

ІННОВАЦІЙНЕ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: ДАЙДЖЕСТ НОВІТНІХ МІЖНАРОДНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ РУПАТАДИНУ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Відповідно до сучасних рекомендацій препаратами вибору в пацієнтів з алергічними захворюваннями є антигістамінні препарати II покоління (АГП II), окремі представники яких можуть виявляти різні ефекти та суттєво відрізняються один від одного [1].

Рупатадин – інноваційний представник АГП II, що чинить різноспрямовані фармакологічні ефекти та є єдиною молекулою у світі, яка на додаток до антигістамінної дії здатна інгібувати фактор активації тромбоцитів (ФАТ). Попри те що історія застосування рупатадину налічує вже 20 років, можливості молекули продовжують вивчати в провідних дослідних установах різних країн світу.

РУПАТАДИН – ІННОВАЦІЙНИЙ АГП II

Рупатадин є першим і єдиним неседативним АГП II тривалої дії, який разом із селективною антагоністичною активністю проти периферичних гістамінових рецепторів H_1 має підтверджену анти-ФАТ-активність. Останнє є вкрай важливим, оскільки алергічне запалення супроводжується синтезом ФАТ, який належить до гуморальних медіаторів запалення та може індукувати формування уртикарій і свербіж навіть без участі гістаміну, незалежно від дегрануляції тучних клітин. Рупатадин має протиалергічні властивості, як-от інгібування дегрануляції тучних клітин, а також вивільнення цитокінів, зокрема факторів некрозу пухлин у тучних клітинах і моноцитах людини [2].

Ефективність рупатадину для лікування алергічного риніту (АР) і хронічної ідіопатичної кропив'янки (ХІК) досліджувалася в дорослих і підлітків (віком від 12 років) у численних рандомізованих контрольованих дослідженнях, що показали швидкий початок дії та хороший профіль безпеки навіть у тривалі періоди лікування протягом року.

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ПЕРОРАЛЬНИХ АГП ПРИ АР: РЕЗУЛЬТАТИ МЕТААНАЛІЗУ

Ефективність рупатадину й інших пероральних АГП при АР нещодавно було досліджено в систематичному огляді та мережевому метааналізі рандомізованих контрольованих досліджень, що мав на меті оцінити, які вид і дозування АГП є ефективнішими

для полегшення симптомів пацієнтів [2]. Загалом на підставі стратегії пошуку було ідентифіковано 1853 публікації, після перевірки яких відповідно до критеріїв включення/виключення та видалення дублікатів, до метааналізу було залучено 18 рандомізованих контрольованих досліджень із загальною кількістю учасників 9419.

Усі АГП перевершували плацебо щодо зменшення симптомів. Зокрема, всі АГП були кращими за плацебо щодо зниження закладеності носа, а розмір ефекту був найбільшим для рупатадину 10 і 20 мг. Фексофенадин 180 мг був ефективнішим за фексофенадин 120 мг, цетиризин 10 мг і лоратадин 10 мг. Не було суттєвої різниці в ефективності між левоцетиризином 5 мг і лоратадином 10 мг, водночас останній був гіршим порівняно з іншими методами лікування (табл.).

Що стосується зменшення ринореї, то розмір ефекту був найбільшим для рупатадину (10 і 20 мг). Рупатадин 20 мг був ефективнішим за ебастин (10 і 20 мг), фексофенадин 120 мг, дезлоратадин 5 мг і лоратадин 10 мг.

Рупатадин 10 мг, ебастин 20 мг, фексофенадин 120 мг і дезлоратадин 5 мг також продемонстрували кращий ефект, ніж лоратадин 10 мг.

Щодо зменшення свербіння в носі, то кращий ефект продемонстрував рупатадин (10 і 20 мг). У порівнянні АГП як рупатадин 20 мг, так і фексофенадин 180 мг показали кращі результати, ніж фексофенадин 120 мг, цетиризин 10 мг і лоратадин 10 мг. Ебастин 20 мг також показав кращі результати, ніж лоратадин 10 мг.

