

Rupatadyna w leczeniu alergii

Rupatadine in treatment of allergy

BARBARA ROGALA

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Alergie należą do najczęściej występujących chorób przewlekłych współczesnej cywilizacji. Leki przeciwhistaminowe, blokujące receptor histaminowy, stanowią podstawowe leki w opanowywaniu objawów chorób alergicznych. Rupatadyna jest preparatem należącym do tej grupy, a wykazując własności blokujące receptor histaminowy i jednocześnie receptor dla czynnika aktywującego płytki jest przykładem postępu w leczeniu chorób alergicznych.

Słowa kluczowe: *rupatadyna, mechanizm działania, bezpieczeństwo, skuteczność*

Summary

Allergies are the most prevalent diseases of the recent civilization. Histamine receptor blocking agents are most frequently used to treat allergic disorders. Rupatadine, is a dual receptor antagonist blocking both H1-receptor and a platelet-activating receptor, thus offering a new option for the treatment of allergy.

Keywords: *Rupatadine, Mechanism of action, Efficacy, Safety*

© Alergia Astma Immunologia 2012, 17 (3): 118-122

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 17.02.2012

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. med. Barbara Rogala

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Alergologii i Immunologii Klinicznej ŚUM
40-952 Katowice, ul. Ceglana 35
tel. +48 32 35 81 435, fax. +48 32 35 81 437
email: b_rogala@pro.onet.pl

Alergie należą do najczęściej występujących chorób przewlekłych współczesnej cywilizacji. Pomimo postępu wiedzy jaki dokonał się w poznaniu ich patofizjologii i metod terapii choroby te nadal są niedostatecznie leczone.

Primum movens reakcji alergicznej jest pobudzenie mastocytów i uwolnienie mediatorów preformowanych i syntetyzowanych *de novo*. Faza biochemiczna reakcji alergicznej bezpośrednio przekładająca się na objawy kliniczne jest związana a aktywnością biologiczną tych mediatorów. Dlatego też hamowanie funkcji tych aktywnych biologicznie substancji jest celem terapii alergii. Jednym z najnowszych leków przeciwhistaminowych jest rupatadyna, silny, selektywny antagonist receptoru histaminowego i receptora dla PAF (*platelet activating factor* – czynnik aktywujący płytki). Ta ostatnia cecha wyróżnia lek spośród innych preparatów należących do tej grupy i tłumaczy mechanizm jego przeciwzapalnego działania. Wynika to z funkcji biologicznych PAF-u, który w istotny sposób odpowiedzialny jest za rozwój zapalenia alergicznego, a więc przewlekłą fazę reakcji [1].

Mechanizm

Histamina jest kluczowym mediatorem reakcji natychmiastowej. Objawy kliniczne tej reakcji ustępują zwykle po kilkunastu minutach, po których następuje faza późna. Ta faza reakcji jest skutkiem degranulacji mastocytów w fazie

wczesnej, w czasie której dochodzi do uwalniania mediatorów i cytokin o właściwościach chemotaktycznych wobec komórek zapalenia alergicznego, które w stanie aktywacji wydzielają szereg prozapalnych cytokin odpowiedzialnych za przewlekłość odczynu z nadwrażliwości. Do tych mediatorów należy PAF (*platelet activating factor* – czynnik aktywujący płytki).

Histamina, amina biogenna, oddziałując poprzez swoje receptory obecne na komórkach śródbłonna naczyń, zakończeniach nerwowych, błonie komórkowej komórek zapalenia odpowiedzialna jest za wzrost przepuszczalności naczyń, wazodilatację, aktywację czynników chemotaktycznych. PAF, fosfolipid, jest mediatorem zapalenia, odgrywa ważną rolę w reakcjach alergicznych. Jest czynnikiem uwalnianym nie tylko przez zaktywowane mastocyty, ale również monocyty, makrofagi, neutrofile, eozynofile i płytki krwi. Mediator ten, niezależnie od tego, że nazwa sugeruje oddziaływanie tylko na płytki, aktywuje również neutrofile, monocyty i eozynofile. Obserwowano wręcz względną niewrażliwość płytek na działanie PAF-u u chorych na alergię [2-4]. Czynnikiem ten jest szczególnie silnym stymulatorem aktywności eozynofili i uwalniania przez te komórki mediatorów i toksycznych rodników tlenowych nasilających tym samym immunologiczną reakcję zapalną. PAF działa bezpośrednio w tym zjawisku jako czynnik chemotaktyczny na komórki zapalenia i pośrednio poprzez uwalnianie

