

# Rupatadyna

**Dr hab. n. med.  
Radosław Gawlik**

Katedra i Klinika Chorób  
Wewnętrznych, Alergologii,  
Immunologii Klinicznej  
Śląskiego UM w Katowicach.

Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med.  
Barbara Rogala

T E R A P I A

## Rupatadine

### S U M M A R Y

**In the article is reviewed the profile of rupatadine, a new dual platelet-activating factor and H1-receptor antagonist that offers an comprise option for the treatment of allergic diseases.**

**W artykule omówiono mechanizm działania, skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo nowego leku antyhistaminowego o podwójnym mechanizmie działania, rupatadyny. Rupatadyna dzięki swym działaniom przeciwzapalnym wykracza poza jedynie antyhistaminowe działanie w leczeniu chorób alergicznych**

Gawlik R.: Rupatadyna. Alergia, 2011, 3: 21-23

Z roku na rok przybywa w Polsce osób cierpiących na choroby alergiczne.

Opublikowany w 2008 raport podsumowujący badanie ECAP – Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce wykazał, że średnio 21-22% populacji cierpi z powodu nieżyty alergicznego nosa, a są regiony, gdzie takie objawy ma nawet co trzecia osoba. Jeszcze 20 lat temu było to zaledwie 13%. W tym aspekcie szybko dorównujemy do państw wysokorozwiniętych. Choroby alergiczne są jeszcze często nierozpoznawalne i niewłaściwie leczone. Jak dobrze wiemy jednym z głównych mediatorów odpowiedzialnych za rozwój alergicznego nieżyty nosa, pokrzywki jest histamina. Dlatego też w leczeniu tych chorób najczęściej stosujemy leki działające na receptor histaminowy H1. Aktualnie dostępne antyhistaminiki różnią się znacznie skutecznością oraz bezpieczeństwem od pierwszej generacji tych leków.

Jak podkreśla dokument ARIA istnieje duża potrzeba stosowania leku antyhistaminowego, który poza skutecznością w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wykazywałby dodatkowy wpływ na astmę oskrzelową (1). Wydaje się, w oparciu o opublikowane wyniki badań, że rupatadyna może spełniać te oczekiwania oferując nową jakość w leczeniu chorób alergicznych. Rupatadyna jest aktywnym lekiem nie wymagającym aktywacji co sprawia, że działa szybko.

**Farmakologiczny profil rupatadyny przedstawia duży antagonizm wobec receptorów histaminowych H1 oraz receptorów dla czynnika aktywującego płytki (PAF).**

- Lek wiąże się z receptorem H1 trwale i mocno, działając jak odwrotny agonista co wydłuża czas jego działania. Badania porównawcze powinowactwa do receptora H1 wykazały, że rupatadyna cechuje się największym powinowactwem wśród leków antyhistaminowych znacznie większym niż feksofenadyna czy levocetyryzyna (2).
- Rupatadyna wiążąc się z receptorami dla PAF, powoduje ich blokadę. Cecha ta jest istotna klinicznie w przypadku wywoływanych przez PAF alergicznych procesów zapalnych i objawów nadreaktywności oskrzeli. Aktywność anty PAF udowodnił także Chuch w swych badaniach, gdzie wykazał, że rupatadyna zmniejsza nie tylko wielkość rumienia (co cechuje wszystkie leki antyhistaminowe) ale zmniejsza wywołaną przez PAF agregację płytek krwi (3).
- Trzecią składową działania rupatadyny jest jej dodatkowe działanie przeciwzapalne polegające na: hamowaniu degranulacji komórek tłuszcznych i uwalnianiu histaminy oraz cytokin (m.in. IL-4,5,6,8, TNF  $\alpha$ ), hamowaniu chemotaksji eozynofili i neutrofilów, hamowaniu ekspresji molekuł adhezyjnych (CD18, CD11b) oraz hamowaniu czynników transkrypcyjnych.

Podana doustnie rupatadyna jest szybko wchłaniana osiągając po 45 -60 minutach maksymalne stężenie w surowicy, co jest zgodne z obserwacjami klinicznymi (4). Szybki początek działania rupatadyny wykazano u chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa w badaniach z zastosowaniem komory ekspozycyjnej (Vienna exposure chamber) zawierającej pyłek roślin (5).

