

Adam J. Sybilski^{1,2}

Rupatadyna – panaceum na choroby alergiczne? Przegląd literatury

Rupatadine – a panacea for allergies? A literature review

¹ II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

² Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, e-mail: adam.sybilski@cskmswia.pl

Streszczenie

Choroby alergiczne należą do najczęstszych chorób przewlekłych. Częstość ich występowania stale wzrasta i obecnie szacuje się, że około 40% populacji cierpi na przynajmniej jedną z chorób alergicznych. Aktualne wytyczne dotyczące leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywki zalecają nowoczesne leki przeciwhistaminowe II generacji. Rupatadyna jest pierwszą cząsteczką hybrydową o wysokim powinowactwie do receptora H₁, wynikającym z wybitnie silnego wiązania z tym receptorem. Wykazuje ona znaczną selektywność wiązania receptorów H₁, większą w płucach niż w mózgu. Cechuje się około 25 razy silniejszym działaniem przeciwhistaminowym w porównaniu z cetyryzyną i 75 razy w porównaniu z loratadyną. Drugi mechanizm działania rupatadyny polega na silnym wpływie antagonistycznym w stosunku do receptora dla czynnika aktywującego płytki (PAF). Rupatadyna jest szybko wchłaniana, co koreluje z początkiem aktywności anti-H₁ i anti-PAF, ocenianej przez hamowanie nasilenia zaczerwienienia i bąbla pokrzywkowego. Z białkami osocza jest wiązana w około 99%, ale równocześnie jest bardzo dobrze rozpraszana do innych tkanek i nie jest zatrzymywana we krwi obwodowej. Ulega metabolizmowi w wątrobie poprzez procesy utleniające i sprzęganie z glukuronidem. Wiele badań wskazuje, że rupatadyna w dawce 10 mg jest co najmniej tak samo skuteczna jak desloratadyna, cetyryzyna, loratadyna i ebastyna w zmniejszaniu objawów alergicznych w przebiegu alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki. Potwierdzono również jej skuteczność w łagodzeniu reakcji po ukąszeniu owadów. Rupatadyna wpływa korzystnie na codzienne funkcjonowanie pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i pokrzywką oraz poprawia jakość ich życia. Jednocześnie w wielu przekrojowych badaniach udowodniono, że rupatadyna ma dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji u dorosłych i u dzieci oraz nie powoduje niekorzystnych skutków sercowo-naczyniowych.

Słowa kluczowe: rupatadyna, alergiczny nieżyt nosa, pokrzywka, leczenie

Abstract

Allergic diseases are one of the most common chronic diseases. The incidence of allergies is constantly increasing, and it is currently estimated that around 40% of the population suffers from at least one allergy. Current guidelines for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria recommend modern second-generation antihistamines. Rupatadine is the first hybrid molecule with high affinity for the H₁ receptor resulting from remarkably strong binding to this receptor. It exhibits significant H₁ receptor binding selectivity, greater in the lungs than in the cerebellum. It has antihistamine effect that is about 25 and 75 times stronger than that of cetirizine and loratadine, respectively. The second mechanism of its action is a strong antagonism of the platelet-activating factor (PAF) receptor. Rupatadine is rapidly absorbed, which correlates with the onset of anti-H₁ and anti-PAF activity. Rupatadine is approximately 99% bound to plasma proteins, but at the same time it is very well distributed to other tissues. It undergoes metabolism in the liver through oxidative processes and glucuronide conjugation. Many studies indicate that rupatadine (10 mg) was at least as effective as desloratadine, cetirizine, loratadine and ebastine in reducing allergic symptoms in allergic rhinitis and urticaria. It has also been confirmed to be effective in relieving the symptoms of insect bite response. Rupatadine has a positive effect on the daily functioning of patients with allergic rhinitis and urticaria, and improves the quality of life of these people. At the same time, many cross-sectional studies have shown that rupatadine has a good safety and tolerability profile in adults and children and has not shown adverse cardiovascular effects.