mediatorów z tych zaktywowanych komórek. Działając poprzez odnośny receptor odgrywa również istotną rolę w procesie degranulacji komórki tucznej [2]. Tak więc PAF jest ważnym mediatorem anafilaksji, o znaczącej roli zarówno we wstępnej fazie, jak i w podtrzymywaniu procesów alergiczno-zapalnych. Odnotowano związek stężenia PAF-u w surowicy ze stopniem ciężkości reakcji anafilaktycznej [5]. Dane te przekonują, że hamowanie funkcji zarówno histaminy jak i PAF poprzez blokowanie ich receptorów hamuje kaskadę alergicznej reakcji zapalnej na różnych poziomach co przekłada się na skuteczność kliniczną. Na modelu zwierzęcym wykazano, że rupatadyna wykazuje własności hamowania indukowanego aktywnością PAF spadek ciśnienia tętniczego, skurcz mięśni gładkich oskrzeli w stopniu porównywalnym do klasycznego antagonisty PAF [6,7]. Wyniki tych badań nie zostały jednak potwierdzone u ludzi. Udowodniono również, że blokowanie receptora dla PAF skutecznie zmniejsza stopień nasilenia i czas trwania uogólnionej reakcji anafilaktycznej u myszy uczulonych na orzeszki ziemne. Skuteczność takiego działania zwiększa jednoczesne blokowanie receptora histaminowego [8]. Jest to ważna praktycznie obserwacja, która wskazuje, że preparat blokujący zarówno receptor histaminowy jak i receptor dla PAF jest przejawem postępu leczenia alergii.

Dominującym mediatorem wczesnej fazy reakcji alergicznej jest histamina, która działając za pośrednictwem receptora H1 odpowiada za wiele objawów alergicznego nieżytu nosa. Dane te tłumaczą dużą skuteczność preparatów przeciwhistaminowych w leczeniu tej choroby. Dotychczas stosowane leki przeciwhistaminowe najnowszej generacji wykazują jednak słabą zdolność blokowania funkcji PAF lub też są pozbawione tej właściwości. Takie działanie wykazuje rupatadyna, silny, selektywny antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1 i receptorów dla PAF [9]. Jest to tym ważniejsze, że antagonizm rupatadyny wobec receptorów histaminowych jest co najmniej taki sam lub większy od udowodnionego dla innych leków przeciwhistaminowych najnowszej generacji. Aktywność przeciwhistaminową i antagonistyczną wobec PAF udowodniono zarówno w badaniach *in vitro* jak *in vivo*. Jest to o tyle ważne, że badania immunohistochemiczne wykazały ekspresję receptora dla PAF na błonie komórkowej eozynofili, makrofagów, neutrofilii, komórek tucznych limfocytów, komórkach śródbłonna, nabłonka i gruczołów podśluzowych błony śluzowej nosa [10]. Rupatadyna wykazuje również, podobnie jak pozostałe leki przeciwhistaminowe tej grupy inne własności przeciwalergiczne. Należy do nich zdolność hamowania degranulacji mastocytów i uwalnianie mediatorów, w tym histaminy i PAF, zarówno pod wpływem bodźców immunologicznych jak i nieimmunologicznych. Ponadto rupatadyna hamuje chemotaksję eozynofili i produkcję prozapalnych cytokin przez limfocyty T co przekłada się na supresję późnej fazy reakcji alergicznej i skuteczność leczenia.

Po podaniu doustnym lek ten szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga po 45 min. maksymalne stężenie. Tłumaczy to szybki efekt działania rupatadyny wyrażający się hamowaniem skórnej reakcji bąblowo-rumieniowej indukowanej alergenem lub bodźcem nieimmunologicznym. Zahamowanie poalergenowego odczynu

bąblowo-rumieniowego przez rupatadynę w dawce 10 mg trwa 24 godziny, 20 mg leku wydłuża ten czas do 72 godzin. Nie tylko czas, ale również stopień hamowania odczynu jest zależny od dawki leku.

