

Рупафін

Рупатадин, таблетки 10 мг
Рупатадин пероральний розчин для дітей 1 мг/мл



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

1. Munoz-Cano R et al. The MASPAF Study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(3):161-168. doi: 10.18176/jiaci.0117. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27758758. 2. Maiti 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. Donado 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. 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):289-297. 9. Barbanj 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 про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб, в тому числі характеристика, лікувальні властивості та можлива побічна дія, наведена в інструкції для медичного застосування. Рупафін, розчин оральний, 1 мг/мл (Р.П. UA/20493/01/01, Наказ МОЗ №1056 від 17.06.2024). Рупафін, таблетки 10 мг (Р.П. UA/18949/01/01, Наказ МОЗ №1854 від 08.12.2025). Реклама. Матеріал складено 02/2026.

ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА» 20002 м. Київ, пр-т Броварський, 5-И.
тел. +38 (044) 517-75-00

ZENTIVA

ФАКТОР АКТИВАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ЗА ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ З ПОЛІПОЗОМ НОСА: ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ І МІШЕНЬ ДЛЯ ЦІЛЬОВОЇ ТЕРАПІЇ

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Світлана Опімах

Хронічний риносинусит (ХРС), одне з найпоширеніших запальних захворювань дихальних шляхів у світі, має значний вплив як на якість життя пацієнтів, так і на соціально-економічну сферу, високі прямі (візити до спеціалістів, ліки, операції) та непрямі (втрата продуктивності праці) витрати.

ХРС з носовими поліпами (ХРСЗНП) є особливо складним і тяжким для лікування фенотипом. У дуже високого відсотка пацієнтів ХРСЗНП супроводжується високогетерогенним запаленням 2-го типу за участю вроджених лімфоїдних клітин 2-го типу та Т2-лімфоцитів-хелперів, а також із прозапальною дією інтерлейкінів (ІЛ), як-от ІЛ-4, -5 і -13, що зазвичай призводить до збільшення кількості еозинофілів у тканинах носової порожнини й периферичній крові. Дуже непростим для клініцистів є пов'язаний з астмою та непереносимістю нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) фенотип ХРСЗНП, відомий як НПЗП-індуковане респіраторне захворювання (НПЗП-ІРЗ). У патофізіології НПЗП-ІРЗ відіграють роль гліцерофосфоліпідні медіатори, як-от лейкотрієни, простагландини, тромбокساني та фактор активації тромбоцитів (ФАТ).

ФАТ – це фосфоліпід, який діє як медіатор запалення при хронічній кропив'янці, анафілаксії та запальних захворюваннях дихальних шляхів (риніт і астма). Він синтезується багатьма структурними клітинами та клітинами імунної системи (мастоцитами, еозинофілами, нейтрофілами) й вивільняється шляхом мікровезикул для захисту від швидкої деградації ферментами. ФАТ – це багатогранний ліпідний медіатор з потужним прозапальним ефектом. Його

функції включають активацію та рекрутування еозинофілів, дегрануляцію опасистих клітин, підвищення проникності судин, генерацію вільних радикалів, що спричиняє закладеність носа й утворення носових поліпів. Усі ефекти ФАТ опосередковуються через його специфічний рецептор ФАТ-Р.

При зв'язуванні з рецептором ФАТ активує кінази, фосфоліпази С й А2, а також виробляє простагландини та цитокіни (фактор некрозу пухлин- α , ІЛ-1 α). ФАТ-Р присутні в багатьох запальних, ендотеліальних, епітеліальних клітинах і підслизових залозах, а їх активація пов'язана з вищими концентраціями ФАТ. Концентрація ФАТ у тканинах пов'язана з балансом між синтезом і деградацією/інактивацією. Метаболізм ФАТ регулюється ферментами синтезу, як-от лізо-ФАТ-ацилтрансферази (ЛФАТ), і ферментами деградації – ФАТ-ацетилгідролазами. Лізо-ФАТ є одним з метаболітів, який утворюється внаслідок деацетилювання. Він має кілька ізоформ і може відігравати значну роль у регуляції системи ФАТ/ФАТ-Р.