Keywords: rupatadine, allergic rhinitis, urticaria, treatment

ChOROBY alergiczne należą do najczęstszych chorób przewlekłych stwierdzanych przez lekarzy ogólnych, które jednocześnie często są niedostatecznie rozpoznawane i leczone. Dodatkowo częstość występowania tych schorzeń stale wzrasta. Szacuje się, że obecnie około 40% populacji cierpi na przynajmniej jedną z chorób alergicznych. Dotyczy to zwłaszcza dzieci i młodych dorosłych, częściej mieszkańców miast⁽¹⁻⁵⁾. Zjawisko to ma to negatywny wpływ na jakość życia, styl życia (w tym sport i rekreację), na wyniki w szkole/pracy i – co bardzo istotne – pociąga za sobą ogromne koszty^(6,7). Dwie spośród najczęstszych chorób alergicznych – alergiczny nieżyt nosa (ANN) i pokrzywka – są szczególnie uciążliwe, ponieważ ich objawy mogą zakłócać sen, wpływać na zachowanie i codzienne czynności, upośledzać funkcje poznawcze, a także pogarszać wyniki w szkole lub w pracy. Na podstawie polskich badań epidemiologicznych ocenia się, że na ANN cierpi 22,54% populacji⁽⁸⁾, a 11,2% osób miało co najmniej jeden epizod pokrzywki w życiu⁽⁹⁾. Czy jest możliwe skuteczne leczenie tych chorób? Czy istnieje panaceum (domniemany środek leczniczy przeciw wszystkim chorobom) na ANN i pokrzywki?

Kluczowe znaczenie w patofizjologii tych schorzeń ma histamina, dlatego leki przeciwhistaminowe H_1 stanowią leczenie pierwszego wyboru w przypadku ANN i pokrzywki⁽¹⁰⁻¹²⁾. Oprócz histaminy w kaskadzie zapalnej bierze udział szereg mediatorów stanu zapalnego, które odgrywają wiodącą rolę w odpowiedzi na prowokację alergenem. W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na czynnik aktywujący płytki krwi (*platelet-activating factor*, PAF) jako potencjalny cel poprawy kontroli objawów chorób alergicznych⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywki zalecają nowoczesne leki przeciwhistaminowe H_1 II generacji. Zastąpiły one związki I generacji ze względu na większą skuteczność i szerszy profil bezpieczeństwa^(16,17).

RUPATADYNA – PIERWSZA CZĄSTECZKA HYBRYDOWA O WYSOKIM POWINOWACTWIE DO RECEPTORA H_1

Nową jakością i spełnienie nadziei na skuteczne leczenie dzieci i dorosłych z ANN i pokrzywką może stanowić rupertadyna⁽¹⁸⁾, będąca pierwszą cząsteczką hybrydową. Składa się ona z dwóch połączonych, funkcjonalnie odrębnych podjednostek farmakologicznych. Jest lekiem przeciwhistaminowym II generacji o wysokim stopniu blokowania receptora H_1 , wynikającego z wybitnie silnego wiązania z tym receptorem (około 7 razy silniejszego niż w przypadku lewocetyryzyny i 29 razy silniejszego niż w przypadku feksofenadyny). Jednocześnie rupertadyna wykazuje znaczną selektywność wiązania receptorów H_1 , większą w płucach niż w mózgu (70% w stosunku do zajętości receptora <10%). Lek ten cechuje się około 25 razy silniejszym działaniem przeciwhistaminowym w porównaniu z cetyryzyną i 75 razy w porównaniu z loratadyną^(19,20). Drugi mechanizm działania rupertadyny polega na silnym wpływie antagonistycznym w stosunku do receptora dla PAF – prozapalnego, endogennego