Okres półtrwania leku wynosi średnio 6 godzin wahając się w zakresie od 4-14 godzin, wykazuje zależność od dawki, ale dawka leku 40 mg i większa nie powoduje dalszego wydłużenia jego okresu półtrwania [11,12]. Aktywne metabolity leku w dużej mierze przyczyniają się do jego przedłużonego działania. Jednym z tych metabolitów jest desloratadyna. Podobnie jak inne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, rupatadyna jest prawie całkowicie metabolizowana co ogranicza ryzyko jej interakcji z innymi lekami. Eliminacja leku odbywa się głównie przez drogi żółciowe. Proces metabolizacji ma miejsce w wątrobie poprzez cytochrom P450 (CYP 3A4). Dlatego też inhibitory CYP 3A4, głównego izoenzymu odpowiedzialnego za metabolizm rupatadyny, mogą wpływać negatywnie na jej biotransformację. W związku z tym ketonazol, erytromycyna czy też sok grejpfrutowy mogą zwiększać kilkakrotnie stężenie leku we krwi i tym samym nasilać jego działanie stwarzając jednocześnie ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Rupatadyna nie zmienia natomiast metabolizmu ketonazolu. Warto pokreślić, że stosowanie antybiotyków makrolidowych pozostaje bez wpływu na farmakokinetykę rupatadyny [7,10,12,13,15].

Skuteczność

Lekami pierwszego wyboru w leczeniu chorób alergicznych górnych dróg oddechowych i/lub skóry są leki przeciwhistaminowe. Leki te należą do najczęściej stosowanych leków na świecie.

Główną cechą tej grupy leków jest konkurencyjna i odwracalna blokada receptorów histaminowych H1.

Rupatadyna, niezależnie od działania przeciwhistaminowego, hamuje funkcję PAF poprzez blokowanie odnośnego receptora oddziałując tym samym supresyjnie na późną fazę reakcji alergicznej. Te cechy leku przekładają się na jego skuteczność kliniczną w opanowywaniu uciążliwych dla chorego objawów okresowego i przewlekłego nieżytu nosa, mają duże znaczenie w leczeniu przewlekłej pokrzywki ponieważ szczególnie późna faza aktywacji mastocytów znajduje odbicie w obrazie choroby.

Wieloośrodkowe badania z włączeniem 543 chorych cierpiących na umiarkowany i/lub ciężki przewlekły lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa udowodniły porównywalną do cetyryzyny skuteczność rupatadyny. Podobnie jak cetyryzyna, rupatadyna istotnie poprawiła jakość życia chorych [16].

Inne badania również wykazały porównywalną lub większą niż inne leki tej grupy skuteczność rupatadyny w leczeniu alergicznego nieżytu nosa [17].

Korzystne oddziaływanie leku obserwowano w odniesieniu do stopnia nasilenia objawów i ilości dni bez objawów w czasie leczenia, zarówno w ocenie chorego jak i lekarza [18,19]. Udowodniono również korzystny efekt oddziaływania rupatadyny na odczucie zatkania nosa [20]. Jest to ważna praktycznie obserwacja, biorąc pod uwagę fakt, że

„blokada” nosa jest bardzo uciążliwą dla chorego dolegliwością. Zgrupowana analiza 7 badań obejmujących 560 chorych na okresowy i 708 na przewlekły alergiczny nieżyt nosa leczonych rupatydyną w dawce 10 lub 20 mg wykazała również wysoką skuteczność leku [21].

Podsumowując dotychczas opublikowane wyniki badań dotyczące stosowania rupatadyny w alergicznym niezycie nosa należy stwierdzić, że lek ten stosowany w dawce 10 lub 20 mg dziennie jest co najmniej tak samo skuteczny w leczeniu tej choroby jak elastyna, cetyryzyna, loratadyna lub też dezoloratydyna. Warto podkreślić, że rupatadyna w porównaniu z tymi lekami wykazuje szybszy początek działania. Jakkolwiek aktywność przeciwzapalną wykazują również inne leki przeciwhistaminowe najnowszej generacji, to tylko rupatadyna posiada zdolność konkurencyjnego, zależnego od dawki, blokowania receptora dla PAF.

Dużą zaletą leku [22,23] jest skuteczność w leczeniu przewlekłej pokrzywki, choroby w której leczeniu preparaty przeciwhistaminowe są lekami pierwszego wyboru. Co więcej, w sytuacji braku zadawalającej skuteczności, wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF zalecają stosowanie tych leków w zwiększonych dawkach w sytuacji braku zadawalającej skuteczności [24].

