

Rupatadyna – nowy lek przeciwhistaminowy drugiej generacji

Iwona Grzelewska-Rzymowska, Paweł Górski

Klinika Pneumonologii i Alergologii I Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki i Katedry: prof. dr hab. med. Paweł Górski

Post Dermatol Alergol 2011, XXVIII, 6: 489–497

Streszczenie

Histamina odgrywa pierwszoplanową rolę w patogenezie alergicznego nieżytu nosa i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki. Istotną funkcję w reakcjach alergicznych pełni także czynnik aktywujący płytki krwi (PAF). Rupatadyna jest nowocześniejszym lekiem przeciwhistaminowym wprowadzonym w Europie do leczenia alergicznego nieżytu nosa i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki u chorych ≥ 12 . roku życia. Rupatadyna z powodu hybrydowej cząsteczki ma działanie przeciwhistaminowe i przeciw- PAF. Część tej cząsteczki wykazuje duże powinowactwo do receptorów H1, a druga część blokuje receptor dla PAF. Siła działania rupatadyny jest zdecydowanie większa niż innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji. Lek ten ma także aktywność przeciwalergiczną i przeciwzapalną. Blokował wydzielanie histaminy z komórek tucznych i innych cytokin prozapalnych, takich jak IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α i GM-CSF, z ludzkich aktywowanych limfocytów. *In vitro* lek blokował chemotaksję ludzkich eozynofiliów do eotaksyny i neutrofilów do PAF i LTB₄. Przeciwalergiczna i przeciwzapalna aktywność rupatadyny wynika z blokowania NF κ B. Wyniki badań klinicznych wykazały, że lek ten jest znacząco bardziej skuteczny niż placebo, a podobnie skuteczny jak inne leki przeciwhistaminowe. Rupatadyna jest dobrze tolerowana, a działania niepożądane są łagodne lub umiarkowane. Do najczęściej występujących objawów należą ból głowy i sedacja. Lek jest bezpieczny, nie ma działania kardiotoxycznego oraz nie pogarsza aktywności psychomotorycznej i poznawczej.

Słowa kluczowe: histamina, receptory H1, czynnik aktywujący płytki, leki przeciwhistaminowe.

Histamina i receptory histaminowe

Histamina jest jednym z najwcześniej poznanych mediatorów reakcji alergicznych, magazynowanym głównie w komórkach tucznych i bazofilach [1]. W organizmie człowieka aktywacja komórek tucznych i bazofiliów odbywa się przede wszystkim w następstwie reakcji immunologicznej mediowanej przez immunoglobuliny E. Synteza histaminy, która jest biogenną aminą o masie cząsteczkowej 112, odbywa się w aparacie Golgiego z L-histydyny dzięki dekarboksylacji tego aminokwasu przy udziale enzymu dekarboksylazy L-histydynowej. Metabolizm histaminy odbywa się na dwóch szlakach. Jeden z nich wiąże się z działaniem N-metylotransferazy, która odgrywa główną rolę w układzie oddechowym. Mniejsza część histaminy metabolizowana jest przez oksydazę diaminową (histaminazę) (*diamine oxidase* – DAO).

Histamina wywołuje objawy kliniczne, działając na cztery rodzaje receptorów histaminowych, określonych jak receptory pierwszego, drugiego, trzeciego i czwartego typu. Receptory histaminowe są strukturami białko-

wymi. W chorobach alergicznych objawy wywołane przez histaminę wynikają z działania tego mediatora na receptory typu pierwszego (rH1). Receptor H1 zbudowany jest z pojedynczego łańcucha polipeptydowego, który 7-krotnie przechodzi przez błonę komórkową, doprowadzając do powstania 7 domen transbłonowych. Domeny te są naprzemiennie połączone pętlami zewnątrzkomórkowymi i cytoplazmatycznymi. Łańcuch rH1 składa się z 487 aminokwasów, z czego 205 aminokwasów tworzy pętlę wewnątrzkomórkową, na której znajdują się miejsca dla kinazy białkowej C (*protein kinase C* – PKC). Krótki, węglowy koniec łańcucha (COOH) znajduje się w cytoplazmie komórkowej, a koniec aminowy (NH₂) w przestrzeni pozacytoplazmatycznej. Gen dla rH1 został sklonowany w 1993 r. [2]. U człowieka znajduje się on na krótkim ramieniu chromosomu 3 p14–17 lub na chromosomie 3p25 [3, 4]. W miejscu promotorowym genu rH1 mogą się przyłączać czynniki transkrypcyjne, takie jak białka aktywujące AP1 i AP2 (*activating protein A1, A2*) i jądrowy czynnik transkrypcyjny κ B (*nuclear factor κ B* – NF κ B), które

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska, Klinika Pneumonologii i Alergologii, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, ul. S Kopcińskiego 22, 94-153 Łódź, Polska, e-mail: rzym@binar.pl

decydują o ekspresji rH1 oraz regulują aktywność genów dla różnych mediatorów zapalenia.

Aktywacja receptora przez histaminę polega na aktywacji PKC, będącej w istocie elementem białka G, w wyniku czego dochodzi do fosforylacji cytoplazmatycznych białek regulacyjnych (nośnik informacji II rzędu) wraz z następczymi działaniami molekularnymi (patrz poniżej).

Receptor H1 wiąże agonistę, czyli histaminę, oraz antagonistów, czyli związków o działaniu przeciwhistaminowym, przez domeny transbłonowe. I tak aminowa część histaminy współdziela z domeną 3 (asparagina w pozycji 116), a pierścień imidazolowy z domeną 5, tj. aminokwasem lizyną znajdującym się w pozycji 200 łańcucha polipeptydowego receptora [5, 6]. Antagoniści rH1 wiązani są w miejscach znajdujących się w domenach 3, 4 i 6 [7]. Pobudzenie rH1 doprowadza do zwiększenia stężenia jonów wapnia w komórkach narządów docelowych, nawet 3-krotnego, co wynika z uruchomienia ich magazynów znajdujących się wewnątrz komórek oraz z napływu ze środowiska zewnątrzkomórkowego. Rolę nośników informacji drugiego rzędu doprowadzających do uruchomienia magazynów jonów wapnia odgrywają 1,4,5-trifosforan inozytolu oraz 1,2-diacylglicerol. Dla określenia rozmieszczenia i właściwości biologiczno-chemicznych rH1 stosowane są wybiórcze radioligandy, czyli substancje wiążące się z tymi receptorami. Radioligandami najczęściej są znakowane mepyramina, chlorfeniramina oraz

doksepina. Związki te łatwo przenikają przez barierę krew – płyn mózgowo-rdzeniowy, dzięki czemu znalazły zastosowanie do znakowania rH1 w mózgu człowieka w badaniach z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) [8].