ТАБЛИЦЯ. Результати мережевого метааналізу щодо зниження загальної оцінки симптомів і зменшення оцінки закладеності носа для АГП та плацебо (статистично значущі результати виділено курсивом) [2]

Рупатадин 10 мг	0,88 (0,78-0,98)	1,03 (0,87-1,22)	1,02 (0,88-1,17)	1,09 (0,98-1,21)	1,07 (0,96-1,19)	1,20 (0,89-1,57)	1,09 (0,98-1,21)	1,03 (0,90-1,18)	1,18 (1,05-1,33)	1,20 (1,08-1,34)
0,54 (0,33-0,88)	Рупатадин 20 мг	1,17 (1,02-1,40)	1,16 (1,05-1,34)	1,24 (1,11-1,39)	1,22 (1,09-1,36)	1,37 (1,07-1,71)	1,24 (1,11-1,39)	1,18 (1,02-1,36)	1,35 (1,19-1,53)	1,37 (1,22-1,54)
1,59 (0,93-2,72)	2,93 (1,54-5,55)	Ебастин 10 мг	0,99 (0,85-1,14)	1,06 (0,92-1,22)	1,04 (0,90-1,19)	1,17 (0,86-1,43)	1,06 (0,92-1,22)	1,02 (0,85-1,18)	1,15 (1,02-1,32)	1,17 (1,02-1,35)
1,20 (0,74-1,93)	2,21 (1,23-3,94)	0,75 (0,47-1,21)	Ебастин 20 мг	1,07 (0,98-1,18)	1,05 (0,96-1,15)	1,18 (0,90-1,39)	1,07 (0,98-1,18)	1,01 (0,89-1,15)	1,16 (1,07-1,27)	1,18 (1,08-1,30)
1,34 (0,92-1,96)	2,47 (1,49-4,08)	0,84 (0,53-1,34)	1,12 (0,78-1,61)	Фексо- фенадин 120 мг	0,98 (0,98-0,98)	1,11 (0,84-1,42)	1,03 (0,92-1,12)	0,95 (0,87-1,03)	1,09 (1,03-1,14)	1,11 (1,11-1,11)
1,27 (0,83-1,94)	2,34 (1,37-3,99)	0,80 (0,48-1,33)	1,06 (0,69-1,62)	0,95 (0,72-1,24)	Фексо- фенадин 180 мг	1,13 (0,88-1,47)	1,02 (1,02-1,02)	0,97 (0,89-1,05)	1,11 (1,05-1,17)	1,13 (1,13-1,13)
1,14 (0,67-1,94)	2,09 (1,12-3,92)	0,71 (0,39-1,31)	0,95 (0,55-1,62)	0,85 (0,54-1,33)	0,89 (0,55-1,46)	Левоце- тиризин 5 мг	0,90 (0,78-1,13)	0,86 (0,73-1,19)	0,98 (0,87-1,32)	1,09 (1,02-1,20)
1,13 (0,75-1,70)	2,08 (1,23-3,53)	0,71 (0,41-1,22)	0,94 (0,59-1,50)	0,84 (0,59-1,20)	0,89 (0,61-1,30)	0,99 (0,59-1,68)	Цетири- зин 10 мг	0,95 (0,87-1,03)	1,09 (1,03-1,14)	1,11 (1,11-1,11)
1,15 (0,72-1,83)	2,12 (1,18-3,79)	0,72 (0,41-1,27)	0,96 (0,59-1,57)	0,86 (0,58-1,28)	0,90 (0,58-1,40)	1,01 (0,59-1,74)	1,02 (0,63-1,63)	Дезло- ратадин 5 мг	1,15 (1,04-1,27)	1,17 (1,07-1,27)
1,97 (1,32-2,94)	3,62 (2,15-6,10)	1,38 (1,08-1,79)	1,64 (1,18-2,29)	1,47 (1,16-1,85)	1,55 (1,12-2,15)	1,73 (1,08-2,77)	1,74 (1,19-2,56)	1,71 (1,13-2,60)	Лората- дин 10 мг	1,08 (1,02-1,16)
3,59 (2,56-5,03)	6,61 (4,12-10,59)	2,26 (1,45-3,51)	3,00 (2,13-4,22)	2,68 (2,23-3,22)	2,82 (2,17-3,68)	3,16 (2,09-4,77)	3,18 (2,30-4,39)	3,12 (2,20-4,44)	1,82 (1,46-2,28)	Плацебо

Усі АГП були кращими за плацебо щодо усунення очних симптомів (найбільший ефект продемонстрував рупатадин 10 і 20 мг), а також щодо зменшення чхання (найкращі показники зафіксовано для рупатадину 20 мг і левоцетиризину 5 мг).