Дослідження на тваринах і за участю людей доводять, що ФАТ посилює назальні симптоми як у здорових добровольців, так і в пацієнтів з алергічним ринітом. ФАТ збільшує запалення носа, концентрацію еозинофілів і нейтрофілів, а також підвищує реактивність до гістаміну та брадикініну. Активність ФАТ корелює з тканинною еозинофілією, і високі рівні ФАТ було виявлено в пацієнтів з ХРСЗНП. Лізо-ФАТ може знову перетворитися на ФАТ і подовжувати запалення.

Існує дуже мало досліджень щодо присутності ФАТ-Р у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів як у здорових осіб, так і в пацієнтів з ХРСЗНП. Також немає досліджень щодо наявності Лізо-ФАТ і його впливу на поліпи носа в пацієнтів з ХРСЗНП з астмою та без неї.

Метою цього дослідження було оцінити експресію генів, пов'язаних з метаболізмом ФАТ (синтезом і деградацією) та ФАТ-Р за різних типів ХРСЗНП. Також було вивчено концентрацію ізоформ Лізо-ФАТ у поліпах носа пацієнтів з ХРСЗНП з астмою й без неї та НПЗП-ІРЗ порівняно зі слизовою оболонкою носа в здорових осіб.



МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Профілі експресії генів порівнювали між зразками тканини носових пазух пацієнтів з ХРСЗНП і здоровими особами контрольної групи в перехресному обсерваційному транскриптомічному дослідженні. Пацієнтів з ХРСЗНП, які перенесли ендоскопічну операцію на носових пазухах, було відібрано та клінічно класифіковано за шкалою JESREC, яка включає двобічність патології, наявність поліпів носа, ураження ґратчастої кістки та верхньої щелепи на комп'ютерній томографії (КТ), еозинофілію в периферичній крові та тканинах понад 70 клітин на поле великого збільшення при біопсії поліпа носа. Пацієнтів розподілили на групи: еозинофільний ХРС, нееозинофільний ХРС, НПЗП-ІРЗ. Контрольну групу становили пацієнти

без ХРС, але з утрученням щодо анатомічних аномалій носа, котрим було проведено біопсію слизової оболонки (очевидно здорової) гачкуватого відростка. Пацієнтів, які отримували системні або назальні стероїди (протягом 4 тижнів до біопсії), було вилучено, як і тих, хто страждав на циліарну дискінезію або грибоквий/алергічний ХРС. Транскриптомний аналіз було проведено за допомогою масивного РНК-баркодування та секвенування (BRB-seq), що є високопродуктивним і економічно ефективним методом РНК-секвенування для одночасного аналізу профілю експресії тисяч генів із тканинного зразка. Для отримання рівня експресії кожного гена було проведено біоінформаційний аналіз. Аналіз головних компонентів, а також ієрархічний кластерний аналіз надали підґрунтя для перекласифікації пацієнтів відповідно до їхнього загального профілю експресії генів. Диференційну експресію генів і метаболічні шляхи аналізували за допомогою спеціального програмного забезпечення для взаємодії цитокінів – цитокіновий рецептор на підставі бази даних Кіотської енциклопедії генів і геномів. Особо було проаналізовано пов'язану з метаболізмом ФАТ (синтезом і деградацією ФАТ, а також генами ФАТ-Р) експресію генів.