mediatora lipidowego. Efekty przypisywane działaniu PAF obejmują agregację płytek, degranulację komórek tłuszczowych, aktywację makrofagów i neutrofilów oraz chemotaksję i aktywację eozynofili. W ludzkich eozynofilach PAF aktywuje dwie różne ścieżki sygnałowe i efektorowe sprzężone z monomerycznymi lub dimerycznymi receptorami tego czynnika na błonie komórkowej. W zależności od tego, które białko G jest aktywowane, PAF może wywoływać albo chemotaksję eozynofili, albo ich degranulację. Stanowi on jeden z najsilniejszych mediatorów chemotaksji eozynofili w drogach oddechowych. Poprzez te mechanizmy PAF wywołuje objawy charakterystyczne dla procesu zapalnego: skurcz mięśni gładkich oskrzeli i zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych (obrzęk). Jego prowokacja u zdrowych ochotników wywołuje objawy nieżyty nosa (blokada, świąd, kichanie i wyciek wodnistej wydzieliny), co świadczy o znaczącym udziale tego mechanizmu w zapaleniu alergicznym⁽¹⁵⁾. Rupertadyna jako inhibitor PAF hamuje degranulację komórek tłuszczowych aktywowaną przez PAF (brak takiego działania w przypadku innych leków przeciwhistaminowych II generacji). Chociaż wykazano, że PAF indukuje uwalnianie histaminy z komórek tłuszczowych w ludzkim płucu i krwi obwodowej, nie wywiera on działania degranulującego na komórki tłuszczowe w skórze⁽²¹⁾. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników stosujących mikrodializę 80% odpowiedzi pęcherzyków wywołanej przez śródskórne wstrzyknięcie PAF było mediowane przez sam PAF, bez znaczącego wzrostu stężenia histaminy, co wskazuje, że PAF pośredniczy w działaniu na ludzką skórę poprzez mechanizmy niezależne od degranulacji komórek tłuszczowych⁽²²⁾. Podskórne wstrzyknięcie PAF powoduje ból, ekstremalne swędzenie i powstanie pęcherza pokrzywkowego. Wszystkie obecnie potwierdzone mechanizmy działania rupertadyny przedstawiono w tab. 1.

FARMAKOKINETYKA RUPATADYNY

Profil farmakokinetyczny rupertadyny jest dobrze udokumentowany. Po podaniu dorosłym pojedynczej dawki doustnej rupertadyna jest szybko wchłaniana ($T_{max} = 0,75-1$ godz.). Jej szybkie wchłanianie koreluje z początkiem aktywności anty- H_1 i anty-PAF, ocenianej przez hamowanie nasilenia zaczerwienienia i bąbla pokrzywkowego. W badaniach klinicznych wykazano początek działania i znoszenie objawów już po 12 godzinach od podania leku. Rupertadyna jest w dużym stopniu wiązana z białkami osocza (98,5–99%), ale równocześnie jest bardzo dobrze rozprowadzana do innych tkanek i nie jest zatrzymywana we krwi obwodowej. Ulega ona metabolizmowi w wątrobie poprzez procesy utleniające i sprzężanie z glukuronidem. Jest metabolizowana głównie przez enzym 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4), a niektóre jego aktywne metabolity zachowują działanie przeciwhistaminowe (choć nie przeciw PAF), przyczyniając się do jej długiego czasu działania^(13,23,24). Rupertadyna ma kilka aktywnych metabolitów, takich jak desloratadyna, 3-hydroksydesloratadyna, 6-hydroksydesloratadyna i 5-hydroksydesloratadyna. Okres półtrwania ($T_{1/2}$) wynosi 5,8 godziny, co umożliwia dawkowanie rupertadyny raz na dobę zarówno u dzieci, jak i u dorosłych^(18,25).

1	Jest silnym i selektywnym odwrotnym agonistą receptora histaminowego H ₁ , który powoduje również specyficzne hamowanie receptorów PAF
2	Posiada wysokie powinowactwo do receptorów histaminowych H ₁ i wykazuje wyraźną selektywność wiązania z obwodowymi receptorami H ₁ w płucach w porównaniu z receptorami mózgowymi (mózgdek)
3	Hamuje inne procesy zapalne/mediatory (oprócz degranulacji komórek tucznych): chemotaksję eozynofili i neutrofilii, wydzielanie cytokin prozapalnych (interleukiny IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF i TNF-α), produkcję i ekspresję cząsteczek adhezyjnych (CD11b i CD18)
GM-CSF – <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> , czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; PAF – <i>platelet-activating factor</i> , czynnik aktywujący płytki; TNF-α – <i>tumour necrosis factor α</i> , czynnik martwicy nowotworu α.	

Tab. 1. Mechanizmy działania rupatadyny

ZASTOSOWANIE KLINICZNE RUPATADYNY – SKUTECZNOŚĆ

Przedstawione spostrzeżenia skłoniły do włączenia rupatadyny do standardów leczenia ANN i pokrzywki. Obecnie lek ten w postaci tabletek jest rekomendowany w objawowym leczeniu ANN i pokrzywki u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat; zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Roztwór doustny rupatadyny 1 mg/ml został zatwierdzony do leczenia ANN i pokrzywki u dzieci w wieku 2–11 lat^(26–28).

