

EFEKTYVUS DVEJOPAS RUPATADINO POVEIKIS GYDANT ALERGINES LIGAS

Rupatadinas yra antros kartos antihistamininis vaistas, pasižymintis trombocitus aktyvinančio faktoriaus (angl. *platelet-activating factor* (TAF)) slopinimu. Rupatadinas susideda iš piperidinilo grupės, kuri yra atsakinga už antihistamininį poveikį, ir lutidinilo grupės, kuri pasižymi TAF slopinimu. Taigi rupatadinas yra dvejopo poveikio vaistas – slopina ir histamino, ir TAF receptorius.

Trombocitus aktyvinantis faktorius ir rupatadinas

TAF yra stiprus fosfolipidinis uždegimo mediatorius. Jis yra greitai sintetinamas *de novo* (nėra sukauptas granulėse) ir pasižymi labai trumpu pusperiodžiu (3–13 min.). TAF yra pagaminamas eikozanoidų veikimo kaskados metu, kai fosfolipidas A2 verčia fosfatidilcholiną į lizo-TAF (neaktyvi forma). Acetiltransferazė aktyvuoja lizo-TAF virtimą TAF. Atvirkštinį veiksmą – TAF virtimą lizo-TAF – atlieka acetilhidrolazė.

Histaminas nėra vienintelis uždegimo mediatorius. TAF taip pat yra svarbus alerginio uždegimo kaskados metu tiek ankstyvoje fazėje (putliųjų ląstelių degranuliacija), tiek vėlyvoje fazėje (ląstelinis uždegimas) (1 pav.). TAF gamina įvairios ląstelės ankstyvo ir vėlyvo imuninio atsako metu.

Klinikinėje praktikoje TAF yra svarbus pacientams, sergantiems alerginiu rinitu. Po nosies provokacinio mėginio su alergenu šiems pacientams nustatytas didesnis TAF kiekis no-

sies sekrete, lyginant su sveikais asmenimis. Be to, TAF didina kraujagyslių pralaidumą, skatina neutrofilų ir eozinofilų infiltraciją nosies gleivinėje, sukelia nosies obstrukciją ir rinorėją.

Rupatadino veikimo mechanizmą galima apibūdinti „du geriau nei vienas“, nes šis vaistas slopina tiek histamino, tiek TAF receptorius. Kiti antros kartos antihistamininiai vaistai prisijungia tik prie histamino 1 receptorių. Todėl rupatadino dvejopas poveikis turi daugiau pranašumų lyginant su kitais antihistamininiais vaistais.

