

ПРИЗНАЧЕННЯ РУПАТАДИНУ – АНТИГІСТАМІННОГО ПРЕПАРАТУ II ПОКОЛІННЯ Й АНТАГОНІСТА ТРОМБОЦИТАКТИВУВАЛЬНОГО ФАКТОРА – ПОЗА МЕЖАМИ ІНСТРУКЦІЇ (OFF-LABEL)

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



У цьому матеріалі представлено поточні дані щодо застосування антигістамінного препарату (АГП) II покоління рупатадину в клінічних умовах, зокрема поза межами показань, указаних в інструкції для медичного застосування (off-label), на підставі численних даних щодо призначення цього препарату протягом останніх 20 років.

Рупатадин є високоселективним до H_1 -рецепторів гістаміну та має антагоністичну активність стосовно тромбоцитарного фактора (ТАФ).

● АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ

Профілактика місцевих алергічних реакцій на тлі сублінгвальної імунотерапії

Сублінгвальна імунотерапія в таблетованій формі (СЛІТ-Т) часто застосовується в пацієнтів з алергічними хворобами, але приблизно у 80% випадків виникають місцеві алергічні реакції (МАР) незначної або помірної тяжкості, зокрема біль у горлі, свербіж і набряк у ротовій порожнині, свербіж вух чи язика. Зазвичай ці реакції минають упродовж 30-60 хвилин. Запропоновано проводити премедикацію рупатадином для профілактики МАР. Цікаво, що застосування інших АГП II покоління не змогло запобігти розвитку реакції й пацієнти були змушені припинити СЛІТ-Т. Згодом СЛІТ-Т було відновлено в поєднанні з рупатадином, що дало змогу досягти ремісії МАР або пришвидшити зникнення симптомів. Вважається, що цей ефект опосередкований антагоністичною дією рупатадину щодо ТАФ. Отже, унікальна подвійна дія рупатадину дає можливість застосовувати його для профілактики та послаблення небажаних побічних ефектів СЛІТ-Т.

Покращення толерантності до пероральної імунотерапії при харчових алергіях

Харчові алергії (ХА) уражають понад 8% дітей і дорослих країн Західного світу. Наявність ХА

асоціюється з обмеженнями харчування й погіршує якість життя пацієнтів та їхніх родичів. Для підвищення порогу імунної відповіді на алергенну їжу, опосередкованої імуноглобулінами Е (IgE), застосовується пероральна імунотерапія (ПІТ). Нерідко ПІТ асоціюється зі значущими системними та локальними побічними ефектами, які погіршують прихильність до лікування й перешкоджають досягненню достатніх для сприятливого результату доз алергенів. Показано, що премедикація АГП підвищує безпеку й ефективність ПІТ. Застосування рупатадину off-label у дітей з ХА, яким проводилася імунотерапія, сприяло зменшенню кількості та тяжкості побічних ефектів останньої, а також полегшувало повторне впровадження малих кількостей алергенних продуктів.

Кон'юнктивальні алергії

Алергени, що потрапляють на поверхню ока, здатні запускати алергічні реакції у формі сезонного або цілорічного алергічного кон'юнктивіту. І ранню, і пізню фазу алергічного каскаду кон'юнктивіту опосередковують гістамін і ТАФ. ТАФ також спричиняє накопичення еозинофілів і підвищення проникності судин, набряку та свербіжу ока. Лікування АГП у поєднанні з антагоністами ТАФ здатне покращити контроль запальних симптомів з боку ока. Кілька європейських клінічних досліджень продемонстрували, що рупатадин не лише достовірно зменшує вираженість нежитю, чхання та свербіжу носа, а й протидіє свербіжу очей. Ці дані зумовлюють доцільність застосування рупатадину як першої лінії лікування ринокон'юнктивіту.

Рупафін

Рупатадин, таблетки 10 мг



- ✓ Подвійний ефект (анти-Н₁ + анти-ФАТ)¹
- ✓ Ефект вже за 15 хвилин²
- ✓ Прийом – 1 раз на добу³
- ✓ Без снодійного ефекту, без кардіотоксичності⁴⁻⁹

В АПТЕКАХ
З ТРАВНЯ

Рупафін
рупатадину фумарату 10 мг
Таблетки
10 таблеток
Для перорального застосування.

1. Munoz-Cano R et al. The MASPAF Study. J Invest Allergol Clin Immunol. 2017;27(3):161-168. doi: 10.18176/jiaci.0117. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27758758. 2. Maili 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, № 8. P.796-800. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рупафін (Р.П. № UA/18949/01/01 від 10.09.2021). 4. Donato E et al. No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine. Br J Clin Pharmacol. 2010;69:401-410. 5. 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. 6. Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:S622-627. 7. Bender BG et al. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:770-776. 8. Vuurman 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):289-297. 9. 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.