Histamina przez pobudzenie receptorów czuciowych wywołuje świąd nosa i kichanie, a poprzez rozszerzenie naczyń tętniczych i pozawłosowatych naczyń żylnych błon śluzowych i skóry odpowiada za wzrost ich przepuszczalności i formowanie się obrzęku błon śluzowych nosa oraz wystąpienie wodnistego kataru. W skórze histamina odpowiada za pojawienie się bąbli pokrzywkowych, obrzęku skóry i tkanki podskórnej. Mediator ten ma ogromny udział w patogenezie chorób alergicznych, głównie alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki, gdzie odpowiada za wiele objawów klinicznych obserwowanych w fazie wczesnej odpowiedzi alergicznej. Histamina nasila także wydzielanie cytokin prozapalnych i zjawisko adhezji komórkowej, które określa się jako działanie pozareceptorowe. Odpowiada ono za rozwój wczesnej (*early allergic reaction* – EAR) i późnej (*late allergic reaction* – LAR) fazy zapalenia alergicznego.

Modele badania leków przeciwhistaminowych

Leki przeciwhistaminowe (LP) znalazły zastosowanie we wszystkich chorobach alergicznych, a szczególnie tych, w których histamina bezpośrednio odpowiada za obserwowane objawy, zwłaszcza ostre. Badanie LP jest wieloetapowe. Na poszczególnych etapach procesu badawczego stosuje się różne, swoiste metody. Badaniu podlegają farmakokinetyka, aktywność receptorowa, farmakodynamika oraz aktywność pozareceptorowa leku.

Badania farmakokinetyki określają losy leku w organizmie w fazie absorpcji (biodostępność leku – AUC, stężenie maksymalne w surowicy – C_{max} , czas pojawienia się maksymalnego stężenia od chwili podania leku – T_{max}), w fazie dystrybucji (objętość dystrybucji – V_{ds} , stopień wiązania z białkami, czas pojawienia się stanu ustalonej równowagi, czyli *steady state*) oraz w fazie eliminacji leku (sposób eliminacji z ustroju, czas półtrwania – $T_{1/2}$ i *clearance*), a także interakcje typu lek–lek (tab. 1.).

Badania aktywności receptorowej obejmują badania *in vitro*, które pozwalają określić powinowactwo do rH1, pótłok dysocjacji od rH1 oraz stopień wybiórczości leku wobec receptorów innego typu i stopień wysycenia rH1.

Badania farmakodynamiki *in vivo* wykonuje się u ludzi, określając w różnych narządach (nos, oskrzela, skóra, oczy) wielkość blokowania przez LP reakcji wywołanych histaminą [9–11].

Pozareceptorowe działanie LP obejmuje ich aktywność przeciwalergiczną i przeciwzapalną. Działanie przeciwalergiczne określa się *in vitro* na izolowanych komórkach tucznych, bazofilach i innych komórkach lub skrawkach tkanki ptucnej, którą poddaje się prowokacji immunologicznej i nieimmunologicznej, a następnie oznacza się wydzielanie różnorodnych mediatorów i cytokin [12] oraz

Tabela 1. Farmakokinetyka rupatadyny – jako przykład leku przeciwhistaminowego stosowanego zarówno w celu doraźnej eliminacji objawów alergicznych, jak i do przewlekłego podawania. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz [25]

Parametr	Po jednorazowym podaniu (10 mg)	Po wielokrotnym podaniu
C_{max} [ng/ml]	2,6	3,8
T_{max} [godz.]	0,8	0,75–1,0
AUC _{0–24 godz.} [ng/ml]	7,6	8,4
wiązanie z białkami [%]	98,5–99,0	
efekt posiłku	minimalny dla leku i metabolitów; główna substancja aktywna – wzrost AUC o 23%	
metabolizm	nasilony metabolizm wątrobowy	
$T_{1/2}$ [godz.]	4,6	5,9
C_{max}/AUC	liniowość w zakresie dawek 10–40 mg	
drogi eliminacji	60,9% z kałem, 34,6% w moczu	
efekt wieku	bez większego znaczenia klinicznego	

Objaśnienia skrótów w tekście

in vivo u ludzi, których poddaje się prowokacji alergenem z zastosowaniem różnych modeli, takich jak skórny (okienko skórne), błona śluzowa nosa, oskrzeli, spojówka oka [13, 14]. Działanie przeciwwzpalne określa się *in vitro* z użyciem komory Boydena, w której różne komórki zapalne poddaje się działaniu czynników chemotaktycznych i określa to zjawisko po zastosowaniu LP [15], oraz *in vivo* z zastosowaniem różnych modeli narządowych, z których uzyskuje się materiał, a w nim oznacza się napływ komórek zapalnych, stężenie wydzielanych przez nie produktów aktywacji oraz ekspresję cząsteczek przylegania, takich jak cząsteczka przylegania międzykomórkowego (*intercellular adhesion molecule* – ICAM-1) lub naczyniowa cząsteczka przylegania (*vascular cell adhesion molecule* – VCAM-1) na komórkach biorących udział w zapaleniu oraz na niektórych komórkach tkanek [16].

Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe do leczenia chorób alergicznych wprowadzono już w latach 40. XX wieku i ze względu na skuteczność kliniczną określono je mianem „cudownych”. W ciągu wielu lat stosowania okazało się, że ich działanie nie jest wybiórcze, tzn. działają one także na receptory inne niż rH1: dopaminergiczne, serotonergiczne i cholinergiczne. Stąd wynikały liczne działania niepożądane. Najpoważniejszym ograniczeniem w stosowaniu LP okazał się jednak fakt, że przenikają one przez barierę krew – płyn mózgowo-rdzeniowy i blokują 70–100% rH1 ośrodkowych, znajdujących się w okolicach: czołowej, skroniowej, hipokampa i mostu. Blokowanie rH1 w mózgu odpowiada za sedatywne działanie LP, a leki o tych właściwościach określono jako LP pierwszej generacji lub klasyczne LP [17, 18]. Sedacją zagrożeni są głównie ludzie starsi. Leki pierwszej generacji u dorosłych wywołują senność, upośledzenie reakcji psychomotorycznych, obniżają zdolności kognitywne, są przyczyną wypadków komunikacyjnych i podczas obsługi urządzeń mechanicznych. U dzieci pogarszają zdolność uczenia się, a w rzadkich przypadkach wywołują paradoksalne pobudzenie i zaburzenia koncentracji. Do najczęściej stosowanych LP pierwszej generacji należą: hydroksyzyna, chlorfeniramina, difenhydramina i klemastyna.

