Κλινικές μελέτες θεραπευτικής αποτελεσματικότητας της ρουπαταδίνης στην εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα

Υπό της ομάδας μελέτης των αντιαλλεργικών φαρμάκων της Ελληνικής Εταιρείας ΩΡΛ, Αλλεργίας, Ανοσολογίας και Ρογχοπαθειών:
Αγγελιδάκης Γεώργιος, Ακμπαράουι Χαλέντ, Βέργος Γεώργιος, Γκέλης Δημήτριος, Γκόλας Ευάγγελος, Δασκαλάκης Δημήτριος, Κύρου Πασχάλης, Κωνσταντογιάννης Βασίλειος, Λυτρίδης Κωνσταντίνος, Μαρκάκη Αικατερίνη, Ξυλάκης Μιχαήλ, Παπαδρόσος Ηλίας, Παπανίκος Ιωάννης, Σωτηρόπουλος Γεώργιος, Τσαφούλιας Θεόδωρος, Χατζόγλου Αριστείδης, Χρυσάφης Παρασκευάς.

Η ρουπαταδίνη (Rupafin®) είναι ένα δεύτερης γενιάς αντιισταμινικό με επιπρόσθετο μηχανισμό δράσης εκτός από την αντιισταμινική. Η ρουπαταδίνη αναστέλλει τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)[1], που είναι υπεύθυνος για τα όψιμα αποτελέσματα της φλεγμονώδους αλλεργικής διεργασίας, όπως η αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών[2], η αυξημένη ρωσινοφιλική χημειοταξία[3] και ο βρογχόσπασμος[4]. Ο PAF έχει διαπιστωθεί ότι είναι περίπου 1000 φορές πιο ισχυρός μεσολαβητής από την ισταμίνη στη αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας[2], συμβάλλοντας στην πρόκληση εξαγγείωσης και την εμφάνιση ρινικής καταρροής και ρινικής συμφόρησης[5,6,7,8].

Επιπλέον, είναι αποδεδειγμένο ότι ο PAF και η ισταμίνη αλληλοσυμπληρώνουν τη δράση τους με αμοιβαία διέγερση. Η ρουπαταδίνη (Rupafin®) δρα άμεσα στους Η1 και τους PAF υποδοχείς, εμφανίζοντας άμεση έναρξη δράσης σε 15 λεπτά[9]. Τα επωφελή αποτελέσματα της ρουπαταδίνης στην αλλεργική νόσο βασίζονται σε τρεις φαρμακολογικές δραστηριότητες:

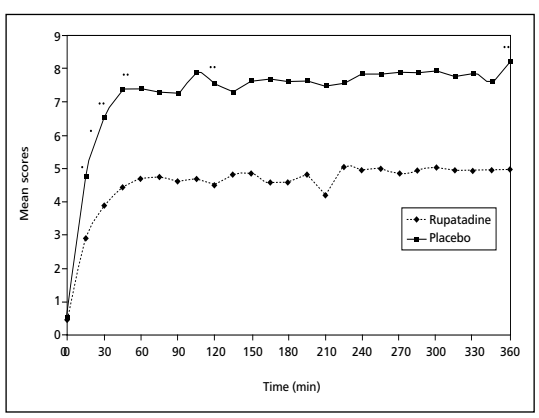
1. Αντιισταμινική δράση.
2. Ανταγωνιστική δράση προς τον ενεργοποιητικό παράγοντα των αιμοπεταλίων (PAF: Platelet - Activating Factor).
3. Αντιφλεγμονώδη και αντιαλλεργική δραστηριότητα[10].

Βάσει αυτών των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών η ρουπαταδίνη μπο-

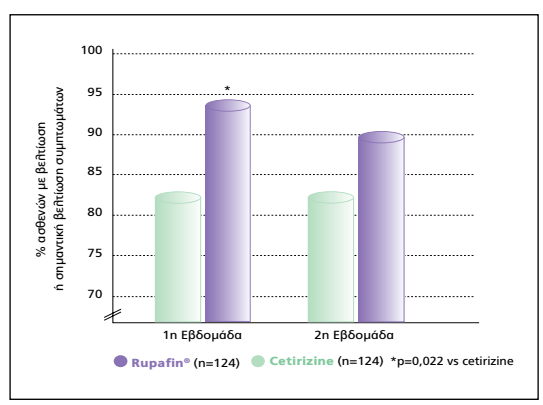
Σχεδιασμός μελέτης	Δόση Ρουπαταδίνης και συγκριτικής θεραπείας	Διάρκεια θεραπείας	Αριθμός ασθενών τυχαιοποιημένων/θεραπευθέντων	Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (DTSSm)
R, DB, PC	10mg 20mg	2 εβδομάδες	178/174	RU 10 vs PL* RU 20 vs PL*
R, DB, PC	2.5mg 5mg 10mg 20mg	2 εβδομάδες	395/392	RU 2.5 vs PL‡ RU 5 vs PL‡ RU 10 vs PL* RU 20 vs PL§
R, DB, PC	10mg EBA (10mg)	2 εβδομάδες	250/243	RU 10 vs PL‡ EBA vs PL ns
R, DB	10mg 20mg CTZ (10mg)	2 εβδομάδες	373/362	RU 10 vs CTZ ns RU 20 vs CTZ ns
R, DB	10mg 20mg LOR (10mg)	2 εβδομάδες	339/339	RU 10 vs LOR ns RU 20 vs LOR* ns
R, DB	10mg 20mg LOR (10mg)	2 εβδομάδες	332/331	RU 10 vs LOR ns RU 20 vs LOR ns
R, DB, PC	10mg DES (5mg)	4 εβδομάδες	379/359	RU 10 vs PL‡ DES vs PL‡