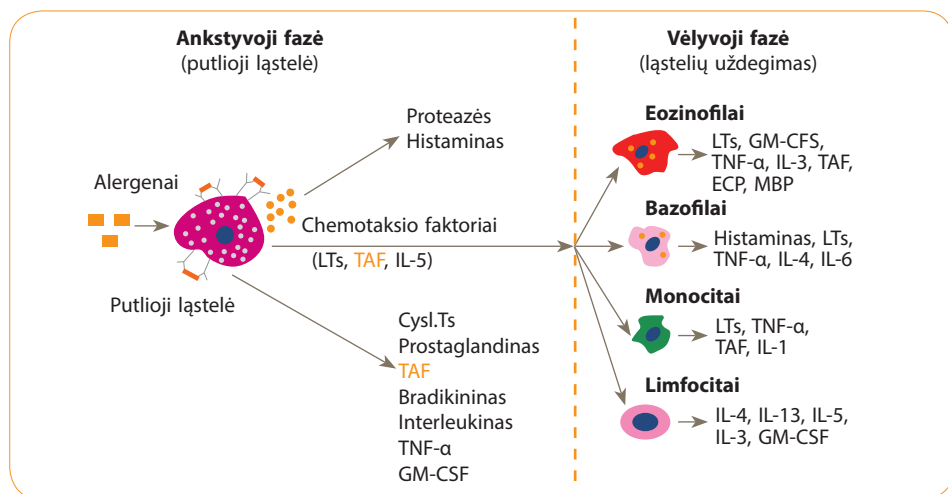
TAF, rupatadinas ir alerginis rinitas

Klinikinių tyrimų, analizavusių rupatadino efektyvumą gydant alerginį rinitą, metaanalizės duomenimis, rupatadinas efektyviau nei placebo palengvina alergijos simptomus. Be to, Belgijoje atliktas perspektyvusis stebėjimo tyrimas su 2838 suaugusiais asmenimis, sergančiais vidutinio sunkumo arba sunkiu nuolatiniu

rinitu, parodė, kad po aštuonių savaičių 10 mg rupatadino vartojimo vieną kartą per dieną sumažėjo visi alerginio rinito simptomai, įskaitant nosies užgulimą.

Atsitiktinių imčių dvigubai aklas kliniškas tyrimas, kuriame dalyvavo 45 pacientai, sergantys sezoniniu alerginiu rinitu, lygino 10 mg rupatadino, skiriamo kasdien vieną kartą, ir placebo poveikį alergijos simptomams (įskaitant ir nosies užgulimą), nosies oro srautui, sekrecijai ir subjektyviai žolių žiedadulkių tolerancijai būnant specialioje kontroliuojamoje patalpoje („Vienos bandymų kambaryje“), kurioje yra šių alergenų. Subjektyvūs nosies ir ne nosies simptomai buvo lengvesni pacientų, gydytų rupatadinu grupėje nei tų, kurie gavo placebo, šie pokyčiai stebėti jau po 15 minučių nuo ekspozicijos su alergenu pradžios. Rupatadinas pasižymi greitu poveikiu, lyginant su panašiu klini-
 kinių tyrimų rezultatais, atliktais su loratadinu bei levocetirizinu. Nustatyta, kad loratadino poveikis pasireiškė tik po 45 minučių, o levocetirizino – po 75 minučių nuo kontakto su alergenu pradžios. Rupatadinas reikšmingai geriau nei placebo ($p < 0,002$) sumažino nosies užgulimą praėjus dviem valandoms po alergenų ekspozicijos. Panašaus dizaino placebo kontroliuojamame tyrime 10 mg rupatadino, skiriamo kartą per dieną, reikšmingai ($p < 0,05$) sumažino nosies obstrukciją (nosies tūris buvo matuotas naudojant akustinę rinometriją) po nosies provokacinio mėginio su alergenu 30-iaj pacientų, sergančių alerginiu rinitu ir neturinčių simptomų, poveikis pasireiškė praėjus dviem valandoms po kontakto su alergenu pradžia.

NARUPAF (angl. *NASal evaluation of Rupatadine after PAF challenge*) tyrimas parodė, kad nosies provokacija TAF padidino nosies simptomų balą (vertinant pagal T4SS (bendras 4 nosies simptomų balas, angl. *Total 4-Symptom Score*)) ir sumažino nosies tūrį (vertinant pagal



1 pav.
Alerginio uždegimo kaskados



Rupafin®

Rupatadinas

10 mg tabletės

Naujos kartos antihistamininis vaistas,
pasižymintis ir anti TAF aktyvumu¹

- Alerginio rinito ir dilgėlinės gydymui
- Greita veikimo pradžia²
- Saugus vartoti ilgą laiką³
- Pagerina gyvenimo kokybę⁴
- Gali būti vartojamas ir su maistu