Leki te w latach 80. XX wieku zastąpiono skuteczniejszymi klinicznie (poza zwalczaniem świądu) i bezpieczniejszymi lekami tzw. drugiej generacji. Pierwsze leki drugiej generacji – terfenadyna i astemizol – zostały wycofane z rynku farmaceutycznego z powodu działania kardiotoksycznego (promocja częstoskurczu różnokształtnego *torsades de pointes*). Okazało się, że działanie to dotyczy tylko tych dwóch leków, a nie całej klasy LP drugiej generacji.

Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji charakteryzuje:

- dobre wchłanianie z przewodu pokarmowego i szybki początek działania,
- długi czas działania, co pozwala stosować jedną dawkę leku na dobę,

- dobra penetracja do tkanek, brak zjawiska kumulacji,
- wybiórcze i silne działanie na obwodowe receptory H1,
- duża skuteczność podczas długotrwałego leczenia,
- duży stopień bezpieczeństwa.

Mechanizm działania

Leki przeciwhistaminowe konkurują (antagonizm kompetycyjny) z histaminą o rH1, hamują wiązanie mediatora z tymi receptorami w sposób odwracalny, zależny od stężenia. Ich działanie receptorowe określa się jako odwrócony agonizm [19]. Według tej koncepcji LP wykazują powinowactwo do nieaktywnej (konstytutywnej) formy rH1 i w ten sposób, jako odwrotni agoniści, stabilizują receptor w stanie jego inaktywacji. W takiej sytuacji receptor nie może być pobudzony pomimo obecności naturalnego agonisty w postaci histaminy.

Metabolizm

W jelitowym wchłanianiu i dystrybucji LP biorą udział dwa główne systemy: glikoproteina P (P-GP) oraz nośniki systemu transportu jelitowego (*organic anion transport polipeptide* – OATP). Modulacja P-GP lub OATP przez np. sok grejpfrutowy może zmienić wchłanianie leku na poziomie jelitowym.

Glikoproteina P, oprócz stopnia wiązania leku z białkami i wielkości biernej dyfuzji przez barierę mózg–krew, decyduje o przenikaniu LP do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), spełniając rolę tzw. bramkarza. System ten ogranicza penetrację leku do OUN. Jeśli lek cechuje wysoki stopień wiązania z białkami osocza, brak lub słabe bierne przenikanie przez barierę krew–mózg, a jednocześnie jest on substratem dla P-GP, to jego przenikanie do OUN jest znacznie trudniejsze i nie wywiera on działania sedatywnego. Problem przenikania LP do OUN jest złożony, zależy od kilku czynników i dlatego nawet w obrębie tzw. leków drugiej generacji mogą występować poważne różnice w tym zakresie, chociaż powszechnie i w uproszczeniu przyjmuje się, nie całkiem słusznie, że leki drugiej generacji są pozbawione działania sedatywnego. Ponadto współistniejące choroby (zapalenie opon, cukrzyca) oraz wiek mogą istotnie zmieniać przenikanie leków do OUN.

Większość LP podlega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymów cytochromu P-450, głównie CYP3A4 i CYP2D6. Niektóre LP (terfenadyna, loratadyna, ebastyna) dopiero w trakcie metabolizmu wątrobowego „pierwszego przejścia” wytwarzają metabolity, będące głównymi substancjami aktywnymi. Leki takie z reguły mają nieco opóźniony początek działania, a ich doraźna skuteczność zależy od stanu funkcjonalnego wątroby i interakcji z inhibitorami CYP3A4.

Cetyryzyna, będąca wątrobowym metabolitem hydroksyzyny, nie podlega aktywacji w wątrobie. Podobnie zachowuje się feksofenadyna i dezloratadyna. Rupatadyna również jest gotową, bardzo silną substancją aktywną

blokującą rH1 (i nie tylko H1 – patrz poniżej), a dodatkowo w czasie jej przemian pojawia się dezloratadyna, która być może odpowiada za przedłużone w czasie działanie przeciwhistaminowe tego leku. Do LP drugiej generacji należą najwcześniej zsyntetyzowane i wprowadzone do leczenia cetyryzyna i loratadyna, a także azelastyna, mizolastyna, ebastyna, lewokabastyna i rupatadyna. Mianem nowych LP określane są metabolity wątrobowe terfenadyny i loratadyny, odpowiednio feksofenadyna i dezloratadyna, natomiast lewocetyryzyna jest lewoskrętnym, bardziej aktywnym enancjomerem cetyryzyny.

Rupatadyna

Rupatadyna jest pierwszą cząsteczką hybrydową wprowadzoną do leczenia. Składa się z dwóch połączonych, lecz funkcjonalnie odrębnych podjednostek farmakologicznych: o wysokim powinowactwie do receptora H1 i podjednostki silnie blokującej receptor dla PAF. Taka formuła cząsteczki zapewnia jednocześnie blokowanie obydwu rodzajów receptorów w obrębie tych samych tkanek docelowych i stwarza teoretyczne podstawy uzyskania synergii obu działań.

Farmakokinetyka

Rupatadyna jest N-alkilową pochodną piperidyny. Lek dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, a pokarm w minimalnym stopniu wpływa na wartość C_{max} . Maksymalne stężenie we krwi po jednorazowej i wielokrotnej dawce 10 mg raz dziennie wynosi średnio 2,3 ng/ml po 0,75–1 godz. (T_{max}) [20] (tab. 1.). Czas półtrwania rupatadyny u zdrowych ochotników wynosi średnio 6,2 godz. (4,3–14,3 godz.). U osób starszych $T_{1/2}$ wydłuża się do 8,7 godz. Lek w 98% wiąże się z białkami krwi. Jego meta-

bolizm odbywa się głównie w wątrobie na drodze oksydacji, hydroksylacji oraz koniugacji z kwasem glukuronowym, przy czym ważną rolę ograżywa izoenzym CYP3A4. Wydalany jest głównie z żółcią, ok. 35% wydalane jest z moczem, a 60% ze stolcem [20, 21]. Jednym z mniej aktywnych w stosunku do substancji wyjściowej metabolitów rupatadyny jest dezloratadyna, która może współdecydować o przedłużonym czasie jego działania. Ze względu na udział izoenzymu CYP3A4 w metabolizmie rupatadyny lek ten nie powinien być podawany jednocześnie z inhibitorami tego enzymu, takimi jak ketokonazol, erytromycyna, a także z sokiem grejpfrutowym. Azytromycyna, która jest także antybiotykiem makrolidowym, nie wpływa na farmakokinetykę rupatadyny.