Rupatadyna w leczeniu ANN

W metaanalizie przeprowadzonej w 2013 roku badano skuteczność rupatadyny w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa poprzez zebranie danych dotyczących zmniejszenia objawów z dziesięciu randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań z udziałem łącznie 2573 pacjentów⁽²⁹⁾. We wszystkich badaniach rupatadyna działała znacznie lepiej niż placebo w zmniejszaniu nieżyty nosa, kichania, swędzenia nosa, niedrożności nosa oraz swędzenia i łzawienia oczu. Wykazano jej szybki początek działania i długotrwałą aktywność po dawkowaniu raz na dobę. Badania porównawcze udowodniły podobieństwo efektu działania rupatadyny do innych leków przeciwhistaminowych (cetyryzyny, desloratadyny, ebastyny i loratadyny) zarówno w okresowym, jak i przewlekłym ANN (PANN)^(30–37). Wieloośrodkowe badanie, które objęło 360 dzieci w wieku 6–11 lat z rozpoznaniem PANN, wykazało statystycznie znamiennej redukcję nasilenia objawów w stosunku do placebo, zarówno po 4, jak i po 6 tygodniach leczenia (pomiar za pomocą skali Total Nasal Symptoms Score, T4SS). Badanie to potwierdziło również znakomitą skuteczność leku w znoszeniu blokady nosa u dzieci w przebiegu PANN. To unikalne działanie może w znaczny sposób złagodzić odczuwanie choroby. Znalazło to potwierdzenie w zaobserwowanej poprawie w zakresie jakości życia (mierzonej za pomocą kwestionariusza Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, PRQLQ) we wszystkich badanych aspektach. Rupatadyna statystycznie znacznie korzystniej niż placebo wpływała na jakość życia. Ta sama grupa badaczy otrzymała podobne wyniki u dzieci

z rozpoznaniem PANN i masą ciała >25 kg⁽³⁸⁾. Przy zastosowaniu zbliżonej metodologii uzyskano wyniki sugerujące, że dorośli pacjenci z PANN otrzymujący 12-tygodniowe, ciągle leczenie rupatadyną osiągnęli lepszą kontrolę objawów niż przy jej doraźnym podawaniu⁽³⁹⁾. Wyniki te sugerują, że populacja pacjentów z PANN może odnieść korzyści z przedłużonego, stałego leczenia rupatadyną.

Pomimo udowodnionej skuteczności rupatadyny w leczeniu ANN i jej pozycji w rekomendacjach prowadzone są nowe badania oceniające ten lek. Kilka bardzo interesujących doniesień ukazało się w 2019 roku. Okubo i wsp. oceniali skuteczność rupatadyny podawanej przez 52 tygodnie pacjentom (dorośli i młodzież od 12. do 18. roku życia) z PANN. Badanie to wykazało, że rupatadyna w dawkach 10 i 20 mg jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu PANN przy długotrwałym stosowaniu. Jednocześnie dowiedziono, że zwiększenie dawki do 20 mg stanowi uzasadnioną opcję u pacjentów z PANN, u których objawy nie są skutecznie kontrolowane przez dawkę 10 mg. Rupatadyna znacznie poprawiała jakość życia pacjentów z PANN⁽⁴⁰⁾. Ten sam zespół w innym badaniu udowodnił, że rupatadyna stosowana w dawce 10 mg raz na dobę przez 2 tygodnie zapewniała lepszą skuteczność w porównaniu z placebo u dorosłych i nastolatków z okresowym ANN (*seasonal allergic rhinitis*, SAR). Dawki rupatadyny były dobrze tolerowane. Biorąc pod uwagę brak wyraźnych różnic w skuteczności, można przyjąć, że dawka początkowa dla większości pacjentów powinna wynosić 10 mg raz na dobę, a 20 mg może być opcją dla pacjentów z ciężkimi objawami⁽⁴¹⁾. Do podobnych wniosków doszedł zespół pod kierunkiem profesor Santamarí, analizując bezpieczeństwo i skuteczność rupatadyny u dzieci między 2. a 5. rokiem życia. Doustny roztwór rupatadyny podawany raz na dobę okazał się bezpieczny i korelował ze znaczną poprawą objawów ANN u małych dzieci (2–5 lat). Dodatkowo autorzy stwierdzili w omówieniu, że tylko bardzo niewielka liczba leków przeciwhistaminowych II generacji zapewnia takie łagodzenie objawów u tak małych pacjentów przy jednoczesnej niewielkiej częstotliwości występowania działań niepożądanych⁽⁴²⁾.