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Перед призначенням ознайомтесь з повною зареєстрованою інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Рупафін (Р.П. № UA/18949/01/01 від 10.09.2021). Даний матеріал є власністю ТОВ «ЗЕНТІВА УКРАЇНА» та використовується виключно співробітниками ТОВ «ЗЕНТІВА УКРАЇНА».

zENTIVA

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

Алергічний риніт у дітей



Застосування препаратів off-label дуже поширене в педіатричній практиці. Частота призначення препаратів поза межами показань, рекомендованих інструкцією для медичного застосування, варіює від 11 до 37% для амбулатор-

них пацієнтів і сягає 62% для пацієнтів стаціонару. Це зумовлено тим, що доказова база більшості фармакопрепаратів для дітей дошкільного віку є обмеженою, оскільки проведення клінічних досліджень у цій віковій групі пов'язане з низкою методологічних та етичних проблем. У зв'язку з цим на дітей дошкільного віку зазвичай екстраполюють результати досліджень, проведених за участю дорослих та/або підлітків.

Іще однією причиною призначення АГП off-label є те, що низка цих препаратів авторизована в різних країнах для різних вікових діапазонів. Наприклад, левоцетиризин було схвалено Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) 2009 року для застосування в дітей і немовлят віком від 6 місяців, натомість у Європі левоцетиризин дотепер схвалений лише для дітей віком понад 2 роки.

Рупатадин є цінним засобом для лікування алергічного риніту в дітей дошкільного віку, оскільки його доказова база включає дослідження за участю дітей віком понад 2 роки.

● АЛЕРГОДЕРМАТОЛОГІЧНІ ХВОРОБИ

Хронічна спонтанна й індукована кропив'янка

Лікування АГП II покоління має найвищі рівень і клас доказовості для пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою (ХСК), проте схвалені дози забезпечують повне усунення симптомів лише в невеликій кількості пацієнтів і понад 50% осіб не досягають цілковитого контролю хвороби. Дані реальної клінічної практики дають змогу розподілити пацієнтів з ХСК на три групи:

- 1) ті, хто відповідає на схвалені дози АГП;
- 2) ті, хто не відповідає на схвалені дози, проте відповідає на підвищені;
- 3) ті, хто не відповідає на будь-які дози АГП.

У різні періоди хвороби один і той самий пацієнт може належати до різних груп. Для пацієнтів другої групи рекомендовано підвищувати дозу вчетверо від рекомендованої, що виходить за межі інструкцій. Цю стратегію доцільно підтримувати для тих АГП, виробники яких провели клінічні дослідження стосовно ефективності та безпеки підвищених доз.

Ефективність рупатадину в лікуванні помірно тяжкої та тяжкої ХСК було оцінено в кількох

рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях, які встановили, що рупатадин у дозі 10 і 20 мг 1 раз на добу достовірно зменшує вираженість симптомів ХСК та покращує якість життя. Через 4 тижні лікування рупатадином симптоми знижувалися щонайменше на 50% у 65% учасників групи 10 мг і в 73% учасників групи 20 мг; для групи плацебо цей показник становив 44%. Застосування обох доз рупатадину також сприяло зниженню оцінки тижневої активності кропив'янки.

Призначення 20 та 40 мг рупатадину off-label вивчалось в дослідженнях за участю пацієнтів із хронічною індукованою кропив'янкою (ХІК), а саме холодовою кропив'янкою. Було з'ясовано, що обидві ці дози ефективно зменшували вираженість індукованих холодом симптомів і знижували критичний поріг температури, за якої виникають висипи. Інші АГП II покоління не мають доказової бази довгострокового використання при ХІК і обмежуються вивченням застосування протягом 2-4 тижнів, натомість рупатадин у дозі 20 мг вивчався в проспективному дослідженні тривалістю 1 рік, де забезпечував хороший контроль симптомів ХІК у разі безперервного лікування, а не терапії на вимогу.

Ретроспективне когортне спостереження за пацієнтами з ХСК та ХІК в умовах реальної клінічної практики свідчить, що фахівці призначають високі дози рупатадину off-label понад 50% пацієнтів, які отримують цей препарат. У разі одночасного застосування інших засобів (циклоспорину, омалізумабу) високі дози призначаються рідше.

Оскільки кропив'янка опосередкована не лише гістаміном, частина пацієнтів не відповідає на АГП. У патогенезі хронічної кропив'янки ключове значення може мати ТАФ. Показано, що інтрадермальне введення ТАФ спричиняє висипи та почервоніння, не асоційовані з дегрануляцією тучних клітин і вивільненням гістаміну, тому терапевтична стратегія інгібування ТАФ (наприклад, за допомогою рупатадину) або стимуляції ТАФ-ацетилгідролази може бути доцільною для пацієнтів з ХСК, рефрактерною до АГП.