Ранжування АГП за всіма досліджуваними показниками відповідно до їхніх кумулятивних кривих показало, що рупатадин 10 і 20 мг виявився найкращим методом лікування щодо загального усунення симптомів, а також закладеності носа, ринореї й очних симптомів. До того ж рупатадин 20 мг і левоцетиризин 5 мг були двома найкращими методами лікування для зменшення свербіння в носі та чхання, тоді як лоратадин 10 мг був найгіршим за всіма показниками зниження симптомів, окрім плацебо.

Отже, рупатадин є найефективнішим засобом для покращення загальних симптомів, а також закладеності носа, ринореї й очних симптомів у пацієнтів з АР.

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА РУПАТАДИНУ В ЛІКУВАННІ ЦІЛОРІЧНОГО АР: БАГАТОЦЕНТРОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ В СХІДНІЙ АЗІЇ

Ефективність рупатадину для лікування АР було підтверджено численними клінічними дослідженнями, однак відзначається їх брак в азієському регіоні. Південнокорейські дослідники оцінили безпеку й ефективність рупатадину в лікуванні пацієнтів із цілорічним АР [3].

Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване порівняльне дослідження передбачало застосування рупатадину фумарату, бепотастину безилату або плацебо протягом 4 тижнів. Основні параметри ефективності включали ранкове та вечірнє зменшення симптомів порівняно з початковим рівнем.

Рупатадин продемонстрував значне зменшення симптомів під час ранкового та вечірнього оцінювання як загальних, так і назальних симптомів порівняно з плацебо (рис. 1).

Порівняно з бепотастином рупатадин продемонстрував істотніше зменшення ранкових симптомів через 4 тижні. Коли окремі симптоми оцінювали за допомогою 12-годинного рефлексивного середнього щоденного бала симптомів, рупатадин показав кращу ефективність, аніж плацебо, щодо чхання ($p=0,016$) і ринореї ($p=0,097$). Рівень побічних ефектів не мав статистичної значущості.

Дослідники дійшли висновку, що рупатадин є безпечним і ефективним варіантом лікування для азієських пацієнтів із цілорічним АР.

РУПАТАДИН У РАЗІ ХІК: ЗАСТОСУВАННЯ НА ВИМОГУ ПРОТИ ЩОДЕННОГО

Неседативні H_1 -АГП є найчастіше використовуваним методом лікування ХІК. Багато пацієнтів використовують їх як терапію на вимогу, а не як підтримувальне лікування. Група дослідників департаментів

Рупафін

Рупатадин, таблетки 10 мг

Рупатадин пероральний розчин для дітей 1 мг/мл

- ✓ Швидка подвійна дія (анти-Н1 і анти-ФАТ)
- ✓ Доведено безпечний, у тому числі для дітей
- ✓ Прийом 1 раз на добу

Інформація про лікарські засоби Рупафін (Р.П. UA/18949/01/01 від 10.09.2021, Р.П. UA/20493/01/01 від 17.06.2024) для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарські засоби Рупафін, у тому числі характеристика, лікувальні властивості та можлива побічна дія, наведена в інструкціях для медичного застосування, які містяться на <http://www.drts.com.ua/>.
1. Munoz-Cano R et al. The MASPAF Study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(3):161-168. 2. Matti R et al. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010. Vol.136, No. 8. P.796-800. 3. Donado E et al. No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine. Br J Clin Pharmacol. 2010;69:401-410. 4. Giral M et al. CNS activity profile of rupatadine fumarate, a new dual receptor antagonist of platelet-activating factor (PAF) and histamine. Allergy. 1998;53(Suppl):131. 5. Vuorman E et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2007;22(5):299-307. 6. Barbano MJ et al. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. Neuropsychobiology. 2004;50:311-321. 7. Potter P, Maspero JF, Vermeulen J, et al., Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24(2): 144-50. 8. Potter P, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27(1):55-61. 9. Izquierdo I, Potter P, Maspero J, et al. Rupatadine oral solution improves rhino-conjunctive symptoms control in children with 6-11 years weighing >25 kg with persistent allergic rhinitis. Clin Trans Allergy. 2013;3(Suppl 2):P33. 10. Gortz Jes-Nielsen V et al. Rupatadine: global safety evaluation in allergic rhinitis and urticaria. Expert Opin on Drug Safety. 2016. Vol. 15, no. 10, 1439-1448