Rupatadyna jako lek przeciwhistaminowy

Rupatadyna wykazuje silne powinowactwo do rH1. Badania nad tym wskaźnikiem wykonywane były na różnych modelach z użyciem znakowanej 3H mepiraminy. Na błonach komórkowych mózdzku świnki morskiej rupatadyna wykazywała podobne powinowactwo do rH1 jak loratadyna i terfenadyna [22], a na komórkach jajnika chińskiego chomika stała dysocjacji K_i wynosiła 1,4 nM dla rupatadyny i odpowiednio 1,6 nM dla dezloratadyny, 9,4 nM dla lewocetyryzyny i 40,3 nM dla feksofenadyny [23]. Badanie to wskazuje, że rupatadyna ma większe powinowactwo do rH1, ponieważ jej wartość K_i jest najmniejsza w porównaniu z badanymi lekami. Duże powinowactwo leku do rH1 oznacza, że w porównywalnym stężeniu molarnym (dawce) zapewnia on utrzymanie receptora histaminowego w stanie nieaktywnym (konstytutywnym), przy stosunkowo większych stężeniach histaminy w środowisku. Duże powinowactwo rupatadyny do rH1 potwierdzono *in vitro* z użyciem komórek śródbłonna ludzkiej żyły pępowinowej (*human umbilical vascular endothelial cells* – HUVEC) [22]. Rupatadyna w badaniu wykonanym u świnki morskiej wykazała dużą wybiórczość do rH1 umiejscowionych obwodowo, zajmując 70% rH1 w płucach i mniej niż 10% rH1 znajdujących się w mózdzku [24].

Rupatadyna w badaniach *in vitro* z użyciem różnych modeli, takich jak jelito świnki morskiej prowokowane histaminą [22], izolowane komórki tuczne zwierząt prowokowane antygenem, anty-IgE oraz bodźcami nieimmunologicznymi [25–28], wykazywała aktywność przeciwhistaminową wielokrotnie większą niż inne LP pierwszej i drugiej generacji. Jeśli względną siłę (*potency*) blokowania przez rupatadynę przyjęto jako jedność, to cetyryzyna wymagała dla wywołania tej reakcji stężenia 23,7-krotnie większego, inne LP wymagały tych stężeń jeszcze wielokrotnie większych, czyli wszystkie one były słabszymi antagonistami rH1 (tab. 2.) [22]. W badaniach *in vitro* z użyciem jelita świnki morskiej poddane go działaniu acetylocholino, serotoniny i LTD₄ stwierdzono, że rupatadyna nie blokuje odpowiedzi jelita na te

Tabela 2. Stężenia leków przeciwhistaminowych (wyrażone w nM) powodujące 50-procentowe hamowanie (*inhibition concentration* – IC_{50}) skurczu jelita świnki morskiej wywołanego histaminą [22]

Lek przeciwhistaminowy	IC_{50} nM (95% CI)	Względna siła działania*
rupatadyna	3,8 (3,1–4,6)	1
chlorfeniramina	6,1 (4,6–8,0)	1,6
ketotifen	21 (12–38)	5,5
cetyryzyna	90 (58–140)	23,7
klemastyna	231 (136–391)	60,8
hydroksyzyna	276 (199–382)	72,6
loratadyna	286 (170–480)	75,3
difenhydramina	321 (212–485)	84,5
terfenadyna	362 (258–508)	95,3

*Stężenie wymagane do uzyskania efektu równoważnego z działaniem rupatadyny

substancje. Rupatadyna nie wykazuje więc działania przeciwocholinergicznego, przeciwserotonergicznego i przeciwleukotrienowego (choć w innych eksperymentach na drodze wtórnej lek może zmniejszać wytwarzanie LCT₄). Blokowanie dwóch pierwszych układów wiąże się z wywoływaniem działań niepożądanych [22].

Przeciwhistaminową aktywność rupatadyny wykazano z użyciem dwóch modeli badawczych u ochotników. I tak u chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa (SANN) poddanych prowokacji alergenowej w komorze wiedeńskiej (Vienna Challenge Chamber) lek znacząco blokował objawy SANN, wykazując szybki początek działania [29]. U zdrowych ochotników rupatadyna zastosowana w jednorazowych dawkach 10–40 mg oraz w dawkach 20 mg i 40 mg stosowanych przez 7 dni znacząco hamowała bąbel i rumień wywołane śródskórnym podaniem histaminy [30]. W skórnym modelu badawczym równoważne dawki powodujące podobne blokowanie pohistaminowego bąbla wynosiły 80 mg dla rupatadyny i 25 mg dla hydroksyzyny.

Rupatadyna jako inhibitor czynnika aktywującego płytki krwi

Czynnik aktywujący płytki krwi (*platelet-activating factor* – PAF) należy do mediatorów zapalenia wydzielanych przez wiele komórek, takich jak eozynofile, komórki tuczne, bazofile, płytki krwi, neutrofile i makrofagi pęcherzykowe, po zadziałaniu bodźców immunologicznych [31]. Mediator ten bierze udział w patogenezie chorób alergicznych, wywołując skurcz oskrzeli i ich nadreaktywność, wzrost przepuszczalności naczyń, chemotaksję eozynofiliów. Wykrywany jest w zmianach pokrzywkowych i łuszczycowych, natomiast nie jest obecny w zdrowej skórze. Podany śródskórnym PAF wywołuje odczyn typu bąbel/rumień [32]. Ten model służy do badania aktywności przeciw PAF różnych związków chemicznych. W badaniach z użyciem radioligandu dla receptorów PAF na błonach płytek królika rupatadyna zastępowała w wiązaniu z tym receptorem silnego wybiórczego antagonistę WEB-2086. Rupatadyna wykazywała istotną (gdyż stwierdzaną w stężeniach odpowiadających stężeniom terapeutycznym) aktywność przeciw PAF, nieco tylko mniejszą od modelowych silnych antagonistów receptora dla PAF, jak np. ginkolid B [22]. W zakresie działania przeciw PAF rupatadyna wykazywała większą aktywność niż loratadyna, cetyryzyna i feksofenadyna [22]. Aktywność rupatadyny przeciw PAF wykazano na wielu modelach badawczych, takich jak skurcz oskrzeli wywołany przez PAF [22] czy bąbel skórnym wywołany przez PAF u psów [33], w których rupatadyna miała większą aktywność niż loratadyna, cetyryzyna i lewokabastyna. W skórnym modelu u psa rupatadyna osiągnęła szczyt działania po 4 godz., a utrzymywało się ono, w zależności od zastosowanej dawki, od 1 do 48 godz. [33]. Model skórnym polegający na uzyskiwaniu rumienia po podaniu PAF zastosowano u zdrowych

ochotników. Rupatadyna blokowała rumień, przy czym dawka 80 mg działała znacząco lepiej niż dawka 10 mg zarówno w odniesieniu do zablokowanej powierzchni rumienia, jak i długości działania [34]. Aktywność rupatadyny przeciw PAF badano także *ex vivo* w teście agregacji płytek uzyskanych od zdrowych ochotników [34]. Ocenie poddawano pojedyncze, doustnie podane dawki leku 40–80 mg. Także w tym teście szczyt blokującego działania rupatadyny występował w 4. godz., a ustępował po 24 godz.