Ostatnio opublikowano kolejną metaanalizę siedmiu randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań, które oceniały odsetek osób reagujących na leczenie ANN za pomocą rupatadyny (10 lub 20 mg) albo placebo (tzw. badanie *real life*). Zespół pod kierunkiem profesora Mullola wykazał lepszą skuteczność rupatadyny w porównaniu z placebo w łagodzeniu objawów SAR (Total 4 Nasal Symptom Score, T4NSS; Total 2 Ocular Symptom Score, T2OSS; Total 6 Symptom Score, T6SS) w ciągu 14 dni leczenia. Do osiągnięcia określonej poprawy w grupie leczonej rupatadyną w dawce 20 mg potrzebny był krótszy czas niż w grupach przyjmujących dawkę 10 mg i placebo. Pacjenci leczeni rupatadyną w dawce 20 mg stanowili również wyższy odsetek osób, które osiągnęły pełną lub prawie pełną redukcję objawów (zarówno w T4NSS, jak i w T6SS)⁽⁴³⁾.

Podsumowując, należy stwierdzić, że rupatadyna w dawce 10 mg była co najmniej tak samo skuteczna jak desloratadyna, cetyryzyna, loratadyna i ebastyna w zmniejszaniu

objawów alergicznych u dorosłych i młodzieży z SAR lub PANN. Rupatadyna była skuteczniejsza od lewocetyryzyny w redukcji objawów ze strony nosa, zwłaszcza obrzęku. Wnioski te spowodowały, że została ona zakwalifikowana do leczenia okresowego i PANN w kategorii A (wg Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases, GARD)⁽¹⁸⁾.

Rupatadyna w leczeniu pokrzywki

Badania kliniczne wykazały skuteczność rupatadyny w przewlekłej pokrzywce spontanicznej i innych stanach pokrzywkowych oraz potwierdziły jej szybkie i trwałe działanie.

Znacząco większa liczba pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną osiągnęła $\geq 50\%$ lub $\geq 75\%$ poprawę objawów po rupatadynie w dawce 10 lub 20 mg w porównaniu z placebo. Dawka 20 mg była znacznie skuteczniejsza niż 10 mg, co potwierdzają wytyczne dotyczące stosowania wyższych niż standardowe dawek leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej^(23,44). Badania porównawcze wykazały większą poprawę w zakresie objawów pokrzywki w przypadku stosowania rupatadyny w porównaniu z cetyryzyną, desloratadyną i lewocetyryzyną^(24,45,46). Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą wykazało skuteczność doustnego roztworu rupatadyny w łagodzeniu objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dzieci w wieku 2–11 lat. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami rupatadyna w postaci roztworu doustnego jest skutecznym lekiem dla małych dzieci z przewlekłą pokrzywką spontaniczną^(47,48).

Na podstawie obserwacji, zgodnie z którymi świąd, zaczerwienienie i obrzęk występujące po śródskórnym wstrzyknięciu histaminy i PAF są identyczne z objawami po ukąszeniu komara⁽¹³⁾, przeprowadzono podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie porównujące rupatadynę w dawce 10 mg i placebo u dorosłych reagujących nasiloną reakcją skórą na ukąszenie przez komary⁽⁴⁹⁾. 15 minut po ukąszeniu przez komara nasilenie reakcji skórnej było o 48% mniejsze podczas leczenia rupatadyną niż przy przyjmowaniu placebo (55 vs 106 mm²; $p = 0,0003$), stwierdzono też o 21% większą redukcję intensywności świądu. Wyniki te sugerują skuteczność rupatadyny w łagodzeniu reakcji po ukąszeniu owadów.