KARTĄ PER PARĄ, DVEJOPO POVEIKIO

Rupafin 10 mg tabletės

Farmakoterapinė grupė – kiti sisteminio veikimo antihistamininiai vaistai. ATC kodas – R06A X28. **KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS.** Vienoje tabletėje yra 10 mg rupatadino (fumarato pavidalu). **FARMACINĖ FORMA.** Tabletė. **Terapinės indikacijos.** Simptominis alerginio rinito ir dilgėlinės gydymas suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** Suaugusieji ir vyresni kaip 12 metų amžiaus paaugliai. Rekomenduojama paros dozė yra 10 mg per parą valgio metu arba nevalgius. Vaikams nuo 2 iki 11 metų amžiaus rekomenduojama vartoti rupatadino 1 mg/ml geriamojo tirpalo. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai nurodytai pagalbinei medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Rupatadino 10 mg tablečių sudėtyje yra laktazės monohidrato, todėl jo neturėtų vartoti pacientai, kuriems yra retas paveldimas galaktozės netoleravimas, Lapp-laktazės trūkumas ar gliukozės-galaktozės absorbcijos sutrikimas. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Reikėtų vengti rupatadino vartojimo su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz. itrakonazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, ŽIV proteazės inhibitoriais, klaritromicinu, nefazodonu), su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (eritromicinas, flukonazolas, diltiazemas) rupatidino vartoti atsargiai. Rupatadino kartu su greipfrutų sultimis vartoti negalima. Kaip ir kitiems antihistamininiams preparatams, sąveikos su CNS slopinančiais vaistais negalima atmesti. **Nepageidaujamas poveikis.** Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo mieguistumas (9,5 %), galvos skausmas (6,9 %), nuovargis (3,2 %). Dauguma nepageidujamų reakcijų klinikinių tyrimų metu buvo lengvos ir vidutinio sunkumo ir paprastai dėl to nutraukti gydymo nereikėjo. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamias nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir atsiųsti ją paštu Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. **Pakuotė ir jos turinys.** Kartono dėžutėje yra 20 tablečių. **Receptinis vaistinis preparatas. Registruotojas.** J. Uriach y Compañía., S.A., Ispanija. **Atstovas Lietuvoje.** UAB Norameda. **Teksto peržiūros data.** 2016 m. gruodžio mėn. 8 d.

Literatūra: 1. Moros M, Giral M, Balsa D, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and Platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280(1): 114-121. 2. Stuebner P, Horak F, Ziegler-Sayer R, et al. Effects of rupatadine vs. placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aerosolized allergens in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 37-44. 3. Valero A, de la Torre F, Castillo JA, et al. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Drug Safety* 2008; 32(1):33-42. 4. Valero A, Izquierdo I, Giral J, Bartra J, del Cuvillo A, Mullol J, et al. Rupatadine Improves Nasal Symptoms, Quality of Life (ESPRINT-15) and Severity in a Subanalysis of a Cohort of Spanish Allergic Rhinitis Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(3): 229-235.

TAF – trombocitų aktyvinantis faktorius.

Reklamos parengimo data: 2016 m. gruodžio mėn. 28 d

Norameda

Uriach

akustinės rinometrijos duomenis) tiek sveikų asmenų, tiek pacientų, sergančių sezoniniu rinitu (ne žiedadulkių sezono metu), grupėse. TAF taip pat sustiprino nosies užgulimą ir rinorėją. Šie pokyčiai buvo stebimi dvi valandas po TAF provokacinio mėginio. Prieš atliekant nosies provokacinį mėginį TAF alerginiu rinitu sergantiems pacientams placebo kontroliuojamo, kryžminio NARUPAF tyrimo metu buvo skiriamas gydymas rupatadinu arba levocetirizinu. Abu šie vaistai palengvino nosies simptomus, tačiau tik rupatadinas sezoniniu alerginiu rinitu sergantiems pacientams statistiškai reikšmingai sumažino visus nosies simptomus, sukeltus TAF (vertinamas pagal plotą po kreive (AUC) sumažėjimą (2 pav.)). Kuo po kreive ribojamas plotas (AUC) yra mažesnis, tuo vaistas yra efektyvesnis.