U chorych stosujących przez długi okres rupatadynę nie obserwowano zjawiska tachyfilaksji.

Rupatadyna jest metabolizowana przez enzymy wątroby głównie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. Niektóre metabolity zachowują działanie antyhistaminowe przyczyniając się do wydłużenia działania leku. Po sprzężeniu z kwasem glikuronowym metabolity rupatadyny wydzielane są do żółci, a stamtąd wydalane z kałem (60,9%) oraz moczem (34,6 %). Z uwagi na potencjalną możliwość interakcji rupatadyna nie powinna być stosowana z lekami inhibitorami CYP3A4 np. ketokonazolem, erytromycyną, z sokiem grapefruitowym.

## **Bezpieczeństwo.**

Sedacja towarzysząca stosowaniu antyhistaminików zależy od zdolności ich penetracji do OUN. Hamujący wpływ leków na receptory histaminowe H1obecne w OUN powoduje spowolnienie psychomotoryczne, zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej, sedację i zaburzenia uwagi.

**Rupatadyna wraz z feksofenadyną należą do tych antyhistaminików, które w najmniejszym stopniu wpływają na sprawność psychofizyczną.**

Nie obserwowano znaczącego wpływu rupatadyny na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi. Właściwości leku nie odbiegają od innych leków antyhistaminowych 2-giej generacji (6). Rupatadyna nie nasila działania alkoholu i lorazepamu.

Analiza grupy 120 chorych na alergiczny nieżyt nosa stosujących przez ponad 12 miesięcy rupatadynę wykazała małą częstość występowania objawów niepożądanych pod postacią senności (u 6%), bólów głowy, suchości w jamie ustnej (< 1%) (7).

Opracowane przez Picado i wsp. dane dotyczące objawów niepożądanych towarzyszących stosowaniu 10 mg rupatadyny w badaniach klinicznych obejmujących

2025 chorych wykazały, że najczęściej pojawiają się: senność (9,5%), ból głowy (6,8%), zmęczenie (3,2%) (8).

Wśród uczestniczących w badaniach nie obserwowano żadnych istotnych zmian w zapisie EKG oraz w wynikach badań laboratoryjnych, co potwierdza wysokie bezpieczeństwo długotrwałego stosowania rupatadyny.

Rupatadyna jest lekiem, którego profil bezpieczeństwa długofalowego (1 rok) został pozytywnie oceniony zgodnie ze szczegółowymi zaleceniami Europejskiej Agencji Leków EMA i wytycznymi europejskimi ICH E14 (9).

## Leczenie

Rupatadyna znalazła zastosowanie w leczeniu sezonowego i przewlekłego alergicznego nieżytu nosa oraz pokrzywki. Lek potwierdził, że jest bardziej skuteczny niż placebo a efekt terapeutyczny jest proporcjonalny do zastosowanej dawki (10).

Leczenie alergicznego nieżytu nosa jest bardzo ważnym postępowaniem terapeutycznym mającym na uwadze związek choroby z występowaniem i ciężkością astmy oskrzelowej. Poza istotnym pogorszeniem jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa nasila on znamienne przebieg astmy oskrzelowej. Leczenie alergicznego nieżytu nosa obejmuje prewencję, farmakoterapię, immunoterapię alergenową. Stosowanie nowoczesnych antyhistaminików 2-giej generacji jest rekomendowane przez ARIA w leczeniu ANN (Aria). W tym celu ocenę skuteczności rupatadyny oparto na nowej klasyfikacji nieżytów podzielonych na okresowe (objawy występują przez mniej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż 4 tygodnie) i przewlekłe (przez więcej niż 4 dni w tygodniu i trwające ponad 4 tygodnie). Obydwie postaci mogą przybierać w zależności od nasilenia objawów formę łagodną lub umiarkowanie-ciężką.

Analiza wyników leczenia rupatadyną w dawce 10 lub 20 mg 560 chorych na okresowy alergiczny nieżyt nosa i 708 na przewlekły alergiczny nieżyt nosa wykazała znacząca statystycznie znamiennej redukcję wskaźnika nasilenia objawów TSS, (total symptom score) w obu grupach odpowiednio (58,1% i 52,4% ) (11).