CTZ=Σετιριζίνη, DB=Διπλή τυφλή, DES=Δεσλοραταδίνη, DTSSm=(μέση) ημερήσια επίδοση συμπτωμάτων [Daily total symptom score (mean)], EB= Εμπαστίνη, LOR=Λοραταδίνη, ns=non significant, μη σημαντική, PC=Placebo controlled, PL=Placebo
R=randomized, τυχαιοποιημένη, RU= Ρουπαταδίνη, *p≤0.05, ‡p≤0.01, §p≤0.001

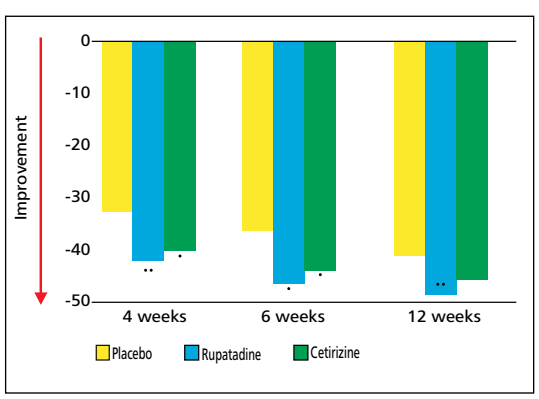
Εικόνα 1. *Συνοπτική παρουσίαση της αποτελεσματικότητας της ρουπαταδίνης σε ενηλίκους και εφήβους (ηλικίας > των 12 ετών) με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα.*



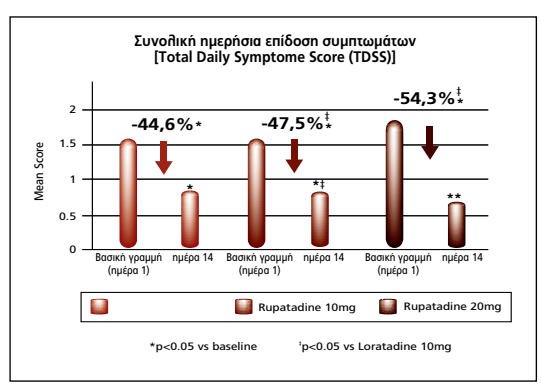
Εικόνα 2. *Επιδράσεις της ρουπαταδίνης και placebo σε συμπτώματα επαγόμενα από αλλεργιογόνο σε ασθενείς εκτεθειμένους σε αεροαλλεργιογόνα στο Vienna Challenge Chamber[9] (Effects of rupatadine vs. placebo on allergen - induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber).*



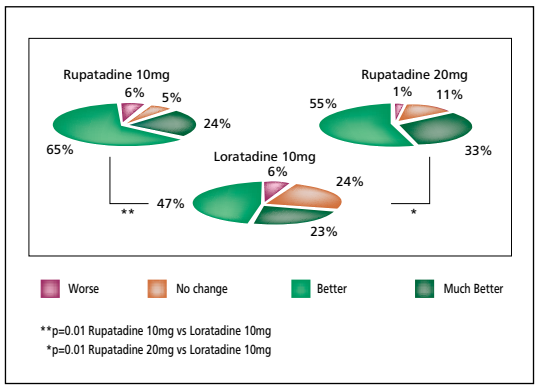
Εικόνα 3. *Συγκριτικά αποτελέσματα 10 mg ρουπαταδίνης και 10 mg σετιριζίνης[13] (Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomized, double - blind parallel study).*



Εικόνα 4. *Συγκριτικά αποτελέσματα 10 mg ρουπαταδίνης και 10 mg σετιριζίνης στη θεραπεία της εμμένουσας αλλεργικής ρινίτιδας[14] (A 12- week placebo - controlled study of rupatadine 10 mg once daily comparative with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis).*



Εικόνα 5. *Συγκριτικά αποτελέσματα 10 mg και 20 mg ρουπαταδίνης και 10 mg λοραταδίνης[15].*



Εικόνα 6. *Συγκριτικά αποτελέσματα 10 mg και 20 mg ρουπαταδίνης και 10 mg λοραταδίνης στην εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα[16].*