TAF, rupatadinas ir dilgėlinė (anafilaksinės reakcijos)

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo duomenimis, kuriame dalyvavo dilgėline sergantys pacientai, rupatadinas pasižymėjo reikšmingai didesniu efektyvumu nei levocetirizinas (bendro dilgėlinės simptomų balo (TSS) sumažėjimas: -28,2 proc. ir -15,4 proc., $p < 0,02$) ir reikšmingai labiau pagerino gyvenimo kokybę (Aerius gyvenimo kokybės klausimyno balo pokytis: atitinkamai -27,3 proc. ir -12,4 proc., $p = 0,006$). Panašūs rezultatai gauti ir kito atsitiktinių imčių dvigubai aklo šešias savaites trukusio klinikinio tyrimo metu, kuriame buvo lyginamas rupatadino ir cetirizino efektyvumas sergant dilgėline. Tyrime dalyvavo 70 pacientų. Rupatadinas buvo susijęs su reikšmingai didesniu dil-

gėlinės simptomų (TSS vidurkis: -71,1 proc. ir -51,5 proc., $p < 0,01$), pūkšlių (pūkšlių skaičiaus vidurkis: -68,9 proc. ir -50,1 proc., $p < 0,05$) ir niežėjimo (niežėjimo balo vidurkis: -73,3 proc. ir -53,1 proc., $p < 0,05$) sumažėjimu nei cetirizinas.

Maisto anafilaksija yra ūmi ir gyvybei pavojinga sisteminė alerginė reakcija. Alergija riešutams yra viena iš dažniausių, lemiančių ypač sunkias ar net mirtinas reakcijas. Putliųjų ląstelių mediatorių blokavimo reikšmė buvo vertinta tyrime su laboratorinėmis pelėmis. Joms buvo sukelta anafilaksija, išprovokuota žemės riešutų. Gydymas, kurio taikinyms buvo tik leukotrienai arba histaminas, nebuvo efektyvus, tačiau TAF slopinimas reikšmingai sumažino anafilaksinės reakcijos sunkumą ir trukmę. Pasveikimas buvo pasiektas per dvi valandas po provokacijos žemės riešutais 83 proc. anti-TAF gydytoms pelėms ir 43 proc. šio gydymo negavusioms pelėms. Kompleksinis TAF ir histamino slopinimas dar efektyviau slopino simptomus. Sudėtinis gydymas buvo susijęs su reikšmingu kraujagyslių pralaidumo ir kraujagysles veikiančių mediatorių išsiskyrimo sumažėjimu. Šis tyrimas buvo atliktas tik su gyvūnų modeliu, tačiau jo rezultatai kelia prielaidą, kad kompleksinis histamino ir TAF slopinimas gali būti naudingas ir žmonių, sergančių anafilaksija, gydymui.

TAF, rupatadinas ir putliosios ląstelės

MASPAF (angl. *MASt cell activation by PAF*) tyrime buvo vertinamas rupatadino, levocetirizino ir desloratadino poveikis TAF sukeltai putliųjų ląstelių (LAD-2 putliųjų ląstelių linijai arba

žmogaus plaučių putliosios ląstelės) degranuliacijai. Specifinis TAF antagonistas CV6209 slopino LAD-2 ląstelių linijų ir žmogaus plaučių putliųjų ląstelių degranuliaciją. Šis poveikis priklausė nuo dozės. Panašūs rezultatai buvo stebėti skiriant rupatadiną. Levocetirizinas putliųjų ląstelių degranuliaciją slopino tik LAD-2 ląstelių linijoje. Desloratadinas poveikio putliųjų ląstelių degranuliacijai neturėjo. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad tik rupatadinas slopina TAF sukeltą putliųjų ląstelių degranuliaciją.