RUPATADYNA POPRAWIA JAKOŚĆ ŻYCIA

Rupatadyna wpływa korzystnie na codzienne funkcjonowanie pacjentów z ANN i pokrzywką oraz poprawia jakość życia tych osób. Poprawę jakości życia obserwowano przez cały czas długotrwałego (12-miesięcznego) leczenia u pacjentów z PANN⁽⁵⁰⁾ oraz przy doraźnym (4–6-tygodniowym) stosowaniu w przypadku nasilenia objawów SAR^(51,52). Jednocześnie udowodniono, że rupatadyna miała większy pozytywny wpływ na jakość życia (ocenianą na podstawie *health-related quality of life*, HRQoL – jakości życia zależnej od stanu zdrowia) w porównaniu z innymi lekami przeciwhistaminowymi H₁ II generacji (desloratadyna, lewocetyryzyna) u dorosłych pacjentów z przewlekłą pokrzywką^(45,46).

Rupatadyna była znacznie lepsza od placebo w zakresie poprawy jakości życia u małych dzieci (2–11 lat) z przewlekłą pokrzywką spontaniczną⁽⁴⁸⁾. Lek ten miał też znaczący korzystny wpływ na jakość życia u dorosłych pacjentów z mastocytozą⁽⁵³⁾.

NAJWAŻNIEJSZE BEZPIECZEŃSTWO

Za biotransformację rupatadyny odpowiedzialny jest cytochrom P450, jednak nie odnotowano interakcji podczas jednoczesnego podawania rupatadyny z fluoksetyną (substratem CYP2D6) lub etanolem. W badaniach przeprowadzonych wśród zdrowych ochotników nie zaobserwowano znaczących klinicznie interakcji, gdy rupatadyna była podawana jednocześnie z azytromycyną (substratem glikoproteiny P z przewodu pokarmowego), a ponadto rupatadyna nie potęgowała hamującego ośrodkowy układ nerwowy działania lorazepamu. Po podaniu alkoholu dawka 10 mg rupatadyny wywoływała marginalne efekty w niektórych testach sprawności psychomotorycznej, które nie różniły się istotnie od tych wywołanych spożyciem samego alkoholu. Jednoczesne podawanie soku grejpfrutowego zwiększyło 3,5-krotnie ogólnoustrojową ekspozycję na rupatadynę, dlatego nie należy go przyjmować jednocześnie z omawianym lekiem⁽⁵⁴⁾. W wielu przekrojowych badaniach udowodniono, że rupatadyna ma dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji u dorosłych i dzieci z ANN i pokrzywką. Wyższe dawki (dwu- lub czterokrotne dawki standardowe) nie wiązały się z istotnym wzrostem zdarzeń niepożądanych. Roztwór doustny był dobrze tolerowany u dzieci z PANN lub przewlekłą pokrzywką spontaniczną, wykazując profil bezpieczeństwa nieróżniący się istotnie od profilu placebo. Nie stwierdzono nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych podczas długotrwałego stosowania (1 rok) rupatadyny, co potwierdza jej dobrą tolerancję^(29,39,45,52). Rupatadyna nie powodowała niekorzystnych skutków sercowo-naczyniowych w szeroko zakrojonych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych lub dzieci. Dawki 10 i 100 mg raz na dobę stosowane przez 5 dni u zdrowych dorosłych ochotników nie miały statystycznie ani klinicznie istotnego wpływu na repolaryzację serca⁽⁵⁵⁾.

W ostatnio opublikowanych badaniach potwierdzono bezpieczeństwo rupatadyny w długotrwałym (12-miesięcznym) leczeniu przewlekłej pokrzywki^(56,57). Również podawanie zwiększonych dawek leku (rekomendowanych w przypadku braku powodzenia w leczeniu przewlekłej pokrzywki) nie wywoływało istotnych działań niepożądanych związanych z funkcjonowaniem serca⁽⁵⁸⁾.

