

Alerginio rinito ir lėtinės dilgėlinės gydymas rupatadinu

Jolanta Kudzytė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: alerginis rinitas, antihistamininiai vaistai, lėtinė dilgėlinė, histamino 1 (H₁) receptorių antagonistas, trombocitus aktyvinančio faktoriaus (angl. *platelet activating factor, PAF*) receptorių antagonistas, rupatadinas.

Santrauka. Rupatadinas – naujas antihistamininis vaistas, pasižymintis išskirtiniu dvejopu poveikiu: blokuoja H₁ ir PAF receptorius. Jis yra plataus antialerginio uždegimą slopinančio poveikio, mažina įvairių mediatorių išsiskyrimą tiek ankstyvoje, tiek ir vėlyvoje alerginio uždegimo fazėje, todėl gali veiksmingiau kontroliuoti alerginio rinito ir lėtinės dilgėlinės simptomus.

Didėjantis alerginių ligų paplitimas verčia mokslininkus ieškoti efektyvesnių, ne tik antihistamininį, bet ir uždegimą slopinantį poveikį darančių, nepageidaujamo poveikio nesukeliančių, tinkamų vartoti ilgą laiką vaistų. Kodėl alerginių ligų daugėja – iki šiol dar diskutuojama, pateikiama įvairių teorijų: *higienos*, kuri teigia, jog mažesnis alergenų kiekis vaikystėje, sąlygoja didesnę įsijautrinimą suaugus; *užterštumo*, nagrinėjanti oro užterštumo pokyčius, naujų alergenų atsiradimą; *genų rinkinio*, teigianti, jog daugėja žmonių, kurių organizmas gamina daugiau IgE, todėl plinta ir alerginės ligos.

Alerginės ligos gydomos įvairiais antialerginiais vaistais, bet alerginiam rinitui ir lėtinei dilgėlinei gydyti pirmaeiliai vaistai yra antihistamininiai.

ALERGINIS UŽDEGIMO ATSAKAS

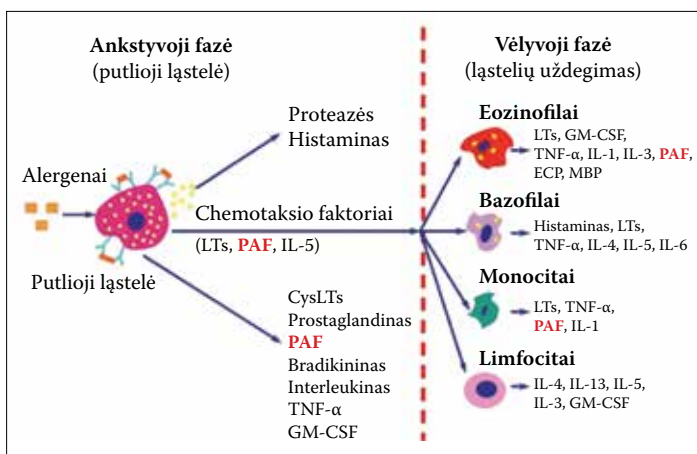
Kliniškai alerginis atsakas susideda iš dviejų fazių: ankstyvosios ir vėlyvosios (1 pav.). Ankstyvoji fazė prasideda per keletą minučių, organizmui pakartotinai susidūrus su alergenu. Tuo metu vyksta putliųjų ląstelių degranuliacija, išsiskiria aktyvūs mediatoriai: histaminas, proteazės, cisteinil-leukotrienai (LT), citokinai, t. y. įvairūs interleukinai (IL-4, 5, 6), bradikininas, alfa tumor nekrozės faktorius (TNF-α), chemotaksio faktoriai, trombocitus aktyvinantis faktorius (angl. *platelet activating factor, PAF*) ir granuliocitų, makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius (GM-CSF). Alerginiu rinitu sergantiems pacientams tada prasideda čiaudulys, nosies niežulys, rinorėja.

Vėlyvoji fazė prasideda po 2–4 val., suaktyvėjusios uždegimo ląstelės toliau išskiria mediatorius, sukeliančius vietinę edemą, audinių pažeidimą ir skatinančius toliau tęstis uždegimo procesą. Kliniškai tai pasireiškia nosies gleivinės paburkimu (obstrukcija).

Taigi, histamino, kaip pagrindinio mediatoriaus alerginio rinito ir dilgėlinės patofiziologijoje, vaidmuo yra neginčijamas. Tačiau akivaizdu, kad histaminas nėra vienintelis uždegimo mediatorius. Vaistai, kurie blokuotų ne tik histamino receptorius, bet ir kitus uždegimo mediatorius, būtų daug efektyvesni alerginėms ligoms gydyti.