Концентрацію ізоформ Лізо-ФАТ визначали в пацієнтів та учасників контрольної групи, в яких брали зразки тканини слизової оболонки носа чи поліпа носа. До контрольної групи були залучені пацієнти, які перенесли операцію з приводу дисморфії перегородки носа чи гіпертрофії носових раковин. Пацієнти з ХРСЗНП були розподілені на три підгрупи з огляду на супутні захворювання (ХРСЗНП без або з астмою чи астмою та НПЗП-ІРЗ). Діагноз ХРСЗНП встановлювався відповідно до критеріїв Європейського консенсусу щодо ХРС (ЕРОС 2020). Пацієнтам з астмою або астмою з НПЗП-ІРЗ діагноз установлював алерголог на підставі симптомів і додаткових тестів (спірометрія та провокаційна проба). Особи, які отримували системні стероїди, Н-антигістамінні препарати, антилейкотрієни, біологічне лікування за 4 тижні або мали інфекцію дихальних шляхів за 2 тижні до ендоскопічної операції на пазухах, були вилучені.

ФАТ-Р аналізували за допомогою імуногістохімії, вестерн-блотингу, імунофлуоресценції та кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Концентрації ізоформи Лізо-ФАТ визначали за допомогою комбінації рідинної хроматографії та мас-спектрометрії.



РЕЗУЛЬТАТИ

Для оцінювання експресії генів було залучено 9 пацієнтів з еозинофільним ХРС, а також 8 пацієнтів з нееозинофільним ХРС і 3 пацієнти з НПЗП-ІРЗ. Крім того, було залучено 6 пацієнтів контрольної групи. Аналіз головних компонентів показав різну сегрегацію

для всіх 6 здорових осіб порівняно з групою пацієнтів із запаленням носових синусів, але сегрегації між пацієнтами з різними фенотипами ХРС не виявлено. Ієрархічний аналіз усіх пацієнтів з ХРСЗНП розподілив їх на два окремі молекулярні кластери: кластер 1 і кластер 2, без виявлених відмінностей у демографічних або клінічних характеристиках, як-от наявність астми, периферичної чи тканинної еозинофілії, фракційної концентрації видихуваного оксиду азоту, розміру носових поліпів або ураження на КТ, хоча зі значними відмінностями в аналізі диференційної експресії генів. Аналіз метаболічних шляхів показав, що кластер 2 характеризувався тяжчим запаленням 2-го типу зі значною надмірною експресією ключових цитокінів і хемокінів, як-от CCL26 та IL-4-подібних цитокінів. Кластер 1, однак, характеризувався низьким або помірним рівнем запалення 2-го типу. Кластер 2 показав значну надмірну експресію генів ключових ферментів синтезу ФАТ (ЛФАТ1 і ЛФАТ2) порівняно з кластером 1. Порівняно з контрольною групою цей кластер демонстрував підвищену регуляцію генів ЛФАТ2 та ФАТ-Р, а також знижену регуляцію ФАТ-ацетилгідролази-2, одного з двох основних ферментів деградації ФАТ. Кластер 1 демонстрував лише підвищену регуляцію експресії гена ФАТ-Р і знижену регуляцію ЛФАТ2 порівняно з контролем. Ці результати свідчать, що група з тяжчим запаленням 2-го типу (кластер 2) має генетичний профіль, який призводить до високого синтезу та локального накопичення ФАТ.

Концентрацію ізоформ Лізо-ФАТ у поліпах носа вивчали у 18 пацієнтів (12 чоловіків і 6 жінок): 6 пацієнтів з ХРСЗНП без астми, 6 пацієнтів з ХРСЗНП з астмою та 6 пацієнтів з ХРСЗНП з астмою та НПЗП-ІРЗ. Контрольну групу становили 8 здорових осіб (6 чоловіків і 2 жінки), 4 з яких мали позитивний результат внутрішньошкірних тестів на алергію.

Білок ФАТ-Р експресувався подібним чином в епітеліальних клітинах і підслизових залозах слизової оболонки та поліпів носа, без відмінностей між групами з погляду як імуногістохімії, імунофлуоресценції, так і вестерн-блотингу. Порівняно зі слизовою оболонкою експресія мРНК ФАТ-Р була вищою в усіх фенотипах поліпів ($p < 0,05$), тоді як концентрації всіх ізоформ Лізо-ФАТ були вищими в зразках поліпів пацієнтів з астмою ($p < 0,05$). Концентрації Лізо-ФАТ С16 і С18 були вищими в зразках поліпів пацієнтів з астмою, ніж у зразках поліпів пацієнтів без астми.