Aktywność przeciwalergiczna i przeciwzapalna

Rupatadyna, podobnie jak wszystkie inne LP drugiej generacji, obok badań odnoszących się do oceny aktywności przeciwhistaminowej i przeciw PAF, podlegała szerokim badaniom określającym aktywność przeciwalergiczną i przeciwzapalną. W ocenie aktywności przeciwalergicznej określano blokowanie przez rupatadynę degranulacji izolowanych komórek tucznych skóry psa. Lek blokował uwalnianie histaminy z tych komórek, podanych prowokacji immunologicznej i nieimmunologicznej [26–28]. Rupatadyna, poza histaminą, blokowała także uwalnianie z komórek tucznych uzyskanych z otrzewnej szczura, skóry psa oraz linii komórek tucznych człowieka innych mediatorów, takich jak leukotrien C₄ (*leukotriene C₄ – LTC₄*), czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α – TNF- α*) [28, 35].

Następna faza badań obejmowała ocenę wpływu rupatadyny na komórki biorące udział w zapaleniu alergicznym. I tak lek blokował *in vitro* chemotaksję ludzkich eozynofiliów do eotaksyny [36], neutrofilów do PAF i LTB₄ [37]. Stopień aktywności rupatadyny zależał od zastosowanej dawki i był on większy niż aktywność cetyryzyny, feksofenadyny, mizolastyny i loratadyny [38]. Rupatadyna blokowała wydzielanie z aktywowanych ludzkich limfocytów wielu cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 5 (IL-5), IL-6, IL-8, TNF- α , czynnik pobudzający kolonie granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor* – GM-CSF) [39]. Z linii komórek HUVEC poddanych aktywacji przez histaminę, rupatadyna blokowała wytwarzanie cytokin – IL-6 i IL-8 [40]. Aktywność rupatadyny była większa niż kolejno dezloratadyny, lewocetyryzyny i feksofenadyny [40]. Przeciwzapalną aktywność rupatadyny wykazano także w oskrzelach świń morskich uczulonych owalbuminą. Lek blokował napływ eozynofiliów do materiału z płukania oskrzeli [41]. W reakcji zapalnej bierze udział NF κ B, który decyduje o wytwarzaniu cytokin prozapalnych. Rupatadyna na linii komórkowej HUVEC oraz w komórkach ludzkich pęcherzyków płucnych blokowała wzrost aktywności NF κ B wywołany podaniem tych komórek działaniu histaminy. Blokowanie aktywności NF κ B wiązało się ze zmniejszonym wytwarzaniem IL-6 i IL-8 [40]. Na podstawie tych badań można stwierdzić, że rupatadyna oprócz aktywności przeciwhistaminowej ma także aktywność prze-

ciwalergiczną i przeciwzapalną, która wynika z blokowania NF- κ B. Te cechy mogą odpowiadać za kliniczną skuteczność leku, zwłaszcza w odniesieniu do przewlekłych alergii (pokrzywka, przewlekły nieżyt nosa).

Skuteczność kliniczna

Badanie farmakokinetyki, a także aktywności przeciwhistaminowej, przeciw PAF oraz przeciwalergiczej i przeciwzapalnej z zastosowaniem różnych modeli *in vivo* i *in vitro* jest niezwykle ważną, pierwszą fazą badania LP. Najlepszą metodą oceny działania leku jest jednak podanie go badaniom klinicznym wykonywanym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, kontrolowanym placebo. Na podstawie badań klinicznych, w których oceniano kliniczną skuteczność różnych dawek rupatadyny, preferencje badaczy i pacjentów oraz bezpieczeństwo, ustalono, że u osób dorosłych za podstawową należy uznać dawkę 10 mg podawaną raz dziennie [42, 43].

Alergiczny nieżyt nosa

Skuteczność rupatadyny badano w SANN i przewlekłym alergicznym nieżycie nosa (PANN). Ocenia się, że co najmniej 50% objawów ANN wynika z działania histaminy. Skuteczność rupatadyny oceniano w porównaniu z placebo [43], cetyryzyną [44], loratadyną [34, 45], ebastyną [46], dezloratadyną [21] i lewocetyryzyną [47]. Wszystkie te leki mają dobrze udowodnioną w dużych badaniach klinicznych skuteczność kliniczną [48]. Badania wskazujące na skuteczność kliniczną często mają charakter eksperymentalny. Pacjenci poddawani są donosowej prowokacji alergenem lub prowokacji w komorze wiedeńskiej. W tego rodzaju próbach wykazano, że rupatadyna zmniejsza poalergenowe opory w nosie mierzone metodą akustycznej rynomanometrii [49], a także zmniejsza objawy nosowe i oczne wywołane prowokacją alergenem w komorze wiedeńskiej [29]. W porównawczych badaniach klinicznych rupatadynę stosowano przez 2–4 tyg. w dawce 10 mg lub 20 mg podawanej raz dziennie u chorych na SANN. Stwierdzono, że 10 mg rupatadyny działało podobnie jak 10 mg ebastyny [46] oraz 10 mg loratadyny i 10 mg cetyryzyny [34, 44, 45]. Ustalono, że rupatadyna powinna być stosowana w dawce 10 mg, a nie 20 mg, a ponadto dawka 10 mg rupatadyny stanowi lepszy wybór niż loratadyna [45]. W 2-tygodniowym, jednoosrodkowym, niezaślepienym badaniu porównawczym dotyczącym rupatadyny w dawce 10 mg/dobę i lewocetyryzyny w dawce 10 mg/dobę wykonanym w grupach równoległych u 60 chorych na SANN stwierdzono, że w grupie otrzymującej rupatadynę poprawa w całkowitym punktowym nasileniu objawów SANN była znacznie większa [47]. To samo dotyczyło jakości życia określonej kwestionariuszem RQLQ (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*), a także jedynie w przypadku rupatadyny obserwowano istotne zmniejszenie całkowitego stężenia immunoglobulin E oraz ilości eozyn-