ANTIISTAMININIS POVEIKIS

Rupatadino afinitetas histamino H₁ receptoriams yra didelis. Tyrimų su gyvūnais duomenimis, jis labai selektyviai jungiasi su periferiniais H₁ receptoriais plaučiuose (70 proc.), o su receptoriais smegenyse < 10 proc.



1 pav. Alerginio uždegimo kaskados schema

1 lentelė. Įvairių antihistamininių vaistų koncentracija, 50 proc. nuslopinanti histamino sukeltus jūrų kiaulytės žarnų susitraukimus

Antihistamininiai vaistai	IC50 nM (95 proc. CL)	Santykinis stiprumas*
Rupatadinas	3,8 (3,1–4,6)	1
Chlorfeniraminas	6,1 (4,6–8,0)	1,6
Ketotifenas	21 (12–38)	5,5
Cetirizinas	90 (58–140)	23,7
Klemastinas	231 (136–391)	60,8
Hidroksizinas	276 (199–382)	72,6
Loratadinas	286 (170–480)	75,3
Difenhidraminas	321 (212–485)	84,5
Terfenadinas	362 (258–508)	95,3

*Koncentracija, reikalinga, kad pasireikštų poveikis, tapatus rupatadino.

Panašūs duomenys nustatyti tiriant loratadiną, o hidroksizino jie skiriasi (30 proc. plaučių ir 50 proc. smegenų receptorių) [1].

Rupatadino antihistamininio poveikio palyginimas su kitais antihistamininiais vaistais slopinant jūrų kiaulyčių žarnyno susitraukimus, sukeltus histamino, pateikiamas 1 lentelėje. Paaiškėjo, kad rupatadinas 24 kartus stipresnis antagonistas nei cetirizinas, 75 kartus – nei loratadinas ir 95 kartus – nei terfenadinas. Tiriant odos uždegimą šunims, rupatadino mažiausia dozė (0,1 mg/kg) pūkslę slopino ilgiau ir stipriau nei loratadino didžiausia dozė (10 mg/kg) – atitinkamai 84 proc. ir 64 proc. [2]

Izquierdo su bendradarbiais, ištyrę pūkslių slopinimą žmonėms, nustatė tiesioginę priklausomybę tarp rupatadino dozės dydžio ir pūkslių slopinimo stiprumo (atitinkamai 69 proc., 82 proc., 93 proc. suvartojus 10 mg, 20 mg, 40 mg) [3].

ANTAGONISTINIS POVEIKIS PAF

Trombocitus aktyvinantis faktorius yra endogeninis fosfolipidinis uždegimo mediatorius, kurį išskiria uždegimo ląstelės: alveoliniai makrofagai, eozinofilai, putliosios ląstelės, bazofilai, trombocitai ir neutrofilai. PAF susijęs su kraujagyslių pralaidumo padidėjimu, bronchospazmu, kvėpavimo takų hiperreaktyvumu alerginio rinito ir astmos patofiziologijoje. PAF randama ir uždegimo apimtose odos vietose sergant dilgėline bei žvyneline.

Tyrimai su gyvūnais rodo, kad rupatadinas 30 kartų stipriau slopino PAF sukeltą bronchospazmą jūrų kiaulytėms ir 10 kartų stipriau PAF sukeltą hipotenziją žiurkėms nei loratadinas [4].

Ištyrus sveikus savanorius nustatyta, kad pūkslės slopinimo stiprumas priklauso nuo rupatadino dozės: atitinkamai 10 mg – 41 proc., 20 mg – 42 proc., 40 mg – 68 proc., 80 mg – 91 proc.

KITAS UŽDEGIMĄ SLOPINANTIS POVEIKIS

Tyrimų su gyvūnais ir žmonėmis duomenimis, rupatadiniui būdingas ir kitoks antialerginis poveikis: slo-

pina putliųjų ląstelių degranuliaciją, sukeltą imuninių ir neimuninių veiksmų, mažina LTC₄, eozinofilų ir neutrofilų chemotaksio, citokinų (IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF ir TNF-α), neutrofilų adhezijos molekulių (CD 18 ir CD 11b) išsiskyrimą.

KLINIKINIS EFEKTYVUMAS

Rupatadinas skirtas 12–65 m. amžiaus pacientams, sergantiems alerginiu rinitu ir lėtine dilgėline, gydyti. Tirtos vieną kartą per parą vartojamos 2,5–20 mg dozės. Gydant 10 mg rupatadino vieną kartą per parą 45 ligonius, sergančius alerginiu rinitu, nustatyta, jog vaistas efektyviai pašalina nosies ir akių simptomus, buvo gerai toleruojamas. Pastebėta, kad poveikis pasireiškia labai greitai (po 15 min.) ir statiškai reikšmingai sumažina visus nosies simptomus, palyginti su placebo [5]. Rupatadinas buvo toks pat efektyvus kaip ir kiti antihistamininiai vaistai – cetirizinas, ebastinas ar loratadinas – mažinant akių ir nosies simptomus, nuolatiniu alerginiu rinitu sergantiems asmenims. Greitą rupatadino poveikį lemia jo farmakokinetinės savybės. Jis yra labai greitai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija plazmoje susidaro greičiau nei per vieną valandą. 6 savaites gydant rupatadino 10 mg ir 20 mg dozėmis lėtine idiopatine dilgėline sergančius pacientus, nustatytas nuo dozės priklausomas niežulio sumažėjimas (atitinkamai 57 proc. ir 63 proc., palyginti su 44 proc. placebo grupėje). Palankus poveikis reiškėsi nuo pirmos iki šeštos gydymo savaitės [6].