PODSUMOWANIE

Rupatadyna jest dobrze przebadanym nowoczesnym lekiem antyhistaminowym II generacji z dodatkową komponentą anty-PAF. Wykazuje wysoką skuteczność w wielu zaburzeniach alergicznych i cechuje się dobrą tolerancją nawet przy długim (12–24-miesięcznym) stosowaniu. Jej bezpieczeństwo udowodniono u dorosłych, młodzieży oraz u dzieci powyżej 2. roku życia. Co ważne, istnieją dowody na skuteczność rupatadyny już po wprowadzeniu jej do leczenia (tzw. badania *real life*). Jest to innowacyjna, skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Mallol J, Crane J, von Mutius E et al.: ISAAC Phase Three Study Group: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41: 73–85.
- Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR et al.: ISAAC Phase Three Study Group: Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64: 123–148.
- Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A et al.: Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergol Pol* 2014; 1: 10–18.
- Krzyż-Fałta E, Furmańczyk K, Piekarska B et al.: Allergies in urban versus countryside settings in Poland as part of the Epidemiology of the Allergic Diseases in Poland (ECAP) study – challenge the early differential diagnosis. *Postepy Dermatol Alergol* 2016; 33: 359–368.
- Raciborski F, Bousquet J, Namysłowski A et al.: Dissociating polysensitization and multimorbidity in children and adults from a Polish general population cohort. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 4.
- Linneberg A, Dam Petersen K, Hahn-Pedersen J et al.: Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy* 2016; 14: 12.
- Yoo KH, Ahn HR, Park JK et al.: Burden of respiratory disease in Korea: an observational study on allergic rhinitis, asthma, COPD, and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 527–534.
- Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F et al.: Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol* 2009; 63: 324–330.
- Raciborski F, Kłak A, Czarnecka-Operacz M et al.: Epidemiology of urticaria in Poland – nationally representative survey results. *Postepy Dermatol Alergol* 2018; 35: 67–73.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N et al.: Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA²LEN). *Allergy* 2006; 61: 1086–1096.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al.: World Health Organization; GA²LEN; AllerGen: Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8–160.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al.: Endorsed by the following societies: AAAAI, AAD, AAAITO, ACAAI, AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA²LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, ÖGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGDV, SIAAIC, SIDAeMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV and WAO: The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393–1414.
- Church MK, Mäspero JF, Maurer M et al.: The scope of pharmacological and clinical effects of modern antihistamines, with a special focus on rupatadine: proceedings from a Satellite Symposium held at the 21st World Allergy Congress, Buenos Aires, December 8, 2009. *World Allergy Organ J* 2010; 3 (Suppl): S1–S16.
- Muñoz-Cano R, Valero A, Roca-Ferrer J et al.: Platelet-activating factor nasal challenge induces nasal congestion and reduces nasal volume in both healthy volunteers and allergic rhinitis patients. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: e48–e52.
- Muñoz-Cano R, Valero A, Izquierdo I et al.: Evaluation of nasal symptoms induced by platelet activating factor, after nasal challenge in both healthy and allergic rhinitis subjects pretreated with rupatadine, levocetirizine or placebo in a cross-over study design. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 43.
- Church MK, Maurer M, Simons FER et al.: Risk of first-generation H₁-antihistamines: a GA²LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459–466.
- Simons FER, Simons KJ: Histamine and H₁-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139–1150.e4.
- Mullol J, Bousquet J, Bachert C et al.: Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy* 2015; 70 Suppl 100: 1–24.
- Mullol J, Bousquet J, Bachert C et al.: Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy* 2008; 63 Suppl 87: 5–28.
- 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: 114–121.
- Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P et al.: Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1137–1145.e6.
- Krause K, Giménez-Arnau A, Martínez-Escala E et al.: Platelet-activating factor (PAF) induces wheal and flare skin reactions independent of mast cell degranulation. *Allergy* 2013; 68: 256–258.
- Hide M, Suzuki T, Tanaka A et al.: Efficacy and safety of rupatadine in Japanese adult and adolescent patients with chronic spontaneous urticaria: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. *Allergol Int* 2019; 68: 59–67.
- Dakhale GN, Shinde AT, Mahatme MS et al.: Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial. *Int J Dermatol* 2014; 53: 643–649.
- Shamizadeh S, Brockow K, Ring J: Rupatadine: efficacy and safety of a non-sedating antihistamine with PAF-antagonist effects. *Allergol J Int* 2014; 23: 87–95.
- Charakterystyka produktu leczniczego Alerprof. Available from: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=37522-c> [cited: 15 January 2020].
- Charakterystyka produktu leczniczego Rupafin. Available from: https://www.takeda.com/siteassets/pl-pl/home/what-we-do/products/leki-na-recept/rupafin_10mg_chpl_18apr2016.pdf [cited: 15 January 2020].
- Charakterystyka produktu leczniczego Rupurix. <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc121087/rupurix-dokument.pdf> [cited: 15 January 2020].
- Compalati E, Canonica GW: Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1539–1551.
- Martínez-Cócerca C, De Molina M, Martí-Guadano E et al.: Spanish Rupatadine Rhinitis Study Group: Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 22–29.
- Guadano EM, Serra-Batlles J, Meseguer J et al.: Rupatadine Study Group: Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy* 2004; 59: 766–771.
- Saint-Martin F, Dumur JP, Pérez I et al.: French Rupatadine-Rhinitis Study Group: 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.
- Maiti R, Rahman J, Jaida 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.
- Lukat KF, Rivas P, Roger A et al.: A direct comparison of efficacy between desloratadine and rupatadine in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Asthma Allergy* 2013; 6: 31–39.
- Marmouz F, Giral J, Izquierdo I: Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetiri-