Wyniki badań wskazują, że rupatadyna w dawce 10 lub 20 mg szybko i skutecznie oddziałuje na objawy pokrzywki i istotnie poprawia jakość życia chorych [25-27]. Skuteczność leku stosowanego w podwojonej dawce jest większa [28]. Szczególnie uciążliwą postacią pokrzywki przewlekłej jest pokrzywka na zimno. Rupatadyna zastosowana w dawce 20 mg dziennie spowodowała nie tylko opanowanie objawów choroby, ale również obniżenie progowej wartości temperatury inicjującej zmiany skórne [28].

Pokrzywka przewlekła ze względu na swój charakter bardzo istotnie upośledza jakość życia chorych. Uważa się, że ponad 20% populacji cierpi przynajmniej raz w życiu z powodu tej patologii [19]. Patogeneza przewlekłej pokrzywki jest złożona i wiele przypadków ma idiopatyczny charakter. Podkreśla się, że jednak istotą patofizjologii tej choroby jest aktywacja mastocytów z następowym uwalnianiem histaminy i mediatorów zapalenia przez te komórki [29-33]. Jakkolwiek mechanizm tej aktywacji jest niedostatecznie poznany, to jednak dostępne dane uzasadniają stosowanie w leczeniu pokrzywki leków hamujących funkcję zarówno histaminy jak i mediatorów późnej fazy reakcji. Niezależnie od przyczyny, często trudnej do ustalenia, lekami pierwszego wyboru w leczeniu tej choroby są preparaty przeciwhistaminowe, ponieważ wiele objawów pokrzywki jest mediowanych przez receptor H1 obecny na komórkach śródbłonna i zakończeniach nerwowych. Pobudzenie tych receptorów warunkuje wystąpienie zmian skórnych i uczucie świądu. Histamina nie jest jednak jedynym mediatorem odpowiedzialnym za patogenezę pokrzywki. Dlatego też w leczeniu tej choroby wskazane są leki wykazujące działanie szersze niż blokowanie receptora H1. Takie kryteria spełnia rupatadyna.

Są badania, których wyniki potwierdzają skuteczność rupatadyny w dawkach 10 lub 20 mg w opanowywaniu objawów spontanicznej przewlekłej pokrzywki i pokrzywki na zimno [26].

W badaniach tych udowodniono istotne zmniejszenie objawów choroby przy stosowaniu dawki 10 mg, dalszą poprawę obserwowano po zastosowaniu leku w dawce 20 mg na dobę. Wyniki te stanowią poparcie dla rekomendacji zaleceń międzynarodowego konsensusu, który wskazuje na celowość stosowania leku w parokrotnie większych dawkach niż zalecane przez producenta wobec braku skuteczności mniejszej dawki leku.

Standardowe dawki leku są skuteczne w opanowywaniu objawów pokrzywki przewlekłej. Podwojenie dawki leku zwiększa skuteczność terapii.

Bezpieczeństwo

Z natury chorób alergicznych wynika konieczność ich przewlekłego leczenia. Dlatego też pytanie o bezpieczeństwo leków stosowanych w tej patologii jest bardzo ważne. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do przewlekłej pokrzywki, w której dopuszcza się stosowanie leku w dawce czterokrotnie większej od zalecanej. Każde działanie medyczne obciążone jest ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych. Dotyczy to również leków przeciwhistaminowych.

W ocenie profilu bezpieczeństwa rupatadyny szczególnie cenne są wyniki badań Valero i wsp. przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji do Oceny Bezpieczeństwa Leków (*European Agency for the Evaluation of Medical Products*, EMEA) [34].

Wytyczne te wskazują na konieczność uwzględnienia w klinicznej ocenie bezpieczeństwa leków odpowiedniej liczby chorych i odpowiedniego czasu oceny [35]. Okres ten w przypadku chorób przewlekłych wynosi 6-12 miesięcy i powinien objąć co najmniej 100 chorych. Celem badań Valero i wsp. była długoterminowa, trwająca ponad 12 miesięcy ocena bezpieczeństwa rupatadyny stosowanej w dawce zalecanej przez producenta 10 mg dziennie. Do badań włączono 324 chorych leczonych na przewlekły alergiczny nieżyt nosa w różnych ośrodkach w Hiszpanii. Wyniki tego badania udowodniły bardzo dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji leku. Obserwowano łagodne i przemijające objawy uboczne występując z niską częstością (senność u 6% badanych, ból głowy, suchość w ustach, zmęczenie u mniej niż 1% chorych). Nie odnotowano, co jest szczególnie ważne, ciężkich reakcji niepożądanych, zaburzeń krzywej przebiegu pobudzenia elektrycznego serca, odchyłań w serologicznych badaniach laboratoryjnych ani badaniu fizykalnym. Wskaźnik „*compliance*” oceniono na ponad 80%. Wartość ta jest porównywalna z analogiczną oceną dotycząca innych leków przeciwhistaminowych.