Taigi, gydant alerginiu rinitu bei lėtine dilgėline sergančius paauglius ir suaugusiuosius, vieną kartą per parą vartojamas rupatadinas buvo veiksmingas ir gerai toleruojamas, efektyvumu pranoko placebo ir prilygo loratadinui, cetirizinui, desloratadinui bei ebastinui.

ILGALAIKIS KLINIKINIS EFEKTAS

Ilgai gydant antihistamininiais vaistais svarbu, ar patogiu juos vartoti, ar jie saugūs, kokios yra kontraindikacijos juos vartoti, ar jie efektyvūs, ar pagerina gyvenimo kokybę.

Patogumas vartoti

Rupatadinas vartojamas kartą per parą, maksimali koncentracija plazmoje susidaro labai greitai. Vaistą galima vartoti bet kuriuo laiku, nuo maisto jo vartojimas nepriklauso. Vis dėlto, kadangi rupatadinas metabolizuojamas per citochromo P450 izoenzimą 3A4 (CYP3A4), gali sąveikauti su vaistais ir maistu, metabolizuojamais tuo pačiu keliu (t. y. ketokonazoliu, eritromicinu, greipfrutų sultimis). Pavyzdžiui, 200 mg ketokonazolio slopino 20 mg rupatadino metabolizmą ir 10 kartų padidino sisteminį rupatadino poveikį bei sumažino rupatadino metabolitų poveikį [7, 8, 9]. 500 mg eritromicino – 2–3 kartus didino rupatadino sisteminį poveikį, tiek pat metabolizmą veikė ir greipfrutų sultys [7, 8, 9].

10 mg rupatadino dozė, klinikinių tyrimų duomenimis, kliniškai reikšmingai su azitromicinu, fluoksetinu ir lorazepamu nesąveikauja.

Rupatadinas organizme yra beveik visiškai metabolizuojamas, susidarę aktyvūs metabolitai (desloratadinas ir kt.) sustiprina ir prailgina antihistamininį poveikį, todėl vaistą patogiau vartoti – vieną kartą per parą.

Nepageidaujamas poveikis

Dažniausiai minimi nepageidaujami reiškiniai vartojant rupatadiną yra šie: mieguistumas (9,5 proc., palyginti su 3,4 proc. placebo grupėje), galvos skausmas (6,8 proc. ir 5,6 proc.) ir nuovargis (3,2 proc. ir 2,0 proc.). Rupatadino saugumas įvertintas gydant juo 120 nuolatinių alerginių rinitu sergančių pacientų vienerius metus. Paaiškėjo, kad vartojant rupatadiną ilgą laiką nepageidaujamų reiškinų ilgainiui mažėjo [10, 11, 12] (2 lentelė). Jokių elektrokardiogramos, laboratorinių tyrimų pokyčių taip pat nenustatyta.

Kardiotoksinis poveikis, t. y. Q-T intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje, aritmijos, buvo tie nepageidaujami simptomai, dėl kurių nutrauktas astemizolio ir terfenadino vartojimas. Šiuos simptomus sukelia K kanalų blokavimas širdyje ir repoliarizacijos sutrikimai. Ištyrus nuo 2,5 mg iki 80 mg rupatadino 2–4 savaites vartojusių pacientų 6 450 elektrokardiogramų jokių pokyčių jose nerasta [13].

Dar vienas nepageidaujamas reiškinys – centrinės nervų sistemos slopinimas, bloginantis gyvenimo kokybę, trukdantis vairuoti ar dirbti atidos reikalingą darbą. Tyrimai rodo, kad 10 ir 20 mg rupatadino dozės žmonių psichomotorinio aktyvumo neveikia, bet 40 mg ir 80 mg – sukelia lengvą ar vidutinį mieguistumą, panašų į tą, kurį sukelia 25 mg hidroksizino [14]. 10 mg rupatadino dozė, vartojama kartu su alkoholiu, nesutrikdė pažinimo funkcijų ir psichomotorikos labiau nei vienas alkoholis, tačiau 20 mg rupatadino dozė, vartojama kartu su alkoholiu, slopino labiau: poveikis buvo panašus į sukeliama su alkoholiu vartojamo 10 mg cetirizino ar 25 mg hidroksizino [15].