Zastosowanie rupatadyny u 360 chorych na alergiczny nieżyt nosa o różnym stopniu ciężkości wg ARIA doprowadziło po 4 tygodniach leczenia do znacznego zmniejszenia nasilenia dolegliwości (spadek wskaźnika objawów nosowych TNSS z 8,2 do 3,1) oraz zmniejszenia ciężkości choroby (ciężka z 36,1% do 2,2%, łagodna z 63,9% do 16,2% ) oraz znaczącej poprawy jakości życia HRQoL (12).

W piśmiennictwie znajdujemy wiele badań wykazujących skuteczność rupatadyny w leczeniu sezonowego, całorocznego i przewlekłego alergicznego nieżytu nosa (13,14), obserwując szybki początek działania leku (5) oraz wysoki profil bezpieczeństwa (7).

Rupatadyna zmniejsza liczbę kichnięć, łzawienie, wydzielanie wodnistej wydzieliny z nosa oraz świąd nosa. Porównując z placebo najlepszy efekt obserwowano w redukcji wodnistej wydzieliny.

W badaniu porównującym skuteczność rupatadyny i cetyryzyny w leczeniu okresowego nieżytu nosa, opierając się na wskaźniku DTSSm (mean daily total symptom score) autorzy wykazali po 12 tygodniach obserwacji podobny stopień poprawy sugerując szybsze działanie rupatadyny (15).

W prospektywnym badaniu o podobnym założeniu, a dotyczącym przewlekłego alergicznego nieżytu nosa autorzy analizując grupę 543 chorych wykazali dużą

skuteczność rupatadyny już po 1 dniu stosowania. Oceniając zmniejszenie wskaźnika występowania objawów TSS rupatadyna okazała się skuteczniejsza od cetyryzyny (16).

Badania porównawcze z innymi antyhistaminikami dowiodły, że rupatadyna jest równie lub bardziej skuteczna, przewyższając równocześnie znacząco placebo.

Leki antyhistaminowe H1 są lekami z wyboru w leczeniu przewlekłej pokrzywki. Niestety wielu chorych nie odczuwa wystarczającej ulgi po zastosowaniu podstawowej dawki leku. Przyczynami takiego stanu jest zapotrzebowanie na większe dawki antyhistaminiku celem zneutralizowania większego stężenia histaminy, oraz zaangażowanie w mechanizm pokrzywki innych mediatorów zapalenia jak czynnik aktywujący płytki (PAF) lub eikozanoidy.

Opracowane ostatnio wytyczne Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej zalecają stosowanie w takich przypadkach do 4 krotnie większych dawek antyhistaminiku. (17). Możliwość podwójnego blokowania receptorów wydaje się być skuteczną opcją leczenia przewlekłej pokrzywki. Badania Churcha z zastosowaniem poczwórnej dawki rupatadyny u chorych na przewlekłą pokrzywkę wykazały jej skuteczność oraz dobrą tolerancję (3). Celem badania było także ocena skuteczności antagonizowania aktywności PAF u badanych chorych. Zastosowana dawka 40 mg rupatadyny wywoływała, maksimum po 6h, zmniejszenie o 87,1% wywołanego podaniem PAF rumienia skóry oraz o 82,9% zmniejszenie agregacji płytek indukowanej czynnikiem aktywującym płytki (3).

### **PAF zaangażowany jest w patomechanizm świądu skóry oraz pokrzywki. Szczególnie podkreśla się rolę PAF w rozwoju pokrzywki na zimno (18,19).**

W randomizowanym, naprzemiennym, podwójnie zaślepionym badaniu 21 chorych na pokrzywkę na zimno rupatadyna w dawce 20 mg okazała się bardzo skuteczna.

Zastosowania antagonisty PAF pozwoliło na zwiększenie tolerancji niskiej temperatury u chorych na pokrzywkę. Podanie u tych chorych rupatadyny umożliwiło znaczące obniżenie temperatury wywołującej zmiany pokrzywkowe z 12OC do 4OC. Jednocześnie zmniejszała się wielkość rumienia oraz intensywność świądu (20).

