแซงที่รุนแรงพบน้อยและไม่เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาการใช้ยา

การบริหาร mometasone furoate เพียงครั้งเดียวหรือติดต่อกันถึง 36 วัน ไม่พบว่ามีผลต่อ HPA axis การศึกษา cosyntropin stimulation test เมื่อ 12, 24 และ 52 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาด้วย mometasone furoate หรือ triamcinolone acetonide ขนาดวันละ 220 µg พบว่าระดับ cortisol ที่ถูกกระตุ้นในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างจากระดับในช่วงก่อนการรักษา การวัดระดับ free cortisol ในปัสสาวะที่เก็บในช่วง 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันก็ไม่พบความ

แตกต่างจากช่วงก่อนการรักษาเช่นกันทั้ง 2 กลุ่ม

ปฏิกริยาระหว่างยา

ผู้ป่วยภูมิแพ้มักได้ antihistamine ร่วมกับ glucocorticoids จึงมีการศึกษาปฏิกริยาระหว่าง loratadine และ mometasone furoate พบว่าไม่มีปฏิกริยาที่สำคัญเกิดขึ้น การเกิดภูมิแพ้จาก mometasone furoate ก็ต่ำกว่าจาก budesonide และไม่แพ้ข้ามพวกกับ corticosteroids ชนิดอื่น

ขนาดยา

ยาพ่น mometasone furoate ทางจมูกมีข้อบ่งใช้ในการรักษาและป้องกัน seasonal allergic rhinitis และรักษา perennial allergic rhinitis ในผู้ป่วยอายุไม่ต่ำกว่า 12 ปี โดยแนะนำให้ใช้ขนาดวันละ 200 µg การเริ่มรักษาด้วย mometasone furoate ควรเริ่มโดยการพ่น 2 ครั้ง ๆ ละ 50 µg ในจมูกแต่ละข้างซึ่งจะได้ขนาดยารวม 200 µg เมื่ออาการทุเลาลงแล้วสามารถลดขนาดยาลงเป็นพ่นครั้งเดียวในจมูกแต่ละข้างจะได้ขนาดยารวม 100 µg แต่ถ้าอาการยังไม่ดีขึ้นให้พ่นข้างละ 4 ครั้งเป็นขนาดยารวม 400 µg เมื่อควบคุมอาการได้แล้วจึงสามารถลดขนาดยาลง ในรายที่เป็นรุนแรงเฉพาะฤดูในกรณี seasonal allergic rhinitis อาจต้องให้ยาป้องกันนาน 2-4 สัปดาห์ก่อนเริ่มฤดูภูมิแพ้

เอกสารอ้างอิง

1. Onrust SV, Lamb HM. (1998). Mometasone furoate: a review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 56 (4): 725-745.
2. Data on files.
3. Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. (1997). Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Ther* 19(6): 1330-1339.
4. Crocker IC, Zhou CY, Bewtra AK, Kreutner W, Townley RG. (1997). Glucocorticoids inhibit leukotriene production. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 78: 497-505.
5. Umland SP, Nahrebne DK, Razac, et al. (1997). The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5 and interferon- γ production by cultured primary CD4⁺ T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 100: 511-519.
6. Crocker IC, Church MK, Newton S, Townley RG. (1998). Glucocorticoids inhibit proliferation and interleukin-4 and interleukin-5 secretion by aeroallergen-specific T-helper type 2 cell lines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 80: 509-516.
7. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, et al. (1998). 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.* 118: 648-654.
8. Chyrek-Borowska S, Rogalewska AM, Lenczewska D. (1998). Open study of the efficacy and safety of Nasonex (mometasone furoate), a new intranasal glucocorticosteroid in seasonal allergic rhinitis (SAR). *Allergy* 53 Suppl. 43: 158.
9. Bronsky EA, Aaronson DW, Berkowitz RB, et al. (1997). Dose ranging study of mometasone furoate (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 79: 51-56.
10. Berkowitz RB, Nolop KB, Mesarina-Wicki BE, et al. (1997). Onset of action of mometasone furoate (Nasonex) aqueous nasal spray in seasonal allergic rhinitis [Abstract]. *J Allergy Clin. Immunol.* 99: (Pt 2): S441.
11. Hebert JR, Nolop K, LutskyBN. (1996). Once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis: an active- and placebo-controlled study. *Allergy* 51: 569-576.
12. Graft D, Aaronson D, Chervinsky P, et al. (1996). A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. *J Allergy Clin Immunol.* 98: 724-731.
13. Marazzi P, Nolop K, Lutsky BN, et al. (1997). Prophylactic use of once daily mometasone furoate (Nasonex) aqueous nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol.* 99(Pt 2): S440.
14. Mandl M, Nolop K, Lutsky BN, et al. (1997). Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 79: 370-378.
15. Bernstein DI, Nolop K, Mesarina-Wicki B, et al. (1996). Evaluation of mometasone furoate (Nasonex) nasal spray in perennial rhinitis [Abstract]. *Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma & Immunology*: 76.
16. Mygind N, Lund, V. (1996). Topical corticosteroid therapy of rhinitis: a review. *Clin Immunother.* 5: 122-136.
17. Davies RJ, Nelson HS. (1997). Once-daily mometasone furoate nasal spray: efficacy and safety of a new intranasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clin Ther.* 19(1): 27-38.