Дослідження доводить, що як мРНК, так і білок ФАТ-Р були виявлені в тканинах слизової оболонки та назальних поліпів. Тканини поліпів показали підвищену регуляцію експресії мРНК ФАТ-Р, а також ізоформ Лізо-ФАТ порівняно зі слизовою оболонкою

в здорових осіб, що свідчить про патофізіологічну роль системи ФАТ/ФАТ-Р у патогенезі ХРСЗНП, відкриваючи можливість розроблення анти-ФАТ-препаратів для лікування пацієнтів із цим захворюванням.



ПІДСУМКОВИЙ КОМЕНТАР

ХРСЗНП – поширене захворювання, що чинить значний вплив на індивідуальне та колективне здоров'я із соціального й медичного погляду, має багатофакторний етіопатогенез і багато невивчених аспектів, а також незадоволені потреби пацієнтів. Завдяки відкриттям у молекулярній біології за останні 40 років було досягнуто величезних проривів у знаннях про його патогенез, що сприяло дослідженню та впровадженню нових, більш специфічних, ефективних і безпечних форм лікування цього й інших хронічних запальних захворювань дихальних шляхів.

Однак є мало робіт про патофізіологічну роль комплексної системи ФАТ/ФАТ-Р та її потенціал для лікування при хронічних запальних захворюваннях дихальних шляхів порівняно з іншими системами, залученими до запалення, котрі набагато більше вивчені.

Дані дослідження з надійною методологією щодо співвіднесення ролі ФАТ з патофізіологією ХРСЗНП є актуальною новою інформацією. Основний висновок полягає в тому, що не клінічний фенотип, а тяжкість/інтенсивність запалення 2-го типу пов'язана з ендотипом ХРСЗНП з високою активністю метаболічного шляху ФАТ. Утім, обмеженнями дослідження є невеликий розмір вибірки та залучення пацієнтів з японської когорти, що лімітує узагальнення результатів на інші популяції. Також аналіз був обмежений експресією генів (мРНК) без підтвердження рівнів білка чи активності ферментів, адже експресія генів не завжди призводить до більшої кількості функціонального білка.

Незважаючи на обмеження, робота надає значну нову інформацію. Слід рухатися до класифікації ХРС на підставі молекулярних ендотипів. Шлях ФАТ як потенційного медіатора в підгрупі пацієнтів з тяжчим запаленням 2-го типу є корисним як потенційний біомаркер тяжкості та як терапевтична мішень.

Раніше було отримано наукові докази високого рівня щодо ролі ФАТ у патогенезі риніту та кропив'янки. Ці дослідження пов'язані з розробленням безпечного потужного антигістамінного препарату з подвійним анти- H_1 - і анти-ФАТ-ефектом – рупатадину, таким чином ставши джерелом для вивчення значення цього медіатора в патогенезі багатьох станів. Роль ФАТ тісно пов'язана із запаленням 2-го типу, присутнім у високого відсотка пацієнтів з тяжким ХРСЗНП.

Література

Comments: Alfonso del Cuvillo Bernal regarding articles:

Ishino T., Oda T., Kawasumi T., et al. Severe type 2 inflammation leads to high platelet-activating-factor-associated pathology in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – a hierarchical cluster analysis using bulk RNA barcoding and sequencing. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (4): 2113. doi: 10.3390/ijms25042113.

Roca-Ferrer J., Pérez-González M., Alobid I., et al. Upregulation of platelet-activating factor receptor expression and lyso-platelet-activating factor isoforms in human nasal polyp tissues. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 7357. doi: 10.3390/jcm12237357.