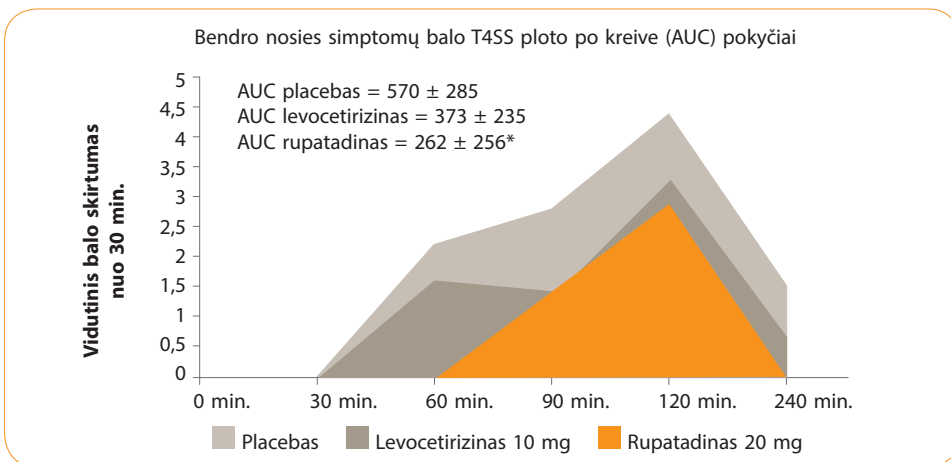
Išvados

TAF yra svarbus mediatorius, dalyvaujantis alerginių ligų patogenezėje. Jis skatina nosies užgulimą ir rinorėją sergant alerginiu rinitu. TAF taip pat svarbus dilgėlinės ir anafilaksinės reakcijų vystymesi. Rupatadinas skiriasi nuo kitų antihistamininių vaistų dėl savo išskirtinio dvejopo poveikio. Jis slopina ne tik histamino, bet ir TAF aktyvumą. Klinikiniai tyrimai įrodė rupatadino efektyvumą gydant pacientus, sergančius alerginiu rinitu. Šis vaistas greitai ir efektyviai slopina simptomus, įskaitant nosies užgulimą. Šio simptomo kiti antros kartos antihistamininiai vaistai efektyviai nesumažina. Be to, rupatadinas geriau nei levocetirizinas slopina TAF sukeltus nosies simptomus. Klinikiniai tyrimai taip pat atskleidė, kad rupatadinas yra efektyvesnis nei levocetirizinas ir cetirizinas gydant lėtinę dilgėlinę. Rupatadinas geriau nei levocetirizinas ir desloratadinas slopina TAF sukeltą putliųjų ląstelių aktyvaciją. Eksperimentinių tyrimų su laboratorinėmis pelėmis rezultatai rodo, kad kompleksinis TAF ir histamino slopinimas, kuriuo rupatadinas ir pasižymi, gali būti efektyvus gydant anafilaksinės reakcijas.

Simptominiams alerginio rinito ir dilgėlinės gydymui suaugusiems ir vyresniems nei 12 metų paaugliams skiriamos rupatadino 10 mg tabletės kartą per parą, o 2–11 metų vaikams – rupatadino 1 mg/ml geriamasis tirpalas, dozė nustatoma pagal kūno masę. Vaistą galima vartoti valgio metu arba nevalgį, maistas neturi įtakos vaisto poveikiui.



Pagal Muñoz-Cano RM. Rupatadine anti-PAF effect as an added value in the treatment of allergic disorders. A FOCUS ON WHAT MATTERS TO THE ALLERGIC PATIENT: QUALITY OF LIFE AND SAFETY. Proceedings of the Uriage Sponsored Symposium at the EAACI Congress 2016. Vienna, June 14, pp. 4-6. parengė gyd. L. Tamašauskienė



2 pav. Rupatadinas reikšmingai slopina TAF sukeltus simptomus alerginio rinito metu (NARUPAF tyrimo rezultatai)
T4SS – bendras 4 nosies simptomų balas, angl. Total 4-Symptom Score, lyginant su pradiniu balu ir balu po 30 min.); AUC – plotas po kreive (angl. area under the curve).