nofilów we krwi. W 2001 r. został wydany raport ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), według którego rozróżnia się dwie postaci ANN – przerywany (*intermittent*) i przetrwały lub przewlekły (*persistent*) [50]. Stosując się do tego podziału, wykonano badanie, w którym u 543 pacjentów z przewlekłym nieżytem nosa zastosowano przez 12 tyg. placebo lub rupatadynę w dawce 10 mg/dobę i cetyryzynę w dawce 10 mg/dobę [51]. Oba leki działały znamienne lepiej niż placebo, ale skuteczność rupatadyny była większa niż cetyryzyny. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy, lecząc przez rok chorych na PANN [52]. Rupatadyna okazała się lekiem skutecznie poprawiającym kliniczny przebieg ANN i wpływającym korzystnie na jakość życia chorych. Takie same wyniki uzyskano w badaniach hiszpańskich wykonanych u chorych na ANN, którego nasilenie oceniano według raportu ARIA [53].

Pokrzywka

Leki przeciwhistaminowe według zaleceń prezentowanych w raporcie EAACI/GA²LEN/EDF [EAACI – *European Academy Allergology and Clinical Immunology* (Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej); GA²LEN – *Global Allergy and Asthma European Network* (Europejska Sieć Doskonałości ds. Alergii i Astmy); EDF – *European Dermatology Forum* (Europejskie Forum Dermatologii)] z 2009 r. stanowią pierwszy wybór w leczeniu pokrzywki. Autorzy raportu zalecają stosowanie leków drugiej generacji [54], które powinny doprowadzić do całkowitej kontroli objawów klinicznych. Te same stwierdzenia, że LP działające nasennie są niebezpieczne dla chorych, znajdują się w raporcie GALEN z 2010 r. [55].

Skuteczność rupatadyny określono w kilku badaniach obejmujących ogółem kilkuset chorych na pokrzywkę idiopatyczną. W badaniu, w którym oceniano skuteczność dawek 5 mg, 10 mg i 20 mg, wykazano, że dawka 5 mg nie zmniejsza znacząco w porównaniu z placebo nasilenia pokrzywki [56]. Rupatadyna w dawkach 10 mg i 20 mg stosowana przez 6 tyg. znacząco zmniejszała świąd i nasilenie bąbli pokrzywkowych. Działanie to pojawiało się już w pierwszym tygodniu leczenia i utrzymywało się przez cały okres badania. Poprawił się wskaźnik jakości życia oceniany według DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) [56]. Dawka 20 mg rupatadyny okazała się skuteczniejsza w opanowywaniu objawów pokrzywki niż dawka 10 mg [56, 57]. Rupatadyna w dawce 20 mg podawana raz dziennie okazała się także skuteczna w leczeniu nabytej pokrzywki z zimna [58].

We wszystkich badaniach klinicznych wykonanych u chorych na ANN lub samoistną pokrzywkę wykazano, że rupatadyna jest lekiem szybko ujawniającym swoje dobroczynne działanie.

Bezpieczeństwo i tolerancja

Leki przeciwhistaminowe stosuje się zazwyczaj przez wiele tygodni, a nawet miesięcy, dlatego ich bezpieczeń-

stwo jest tak samo ważne jak skuteczność kliniczna. Leki drugiej generacji podlegały bardzo szczegółowej ocenie przy użyciu różnych metod badawczych, szczególnie w odniesieniu do ich wpływu na serce i OUN [48]. W badaniach klinicznych oceniano tolerancję rupatadyny w porównaniu z placebo w dużej grupie obejmującej 2025 osób leczonych rupatadyną w porównaniu z 1315 osobami otrzymującymi placebo. Okazało się, że lek był dobrze tolerowany, a działania niepożądane miały nasilenie łagodne i umiarkowane, należały do nich: senność (9,5% vs 3,4% dla placebo), ból głowy (6,8% vs 5,6%) i zmęczenie (3,3% vs 2,0%), natomiast osłabienie, suchość w ustach i zawroty głowy występowały odpowiednio u 1,5%, 1,2%, 1,0% osób leczonych rupatadyną i u żadnej z otrzymujących placebo [47]. Rupatadyna była podobnie dobrze tolerowana jak inne LP drugiej generacji, takie jak loratadyna, ebastyna, cetyryzyna [34, 44–46]. Roczna ocena bezpieczeństwa leczenia rupatadyną w raportach Europejskiej Agencji Oceny Produktów Medycznych (*European Medicines Agency* – EMA) i Międzynarodowej Konferencji Wymagań dla Rejestracji Farmaceutyków do Stosowania u Ludzi (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* – ICH) wykazała dobrą średniokresową tolerancję tego leku [52, 59, 60]. Najczęstszymi, choć rzadko spotykanymi objawami niepożądanymi były ból głowy i senność.

Wpływ na serce

Kardiotoksyczne działanie terfenadyny i astemizolu objawia się wydłużeniem odstępu QT i rozwojem zaburzeń rytmu w postaci tzw. baletu komór (*torsades de pointes*) i migotania komór. Szczególnie łatwo do tego działania doprowadzało jednoczesne stosowanie tych leków z antybiotykami makrolidowymi, ketokonazolem lub fluoksetyną. Do zaburzeń rytmu serca dochodziło w wyniku blokowania kanałów potasowych mięśnia serca – Ikr [61]. Dlatego terfenadyna i astemizol zostały wycofane z leczenia, a inne LP poddano szczegółowym badaniom w zakresie ich wpływu na kanały potasowe i zapis EKG. Okazało się, że inne LP w stosowanych, a nawet wielokrotnie większych dawkach nie blokują kanałów Ikr [61]. Rupatadyna została także poddana szczegółowym badaniom pod względem jej wpływu na serce. Wyniki badań wykonanych u zwierząt nie wykazały, aby bardzo duże dawki – do 30 mg/kg podawane dożylnie i do 100 mg/kg podawane doustnie – zmieniały zapis EKG lub aktywność fizyczną [62]. Badania *in vitro* ujawniły, że do zablokowania genu HERG (*human ether-a-go-go*), odpowiedzialnego za ludzki sklonowany kanał potasowy hKv1.5 potrzebne byłoby stężenie rupatadyny 2000 razy większe niż uzyskiwane w surowicy człowieka. W badaniach wykonanych ogółem u 6450 osób młodych i starszych obu płci rupatadyna stosowana przez 2–4 tyg. w dawkach 2,5–80 mg nie miała znaczącego wpływu na odstęp QT,

bez względu na to, czy badane osoby otrzymywały lek na czczo lub po posiłku, z alkoholem, z erytromycyną albo z ketokonazolem [34]. W restrykcyjnie zaplanowanym, zgodnie z wytycznymi ICH, badaniu typu *cross-over*, wykonanym u 160 zdrowych ochotników, którym podawano rupatadynę w dawkach 10 mg i 100 mg (czyli 10-krotnie większej niż dawka stosowana), skorygowany częstością rytmu serca odstęp QT nie uległ istotnemu, uważanemu za niebezpieczne wydłużeniu [63], w przeciwieństwie do pozytywnej grupy kontrolnej z użyciem substancji modelowej.

Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy

Grupa CONGA (*Consensus Group on New Generation Antihistamines*) zaleca, aby LP stosowane w leczeniu chorób alergicznych pozbawione były działania sedatywnego [64]. Pojęcie „sedatywne” oznacza zespół subiektywnych objawów, takich jak skłonność do zaśnięcia, obniżenie sprawności psychomotorycznej, na którą składają się zmniejszona czujność i zdolność do koncentracji, a także zmniejszona zdolność do zapamiętywania. Do oceny sedatywnego działania LP stosuje się wiele różnorodnych testów [48], w tym także kwestionariusze jakości życia. Rupatadyna zastosowana u zwierząt w dawce do 100 mg/kg podawanej doustnie nie miała wpływu na zapis EEG i aktywność motoryczną [22, 24]. U ludzi dawki 10 mg i 20 mg nie pogarszały aktywności psychomotorycznej, natomiast dawka 80 mg powodowała takie zmiany jak 25 mg hydroksyzyny [65]. Dawka 10 mg rupatadyny nie miała ujemnego wpływu na test jazdy samochodem [66].

Można stwierdzić, że rupatadyna jest lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji do stosowania raz dziennie w dawce podstawowej 10 mg. Lek ma wysoce przewidywalną farmakokinetykę, a na jego biodostępność nie mają istotnego wpływu ani pokarm (choć nie zaleca się jednoczesnego spożywania soku grejpfrutowego), ani inne leki metabolizowane w wątrobie, przy udziale izoenzymu CYP3A4. Lek, oprócz silnego działania przeciwhistaminowego, jest dodatkowo skutecznym antagonistą PAF, co zwiększa jego aktywność przeciwalergiczną i być może warunkuje aktywność przeciwzapalną. To ostatnie działanie, mierzone zmniejszeniem napływu komórek zapalnych do narządu objętego alergicznym zapaleniem oraz redukcją eozynofilii obwodowej i zmniejszeniem stężenia IgE, ma charakter wyjątkowy i zasługuje na szczególną uwagę oraz dalsze pogłębione badania. Rupatadyna niezwykle szybko opanowuje objawy SANN i ma wysoką skuteczność w długookresowym leczeniu przewlekłego nieżyty nosa i pokrzywki. Lek jest bezpieczny, nie wykazuje działania kardiotoksycznego, nie zaburza aktywności psychomotorycznej, zdolności poznawczych i nie zmniejsza koncentracji. W dawkach zalecanych jest dopuszczony do stosowania u kierowców bez ograniczeń.

Piśmiennictwo

1. Riley JF, West DB. Histamine and tissue mast cells. *J Physiol* 1953; 120: 528-37.
2. Chowdhury BA, Kaliner MA, Strader CM. Cloning of a gene encoding the human H1 receptor. *Soc Neurosci Abstr* 1993; 19: 84.
3. Fukui H, Fujimoto K, Mizuguchi H, et al. Molecular cloning of the human histamine H1 receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 201: 894-901.
4. De Backer MD, Loonen I, Verhasselt P et al. Structure of the human histamine H1 receptor gene. *Biochem J* 1998; 335: 663-70.
5. Ter Laak AM, Timmerman H, Leurs R, et al. Modelling and mutation studies on the histamine H1 – receptor agonist binding site reveal different binding modes for H1-agonists: Asp116 (TM3) has a constitutive role in receptor stimulation. *J Comput Aided Mol Des* 1995; 9: 319-30.
6. Leurs R, Smit MJ, Tensen CP, et al. Site-directed mutagenesis of the histamine H1-receptor reveals a selective interaction of asparagine207 with subclasses of H1-receptor agonists. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 201: 295-301.
7. Wieland K, ter Laak AM, Smit MJ, et al. Mutational analysis of the antagonist-binding site of the histamine H(1) receptor. *J Biol Chem* 1999; 274: 29994-30000.
8. Yanai K, Watanabe T, Yokoyama H, et al. Histamine H1 receptors in human brain visualized in vivo by [¹¹C]doxepin and positron emission tomography. *Neurosci Lett* 1992; 137: 145-8.
9. Frossard N, Melac M, Benabdesselam O, et al. Consistency of the efficacy of cetirizine and ebastine on skin reactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 61-5.
10. Larbig M, Stamm H, Casper A, et al. Twenty-four hour anti-H1 activity of levocetirizine measured by thermography is superior to fexofenadine. [abstract no. 248]. Abstract book of the XXIII EAACI Congress, Amsterdam 2004; 80.
11. Grzelewska-Rzymowska I, Gondorowicz K, Cieślewicz G i wsp. Wpływ loratadyny, wybiórczego antagonisty receptorów histaminowych (H1) na skurcz oskrzeli wywołany wziewaniem histaminy. *Pneumonol Allergol Pol* 1992; 60: 16-21.
12. Miadonna A, Milazzo N, Lorini M, et al. Inhibitory effect of the H1 antagonist loratadine on histamine release from human basophils. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 12-7.
13. Charlesworth EN, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. Effect of cetirizine on mast cell-mediator release and cellular traffic during the cutaneous late-phase reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 905-12.
14. Stübner P, Ziegelmayer R, Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna Challenge Chamber (VCC). *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 891-902.
15. Leprevost C, Capron M, De Vos C, et al. Inhibition of eosinophil chemotaxis by a new antiallergic compound (cetirizine). *Int Arch Allergy Immunol* 1988; 87: 9-13.
16. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 (or CD 54) expression on conjunctival epithelium in both early-and late-phase reactions after allergen-specific challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 612-21.
17. Meltzer EO. Performance effects of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 613.
18. Yanai K, Watanabe T, Hatazawa J, et al. Mapping of histamine H1 receptors in human brain by positron emission tomography with [¹¹C]pyrilamine. *J Neurochem* 1992; 59: 128-36.
19. Leurs R, Church MK, Tagliatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489-98.
20. Keam SJ, Plosker GL. Rupatadine: a review of its use in the management of allergic disorders. *Drugs* 2007; 67: 457-74.
21. Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 1989-2001.
22. Merlos M, Giral M, Balsa D, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 114-21.
23. Barron S, Ramis I, Garcia-Rafanell J, Merlos M. Inhibitory activity of rupatadine on pro-inflammatory cytokine production, relationship with binding affinity. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27 (Suppl. 2): 161-2.
24. Giral M, Balsa D, Ferrando R, 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.
25. Izquierdo I, Merlos M, Garcia-Rafanell J. Rupatadine, a new selective histamine H1 receptor and plateletactivating factor (PAF) antagonist: a review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 451-68.
26. Queralt M, Merlos M, Giral M, Puigdemont A. Dual effect of a new compound, rupatadine, on edema induced by platelet-activating factor and histamine in dogs: comparison with antihistamines and PAF antagonists. *Drug Dev Res* 1996; 39: 12-8.
27. 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.
28. Queralt M, Brazis P, Merlos M, et al. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF-alpha release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-1. *Inflamm Res* 2000; 49: 355-60.
29. Stuebner P, Horak F, Ziegelmayer R, et al. Effects of rupatadine vs placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 37-44.
30. Izquierdo I, Nieto C, Ramis J, et al. Pharmacokinetics and dose linearity of rupatadine fumarate in healthy volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19 (Suppl. A): 189-203.
31. Curtin ML. Current status of platelet activating factor antagonists. *Exp Opin Ther Patents* 1998; 8: 703-11.
32. Marques SA, Dy LC, Southall MD, et al. The platelet-activating factor receptor activates the extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase and induces proliferation of epidermal cells through an epidermal growth factor-receptor-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 1026-35.
33. Merlos M, Balsa D, Giral M, et al. Inhibition of rat peritoneal mast cell exocytosis by rupatadine fumarate: a study with different secretagogues. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19 (Suppl. A): 148.
34. Izquierdo I, Merlos M, Garcia-Rafanell J. Rupatadine, a new selective histamine H1 receptor and platelet activating factor (PAF) antagonist: a review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 451-68.
35. Merlos M, Ramis I, Balsa D, et al. Inhibitory effect of rupatadine on TNF-alpha release from human monocytes and