ZENTIVA

ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА» 02002 м. Київ, пр-т Броварський, 5-И, тел. +38 (044) 517-75-00

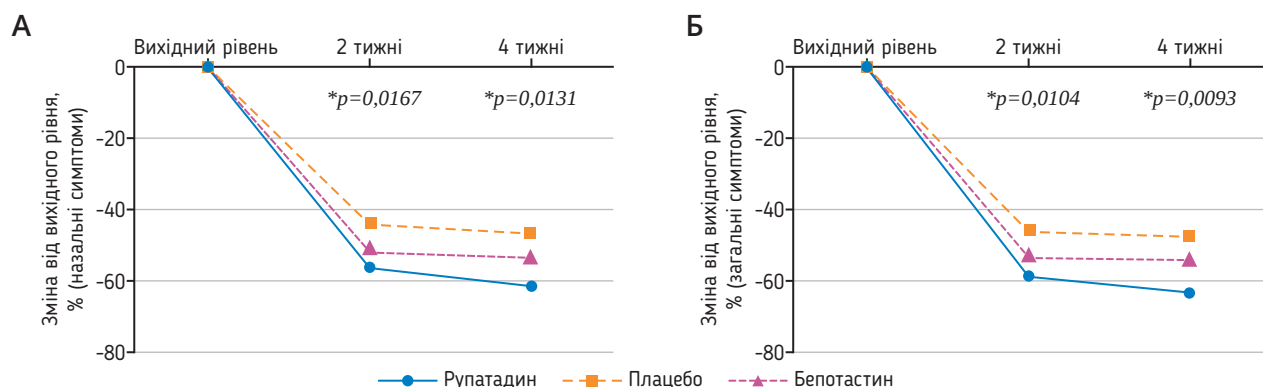


Рис. 1. Ефективність рупатадину порівняно з бепотастином і плацебо через 2 та 4 тижні щодо усунення назальних (А) і загальних симптомів цілорічного (Б) АР [3]

Примітка. * р-значення рупатадину порівняно з плацебо.

фармакології та алергології провідних університетів Німеччини й Іспанії нещодавно вивчили ефективність і безпеку застосування рупатадину на вимогу проти щоденного при ХІК у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні [4].

Дорослі пацієнти були рандомізовані для приймання 10 мг рупатадину 1 раз на добу або 10 мг рупатадину щодня. На 4-му тижні, якщо пацієнти не мали повної відповіді, вони переходили на щоденне приймання рупатадину 20 мг. Основними результатами були активність захворювання та його контроль, а також якість життя.

Активність захворювання та якість життя на 4-му тижні суттєво покращилися в пацієнтів, які отримували щоденне лікування рупатадином. Підвищення дози рупатадину не покращило середньої активності захворювання, але кількість тих, хто повністю відповів на лікування, зросла після підвищення дози з 5 до 22% (рис. 2).

На початковому рівні пацієнти в групах терапії на вимогу та щоденного лікування мали ідентичний щотижневий показник активності кропив'янки (ПАК-7). На 4-му тижні середнє значення ПАК-7 значно

покращилося в групі щоденного лікування порівняно з групою на вимогу (10,0 проти 18,6; $p=001$) (рис. 2). Якість життя, пов'язана з ХІК, також значно покращилася при щоденному лікуванні рупатадином порівняно з терапією на вимогу.

Загалом отримані результати продемонстрували: щоденне лікування рупатадином набагато краще впливає на перебіг ХІК та якість життя пацієнтів порівняно з лікуванням на вимогу.

ДОСЛІДЖЕННЯ РУПАТАДИНУ OFF-LABEL: ЩО НОВОГО?

Застосування АГП II off-label (поза офіційними показаннями, дозволеними регуляторними органами) в різних вікових групах, дозах або в певних популяціях дуже поширене при багатьох алергічних, аутоімунних і дерматологічних захворюваннях. І рупатадин, що є багатонадійною молекулою свого класу, не є винятком: його використання off-label ґрунтується на широкому практичному призначенні цієї сполуки протягом останніх 20 років [5].