APIBENDRINIMAS

Rupatadinas yra naujas antros kartos antihistamininis vaistas, kuriam būdingas galingas selektyvus antagonistinis poveikis tiek periferiniams H1 receptoriams, tiek ir PAF receptoriams. Būtent šie receptoriai ir yra labai svarbūs sergant alerginiu rinitu ir lėtine dilgėline, dažniausiomis alerginėmis ligomis. Histaminas ir PAF prisijungia prie epitelio ir kraujagyslių ląstelių membranos receptorių, nervų galūnelių, kai kurių uždegimo ląstelių ir taip didina kraujagyslių pralaidumą, vazodilataciją, chemotaksį ir bronchų spazmą. Blokuodamas H1 histamino ir PAF receptorius, rupatadinas slopina šiuos simptomus žmogaus nosies gleivinėje bei kituose

2 lentelė. Ilgalaikio (6 mėn. ir 12 mėn.) gydymo rupatadinu (10 mg vieną kartą per parą) saugumas gydant pacientus, sergančius lengvu/vidutinio sunkumo alerginiu rinitu

Nepageidaujamos reakcijos	Gydymo trukmė	
	6 mėn. (n = 324)	12 mėn. (n = 120)
Pacientai, kuriems buvo daugiau nei viena nepageidaujama reakcija	74 proc.	66 proc.
Pacientai, kuriems buvo su vaistu susijusių nepageidaujamų reakcijų	20,4 proc.	10,8 proc.
Mieguistumas	7,7 proc.	5,8 proc.
Galvos skausmas	6,5 proc.	0,8 proc.
Burnos sausumas	2,2 proc.	0,8 proc.

organuose taikiniuose, kaip antai odoje, ir mažina alerginių reakcijų simptomus: čiaudulį, niežulį, rinorėją, nosies užgulimą, pūkšles ir išbėrimus bei kitus uždegimo požymius. Rupatadinas blokuoja ir kai kurių uždegimo mediatorių išsiskyrimą, slopindamas putliųjų ląstelių degranuliaciją, mažindamas citokinų, įskaitant ir TNF, išsiskyrimą iš putliųjų ląstelių ir monocitų.

Taigi, plataus antialerginio uždegimą slopinančio poveikio vaistas rupatadinas mažina įvairių mediatorių išsiskyrimą tiek ankstyvoje, tiek ir vėlyvoje alerginio uždegimo fazėje, todėl gali veiksmingiau kontroliuoti alerginio rinito ir lėtinės dilgėlinės simptomus.

RUPATADINE IN ALLERGIC RHINITIS AND CHRONIC URTICARIA

JOLANTA KUDZYTĖ

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: allergic rhinitis; antiallergic antihistamines; chronic urticaria; H1-receptor antagonists; PAF-receptor antagonists; rupatadine.

Summary. Histamine is the primary mediator involved in the pathophysiology of allergic rhinitis and chronic urticaria, and this explains the prominent role that histamine H1-receptor antagonists have in the treatment of these disorders. However, histamine is clearly not the only mediator involved in the inflammatory cascade. Drugs which can inhibit a broader range of inflammatory processes may prove to be more effective in providing symptomatic relief in both allergic rhinitis and chronic urticaria. Rupatadine, a newer dual inhibitor of histamine H1- and PAF-receptors, includes anti-inflammatory effects in addition to a powerful inhibition of H1- and PAF-receptors. It has a fast onset of action, producing rapid symptomatic relief and has an extended duration of clinical activity which allows once-daily administration. Rupatadine is effective as drugs such as loratadine, cetirizine, desloratadine and ebastine in reducing allergic symptoms in adult allergic rhinitis has no adverse cardiovascular effects, nor negative significant effects on cognition, psychomotor performance and improves the overall well-being of allergic rhinitis or CIU patients.

LITERATŪRA

- Giral M, Balsa D, Ferrando R, Merlos M, Garcia-Rafanell J, Forn J. CNS activity profile of rupatadine fumarate, a new dual receptor antagonist of platelet-activating factor (PAF) and histamine. *Allergy* 1998;53(Suppl.):131.
- Queralt M, Brazis P, Merlos M, Puigdemont A. Inhibitory effects of rupatadine on mast cell histamine release and skin wheal development induced by *Ascaris suum* in hypersensitive dogs. *Drug Dev Res* 1998;44:49–55.
- Izquierdo I, Nieto C, Ramis J, Cooper M, Dewland P, Forn J. Pharmacokinetics and dose linearity of rupatadine fumarate in healthy volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997;19(Suppl. A):189–203.
- Merlos M, Giral M, Balsa D, Ferrando R, Queralt M, Puigdemont A et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:114–121.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 16) redakcijoje.