Rupatadyna jest ciekawym połączeniem leku o właściwościach przeciwalergicznym i przeciwzapalnym. Duże oczekiwania wiążą się z jego działaniem antyPAF. Pomimo, że wiedza o roli PAF w mechanizmie reakcji alergicznych jest ograniczona, istnieją dane wskazujące na jego zaangażowanie, jak choćby badania wykazujące ścisłą korelację pomiędzy nasileniem anafilaksji a surowiczym stężeniem PAF, czy też degranulacją komórki tucznej pod wpływem aktywacji receptora dla PAF (21,22).

Takie właściwości rupatadyny powodują, że może być przydatna w innych niż alergiczny nieżyt nosa i pokrzywka chorobach z udziałem komórek tucznych jak np u chorych na mastocytozę.

Właściwości rupatadyny sprawiają, że została zaliczona do podstawowych leków antyhistaminowych II generacji stosowanych w leczeniu alergicznego nieżytku nosa. Podwójny mechanizm działania, skuteczność, bezpieczeństwo czynią z leku dobre narzędzia w leczeniu chorób alergicznych.

**Opierając się na dotychczasowych badaniach nad rupatadyną wydaje się, że posiadając szerokie właściwości przeciwzapalne, w tym możliwość blokowania receptora dla czynnika aktywującego płytki lek ten będzie znajdował dalsze zastosowania. □**

Pracę nadesłano. 2011.10.15  
Zaakceptowano do druku 2011.10.20

Piśmiennictwo: 1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160. 2. Merlos M, Giral M, Balsa D i wsp. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 114-121. 3. Chuch MK. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *Br J Dermatol*. 2010; 163 :1330-2. 4. 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* 2003;39:451–468. 5. Stuebner P, Horak F, Ziegelmayer R i wsp.: 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. 6. Jáuregui I, Mullol J, Bartra J, et al. H1 antihistamines: psychomotor performance and driving. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:37-44. 7. Valero A, de la Torre F, Castillo JA i wsp. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Drug Safety* 2009;32: 33-42. 8. Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1989-2001. 9. ICH Harmonized Tripartite Guideline E14. The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-antiarrhythmic Drugs. 2005;39:243. 10. Izquierdo I, Paredes I, Lurigados C, Sospedra E, Cooper M, Thomas H. A dose ranging study of rupatadine fumarate in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:275-8. 11. Izquierdo I, Valero A, Garcia O, Pérez I, Mullol J, Van Cauwenberge P. Clinical efficacy of rupatadine in allergic rhinitis under ARIA criteria: pooled analysis. *Allergy Clin Immunol Int* 2005;1:271-7. 12. Valero A, Izquierdo I, Giralt J, i wsp. Rupatadine Improves Nasal Symptoms, Quality of Life (ESPRINT-15) and Severity in a Subanalysis of a Cohort of Spanish Allergic Rhinitis Patients . *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 229- 235. 13. Guadaño EM, Serra Batlles J, Meseguer J, i wsp. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy*.2004; 59:766-71 , 14. Kowalski ML, Jukiewicz D, Kruszewski-J, i wsp. Rupatadine 10 and 20 mg are effective and safe in the treatment of perennial allergic rhinitis after 4 weeks of treatment: A randomized, double-blind, controlled trial with loratadine and placebo. *Therapy*. 2009; 6 :417-25. 15. Martínez-Cócera C, De Molina M, Martí-Guadaño E, i wsp. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: A randomised, double-blind parallel study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15: 22-9. 16. Fantin S, Maspero J, Bisbal C, Agache I i wsp. international Rupatadine study group. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63: 924-31. 17. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C i wsp. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427–43. 18. Wasserman SI, Ginsberg MH. Release of platelet 4 factor into the blood after cold challenge of patients with cold urticaria. *J Allergy ClinImmunol* 1984;74:275-279. 19. Grandel KE, Farr RS, Wanderer AA, Eisenstadt TC, Wasserman SI. Association of platelet-activating factor with primary acquired cold urticaria. *N Engl J Med* 1985; 313:405-409. 20. Metz M, Scholz E, Ferrán M, Izquierdo I, Giménez-Arnau A, Maurer M. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104: 86-92. 21. Vadas P, Gold M, Perelman B i wsp. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 358, 28–35 ; 22. Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P I wsp. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 :1137– 1145.

Zamknij

Drukuj