Свербіж унаслідок дерматологічних захворювань

Причиною еритеми та свербіжності, асоційованих з багатьма хворобами, є взаємодія гістаміну з його рецепторами, розташованими на нервових закінченнях чутливих нервів. Показано, що пригнітити свербіж здатні не лише АГП, а й препарати, що інгібують ТАФ. Хоча АГП не схвалені для лікування свербіжності та пруриго, вони часто застосовуються в таких випадках off-label.

У деяких країнах, наприклад у Японії, рупатадин у дозах 10 і 20 мг схвалений для лікування

дерматологічних захворювань, що супроводжуються свербіжем, однак у багатьох країнах Європи це показання не включене до інструкцій і АГП застосовуються для лікування хронічного свербіжу, спричиненого дерматологічними та/або системними хворобами, off-label. До дерматологічних хвороб з вираженим свербіжем належать алопеція, акне, хвороба Дар'є, еозинофільні дерматози, паранеопластичні дерматози, псоріаз, блискучий лишай (lichen nitidus), променевий дерматит, дизестезія шкіри та злоякісні процеси шкіри. На жаль, доказова база щодо більшості з цих патологічних станів представлена лише повідомленнями про клінічні випадки або когортними дослідженнями, що зумовлює потребу в подальшому вивченні цього питання.

Розлади активації тучних клітин

Розлади активації тучних клітин (РАТК) являють собою гетерогенну групу рідкісних хвороб, що характеризуються аномальною проліферацією та накопиченням тучних клітин в одному чи більше органі тіла. Ці клітини вивільняють велику кількість гістаміну й інших медіаторів (ТАФ, лейкотрієнів, простагландинів) у кровотік, провокуючи висип, свербіж і припливи жару. Ця симптоматика різко погіршує якість життя пацієнтів.

Для пришивидшення встановлення діагнозу РАТК часто застосовується пробне лікування off-label АГП II покоління. Ця сама тактика використовується для профілактики або зменшення вираженості наслідків вивільнення медіаторів тучних клітин. Із цією метою АГП призначаються 1 або 2 рази на добу протягом 3-6 місяців з поступовим підвищенням дози. Якщо пацієнт відповідає на таке лікування, це підтверджує діагноз РАТК. На жаль, доказова база стосовно цих патологій майже відсутня.

Фармакологічний профіль рупатадину поєднує переваги потужного АГП й антагоніста ТАФ. Цей препарат продемонстрував *in vitro* унікальну здатність блокувати ефекти секреції тучних клітин. Застосування рупатадину в дозі 20 мг достовірно зменшує вираженість ознаки Дар'є в осіб з РАТК, а також вираженість шкірних реакцій, припливів жару, тахікардії та головного болю порівняно з плацебо. Отже, рупатадину притаманна помірна

ефективність у лікуванні РАТК, однак існує потреба у вивченні інших АГП за цих патологічних станів, а також в оцінюванні високодозового лікування АГП (аналогічно рекомендованому при ХСК).

Шкірна алергія після укусів комарів/москітів

Укус комара нерідко спричиняє неприємні шкірні реакції у вигляді негайної появи висипів за типом кропив'янки та відтермінованої появи папул у дітей і дорослих. Люди, яких певний вид комара кусає



вперше, спочатку не виявляють таких реакцій, однак у разі повторних укусів виникає сенсibiliзація, котра триває роками. У країнах Північної Європи, Канаді та Японії діти й більшість дорослих сенсibiliзовані та реагують на укуси найпоширеніших видів комарів, наприклад роду *Aedes*.

Алергічні реакції, включаючи тяжкі локальні та системні реакції на укуси комарів, мають імунологічну природу й передбачають гіперчутливість, опосередковану IgE, IgG та Т-лімфоцитами, у відповідь на алергени слинної рідини комара. У зв'язку з цим застосування пероральних АГП II покоління off-label у дорослих і дітей зменшує утворення пухирів і асоційований з ним свербіж, що було підтверджено в плацебо-контрольованих дослідженнях. Зокрема, було доведено, що рупатадин у дозі 10 мг ефективно усуває свербіж і кропив'янку, асоційовані з комариними укусами.

ВИСНОВКИ

Цей огляд має на меті покращити обізнаність лікарів із застосуванням АГП II покоління, зокрема рупатадину, поза показаннями, щоби збільшити поінформованість, забезпечити обґрунтування такого лікування, зіставити переваги та ризики для забезпечення найкращих результатів у реальній клінічній практиці. Враховуючи відносно невелику вартість, добрі показники безпеки та високу ефективність АГП II покоління, існує потреба в подальшому вивченні цього питання в якісних клінічних дослідженнях.

Література

Izquierdo I., Casas L., Cabrera S., Fernandez A. How to handle off-label prescriptions of rupatadine, a second-generation antihistamine and PAF antagonist: a review. *Drugs Context*. 2024; 13: 2023-9-5.