- mast cell line HMC-1. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (Suppl. 1): S62.
36. Barron S, Ramis I, Merlos M. Rupatadine inhibits the inflammatory component of allergic response: cytokine release, adhesion molecule expression and inflammatory cell recruitment. 23rd EAACI Congress, 2004, Amsterdam.
 37. Izquierdo I, Nieto C, Ramis J, et al. Pharmacokinetics and dose linearity of rupatadine fumarate in healthy volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19 (Suppl. A): 189-203.
 38. Ramis I, Giral M, Ferrando R, Merlos M. Inhibition of PAF- and LTB4-induced human neutrophil chemotaxis by rupatadine using a new fluorescent chemotaxis assay. *Allergy* 2000; 55 (Suppl. 63): 94-5.
 39. Barron S, Ramis I, Merlos M. Effect of rupatadine on lymphocyte cytokine production. *Allergy Clin Immunol Int* 2005; 1 (Suppl. 1): 427.
 40. Barron S, Roman J, Michelena P, et al. Rupatadine inhibits cytokine production and NF-kappa-beta activity by histamine H1 receptor-dependent mechanism. *Rev Rinol* 2006; 6: 18.
 41. Merlos M, Giral M, Balsa D, et al. Rupatadine inhibits the eosinophil recruitment in BAL fluid of ovalbumin-sensitized guinea pigs. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (Suppl. 1): S218.
 42. Izquierdo I, Paredes I, Lurigados C, et al. A dose ranging study of rupatadine fumarate in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55 (Suppl. 63): 275.
 43. Perez I, De la Cruz G, Villa M, Izquierdo I. Rupatadine in allergic rhinitis: pooled analysis of efficacy data. *Allergy* 2002; 57 (Suppl. 73): 245.
 44. Martinez-Cocera C, De Molina M, Marti-Guadano E, et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 22-9.
 45. Saint-Martin F, Dumur JP, Perez I, Izquierdo I. 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 Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 34-40.
 46. Guadano EM, Serra-Batlles J, Meseguer J, et al. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy* 2004; 59: 766-71.
 47. Maiti R, Rahman J, Jaïda J, et al. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis. A comparative study of efficacy and safety. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 796-800.
 48. Polish Allergy Society – Consensus. Antihistamines in medicine practice. Ed. Sesja 2005 [in Polish].
 49. Valero A, Bartra J, Serrano C, et al. Rupatadine reduces nasal obstruction in allergen-induced rhinitis. *Allergy* 2007; 62 (Suppl. 83): 137-8.
 50. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl): S147-S333.
 51. Fantin S, Maspero J, Bisbal C, 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. *Allergy* 2008; 63: 924-31.
 52. Valero A, de la Torre F, Castillo JA, et al. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis. A multicentre, open-label study in Spain. *Drug Safety* 2009; 32: 33-42.
 53. Valero A, Izquierdo I, Giral, et al. Rupatadine improves nasal symptoms, quality of life (ESPRINT-15) and severity in a sub-analysis of a cohort of spanish allergic rhinitis patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 229-35.
 54. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-43.
 55. Church MK, Maurer M, Simons FE et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA²LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459-66.
 56. Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, et al. Once daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 223-8.
 57. Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analyses to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23: 1088-91.
 58. Krause K, Zuberbier T, Maurer M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contract urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 243-49.
 59. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use: guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. London: Committee for Medicinal Products from EMA.
 60. International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Topic E1 A note for guidance: population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety. Geneva: ICH, 1995.
 61. Grzelewska-Rzymowska I. The cardiac effect of the second generation of antihistamines. *Pneumonol Alergol Pol* 2001; 69: 217-26.
 62. Caballero R, Valenzuela C, Longobardo M, et al. Effects of rupatadine, a new dual antagonist of histamine and platelet-activating factor receptors, on human cardiac kv1.5 channels. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1071-81.
 63. Donado E, García O, Pérez I, et al. Cardiac safety of rupatadine according to the new ICH guideline: a "thorough QT/QTc study" [abstract no. 760 plus poster]. 25th EAACI Congress 2006, Vienna.
 64. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, et al. Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1305-24.
 65. Barbanoj MJ, Garcia-Gea C, Morte A, et al. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 311-21.
 66. Vuurman E, Theunissen E, van Oers A, et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2007; 22: 289-97.