Зокрема, клінічні випадки та клінічні випробування підтверджують доцільність призначення

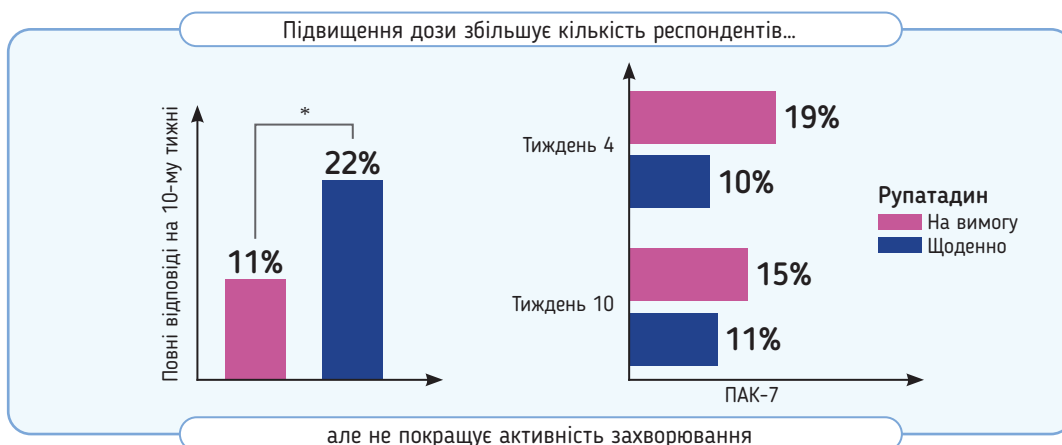


Рис. 2. Відповідь на лікування при підвищенні дози рупатадину й активність захворювання в групах рупатадину на вимогу та щоденно [4]

рупатадину пацієнтам з ринокон'юнктивітом, харчовою алергією, розладами активації тучних клітин, а також як симптоматичного лікування багатьох дерматологічних та/або системних захворювань, за яких хронічний свербіж є основним симптомом (рубцева та нерубцева алопеція, акне, хвороба Дар'є, еозинофільні дерматози, паранеопластичні дерматози, псоріаз, лишай, променевий дерматит тощо) [5].

Нещодавно АГП II було оцінено як потенційні інгібітори SARS-CoV-2 РНК-залежної РНК-полімерази. Незважаючи на те що проти коронавірусу SARS-CoV-2 проводилися масштабні заходи щодо вакцинації, відсутність схваленого Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) противірусного засобу зробила перепрофілювання препаратів важливим підходом для реагування

на надзвичайні ситуації під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

Використовуючи методи молекулярного докінгу (моделювання), науковці дослідили взаємодію між блокаторами рецепторів гістаміну H_1 і РНК-залежною РНК-полімеразою (RdRp) – ключовим ферментом, що бере участь у реплікації вірусу. Результати продемонстрували, що серед усіх проаналізованих АГП II рупатадин, а також біластин, фексофенадин, монтелукаст, зафірлукаст і мізоластин можуть ефективно зв'язуватися та пригнічувати RdRp, потенційно зупиняючи реплікацію вірусу [6].

Безперечно, додаткові, добре сплановані дослідження дадуть змогу краще вивчити різнобічні терапевтичні можливості рупатадину в лікуванні різних категорій пацієнтів.

Література

1. Linton S., et al. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023; 131 (4): 412-420.
2. Hong D., et al. Efficacy of different oral H1 antihistamine treatments on allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2023; 89 (4): 101272. doi: 10.1016/j.bjorl.2023.03.009.
3. Won T.B., et al. Efficacy and safety of rupatadine fumarate in the treatment of perennial allergic rhinitis: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled, bridging study in Koreans. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 2024; 42 (4): 346-353. doi: 10.12932/AP-201220-1019.
4. Weller K., et al. Efficacy and safety of on-demand versus daily rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized trial. *Allergy*. 2024; 79 (1): 93-103. doi: 10.1111/all.15854.
5. Izquierdo I., et al. How to handle off-label prescriptions of rupatadine, a second-generation antihistamine and PAF antagonist: a review. *Drugs Context*. 2024; 13: 2023-9-5. doi: 10.7573/dic.2023-9-5.
6. Hamdan M., et al. In silico evaluation of H1-antihistamine as potential inhibitors of SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase: repurposing study of COVID-19 therapy. *Turk. J. Pharm. Sci*. 2025; 21 (6): 566-576. doi: 10.4274/tips.galenos.2024.49768.