ρεί να ταξινομηθεί ως ένα νέο, δεύτερης γενιάς μη κατασταλτικό αντιισταμινικό[11]. Κατά την πρώιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης, η ρουπαταδίνη δρα μέσω της αντιισταμινικής και αντιPAF δράσης της αναστέλλοντας την εμφάνιση συμπτωμάτων όπως είναι οι πταρμοί, η ρινόρροια, ο ρινικός και οφθαλμικός κνησμός, ενώ η όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης αναχαιτίζεται από τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που διαθέτει, αντιμετωπίζοντας έτσι το επικρατέστερο σύμπτωμά της που είναι η ρινική συμφόρηση. Η ρουπαταδίνη αναστέλλει τη συσσώρευση των ηωσινοφίλων και την ουδετεροφιλική χημειοταξία μέσω της PAF - ανταγωνιστικής δράσης της και της επιπρόσθετης αντιφλεγμονώδους ιδιότητάς της. Η ρουπαταδίνη ενδείκνυται για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της εποχιακής ή της χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας, με εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας, κλινικά επιβεβαιωμένο σε μακροχρόνια χορήγηση ενός έτους, σε πολυκεντρική μελέτη σχεδιασμένη σύμφωνα με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της EMEA[12], από την οποία διαπιστώθηκε ότι οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: ξηροστομία (0,83%), πονοκέφαλος (0,83%) και καταστολή (5,8%). Η δόση της ρουπαταδίνης για άτομα άνω των 12 ετών είναι ένα δισκίο των 10 mg, μια φορά την ημέρα πριν ή μετά το φαγητό. Μετά την χορήγηση αλκοόλης, μία δόση 10 mg ρουπαταδίνης προκάλεσε οριακή επίδραση σε μερικές δοκιμασίες ψυχοκινητικής λειτουργίας, αν και δεν ήταν σημαντικά διαφορετική απ' αυτή που προκλήθηκε με τη λήψη μόνο αλκοόλης. Κλινικές δοκιμές σε εθελοντές και ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, οι οποίες περιελάμβαναν προσδιορισμό της επίδρασης της θεραπείας με ρουπαταδίνη στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στο διάστημα QTc. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, παρόμοιες επιπτώσεις ήπιων και αναστρέψιμων αυξήσεων στα ηπατικά ένζυμα, αναφέρθηκαν και για το placebo (1,19%) και για την ρουπαταδίνη 10 mg (1,25%). Η μέση ημιπερίοδος ζωής απομάκρυνσης για τη ρουπαταδίνη στους ηλικιωμένους και νέους εθελοντές ήταν 8,7 ώρες και 5,9 ώρες αντίστοιχα. Καθώς αυτά τα αποτελέσματα για τη ρουπαταδίνη δεν ήταν κλινικά σημαντικά, θεωρείται ότι δεν είναι απαραίτητο να γίνει καμία προσαρμογή όταν χρησιμοποιείται δόση 10 mg στους ηλικιωμένους.

Βιβλιογραφία

1. Merlos M 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.
2. Θ. Κ. Θεοχαρίδης. Φαρμακολογία, Βασικές Έννοιες στην Κλινική Πράξη, 1997, Κεφ. 6. σελ. 248.
3. Wardlaw AJ et al. Platelet - Activating Factor, A Potent Chemotactic and Chemokinetic Factor for Human Eosinophils. The American Society for Clinical Investigation, Inc 1986; 78:1701-1706.
4. Prescott SM, Zimmerman GM, McIntyre TM. Platelet - activating Factor. J Biol Chem 1990; 265:17381-17384.
5. Albert DH et al. The Role of Platelet - Activating Factor (PAF) and the Efficacy of ABT-491, a Highly Potent and Selective PAF Antagonist, in Experimental Allergic Rhinitis. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1998; 284(1):83-88.
6. Evans TW, Rogers DF, Aursudkij B, Chung KF, Barnes PJ. Inflammatory mediators involved in antigen - induced airway microvascular leakage in guinea - pigs. Am J Respir Crit Care Med 1988; 138:395-399.
7. Evans TW, Rogers DF, Aursudkij B, Chung KF and Barnes PJ. Regional and time - dependent effects of inflammatory mediators on airway microvascular permeability in the guinea pig. Clin Sci 1989; 76:479-485.
8. Hwang SB, Li CL, Lam MH, Shen TY. Characterization of cutaneous vascular permeability induced by PAF in guinea pigs and rats and its inhibition by PAF receptor antagonists. Lab Invest 1985; 52:617-630.
9. Stubner P et al. Effects of rupatadine vs placebo on allergen - induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. Am Allergy Asthma Immunol 2006; 96:37-44.
10. Merlos M. Rupatadine, a new non - sedating antihistamine and PAF antagonist. Meth and Findings 2002; 24 Sup A:37.
11. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του προϊόντος Rupafin.
12. Valero A et al. One - year safety data of rupatadine 10 mg in patients with allergic rhinitis. XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Vienna, June 2006. Abstract book.
13. Martinez - Cocera C et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double - blind parallel study. J Invest Allergol Clin Immunol 2005; Vol. 15(1).
14. Maspero J et al. A 12- week placebo - controlled study of rupatadine 10 mg once daily comparative with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Vienna, June 2006. Abstract book.
15. Saint - Martin F et al. A randomized, double - blind, parallel - group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H1 receptor - specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Invest Allergol Clin Immunol 2004; 14(1):34-40.
16. Rupatadine, data on file Uriach.