- zine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Asthma Allergy* 2011; 4: 27–35.
36. Molina M, Pinto E, Cisteró A et al.; Rupatadine Study Group: Rupatadine 10 mg in adolescent and adult symptom relief of perennial allergic rhinitis. *Therapy* 2010; 7: 429–436.
 37. Kowalski ML, Jurkiewicz D, Kruszewski J et al.: 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: 417–425.
 38. Potter P, Maspero JF, Vermeulen J et al.: Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 144–150.
 39. Fantin S, Maspero J, Bisbal C et al.; 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: 924–931.
 40. Okubo K, Suzuki T, Tanaka A et al.: Long-term safety and efficacy of rupatadine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: a 52-week open-label clinical trial. *J Drug Assess* 2019; 8: 104–114.
 41. Okubo K, Suzuki T, Tanaka A et al.: Efficacy and safety of rupatadine in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. *Allergol Int* 2019; 68: 207–215.
 42. Santamaría E, Izquierdo I, Valle M et al.: Rupatadine oral solution for 2–5-year-old children with allergic rhinitis: a safety, open-label, prospective study. *J Asthma Allergy* 2018; 11: 225–231.
 43. Mullol J, Izquierdo I, Okubo K et al.: Clinically relevant effect of rupatadine 20 mg and 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a pooled responder analysis. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 50.
 44. Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M: The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1088–1091.
 45. Kolasani BP, Mudium R, Reddy N: A comparative study of efficacy and safety of rupatadine versus desloratadine in patients with chronic idiopathic urticaria. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* 2013; 3: 42–47.
 46. Maiti R, Jaida J, Raghavendra BN et al.: Rupatadine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 1444–1450.
 47. Potter P, Mitha E, Barkai L et al.: Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2–11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 55–61.
 48. Potter P, Mitha E, Barkai L et al.: Rupatadine is effective and safe in the treatment of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) in pediatric patients (2–11 years old). *Clin Transl Allergy* 2014; 4 (Suppl 1): O10.
 49. Karppinen A, Brummer-Korvenkontio H, Reunala T et al.: Rupatadine 10 mg in the treatment of immediate mosquito-bite allergy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 919–922.
 50. Roger A, Arnaiz E, Valero A et al.: Rupatadine 10 mg improves quality of life in long-term treatment of persistent allergic rhinitis [abstract no. 761]. 25th EAACI Congress 10–14 June 2006, Vienna.
 51. Valero A, Izquierdo I, Giral J 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: 229–235.
 52. Eloy P, Tobback L, Imschoot J: Rupatadine improves health related quality of life and severity of allergic rhinitis in a Belgian cohort of 2800 patients. *Allergy* 2012; 67 (Suppl s96): 331.
 53. Siebenhaar F, Förtsch A, Krause K et al.: Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2013; 68: 949–952.
 54. Picado C: Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 1989–2001.
 55. Donado E, Izquierdo I, Pérez I et al.: No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine: results from a 'thorough QT/QTc study' performed according to ICH guidelines. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 401–410.
 56. Hide M, Suzuki T, Tanaka A et al.: Long-term safety and efficacy of rupatadine in Japanese patients with itching due to chronic spontaneous urticaria, dermatitis, or pruritus: a 12-month, multicenter, open-label clinical trial. *J Dermatol Sci* 2019; 94: 339–345.
 57. Täubel J, Ferber G, Fernandes S et al.: Pharmacokinetics, safety and cognitive function profile of rupatadine 10, 20 and 40 mg in healthy Japanese subjects: a randomised placebo-controlled trial. *PLoS One* 2016; 11: e0163020.
 58. Cataldi M, Maurer M, Taglialatela M et al.: Cardiac safety of second-generation H₁-antihistamines when up dosed in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 1615–1623.