Wyniki badań innych autorów przeprowadzone w eksperymencie na zwierzętach stanowią poparcie dla tych obserwacji [36]. Badania te dowiodły, że dawka rupatadyny 10-krotnie przekraczająca dawkę rekomendowaną w praktyce klinicznej nie wykazuje działania arytmogennego. Jest to tym ważniejsze, że od czasu udowodnienia kardiotoxyczności astemizolu i terfenadyny, obawy o takie działanie wiąże się z lekami tej grupy. Rupatadyna w dawkach 10 i 20 mg nie wykazuje działania antycholinergicznego, pozostaje również bez wpływu na funkcję układu sympatycznego co wyraża się brakiem wpływu na częstość akcji serca i wartość ciśnienia krwi [13].

Również w eksperymencie na świnkach morskich nie wykazano wpływu nawet bardzo dużych dawek rupatadyny na zmiany behawioralne u zwierząt. Wynik ten tłumaczy się faktem, że rupatadyna skutecznie blokując obwodowe receptory histaminowe nie wywiera wpływu na blokadę receptorów H1 w OUN [37]. Optymalizacja proporcji pomiędzy blokowaniem obwodowych receptorów H1 (pożądanym) i receptorów H1 w OUN (niepożądanym) ogranicza możliwość występowania objawów ubocznych ze strony OUN. Takie cechy posiada rupatadyna.

Są badania, w których autorzy posługując się zarówno obiektywnymi jak i subiektywnymi testami udowodnili brak wpływu rupatadyny stosowanej w terapeutycznej dawce 10 lub 20 mg na funkcje psychomotoryczne i poznawcze OUN [38]. Działanie takie wykazywała dopiero parokrotnie większa dawka leku, która w tym badaniu wynosiła aż 80 mg. Wpływ rupatadyny na sprawność psychomotoryczną kierowców pojazdów mechanicznych oceniali inni [38] w porównaniu do hydroxyzyny stosowanej w dawce 50 mg dziennie i placebo. Zgodnie z oczekiwaniami hydroxyzyna powodowała upośledzenie sprawności psychomotorycznej, natomiast efekt działania rupatadyny był porównywalny do placebo.

Leki przeciwhistaminowe są stosowane przewlekłe często przez osoby zdrowe. Zdarzyć się więc może, że są używane równocześnie z alkoholem. Dlatego też na uwagę zasługują badania, które zaprzeczają addycyjnemu działaniu rupatadyny i alkoholu. Podkreślić jednak należy, że dane te odnoszą się do dawek leku nieprzekraczających zalecanych przez producenta. W atrakcyjnym badaniu przeprowadzonym przez Barbanoja i wsp. oceniano wpływ równoczesnego stosowania leków przeciwhistaminowych najnowszej generacji i alkoholu w dawce nieprzekraczającej dopuszczalne przepisami drogowymi w UK, Luksemburgu, Malcie i Irlandii stężenie alkoholu w surowicy krwi (0,8g/kg wagi ciała) na funkcję OUN [39].

Hydroxyzyna (25 mg), cetyryzyna (10 mg), rupatadyna (20 mg) stosowana z alkoholem w wyżej wymienionych dawkach powodowała zaburzenia funkcji poznawczych i psychomotorycznych. Natomiast rupatadyna w dawce 10 mg nie wykazywała synergistycznego działania z alkoholem.

Badania farmakologiczne wskazujące na ograniczone oddziaływanie leku przeciwhistaminowego na OUN warun-

kuje jego bezpieczeństwo i dobrą tolerancję. Badania farmakologiczne podkreślają znaczenie selektywności receptora, stopień jego blokowania czy też przenikanie leku przez barierę krew/mózg jako krytyczne elementy warunkujące jego bezpieczeństwo i dobrą tolerancję leku przeciwhistaminowego [37]. Cechy te charakteryzują rupatadynę.

Brak wpływu czy też ograniczony wpływ leków przeciwhistaminowych na funkcję OUN jest szczególnie ważną cechą tej grupy leków, ze względu na fakt, że są one stosowane przewlekłe i niezależnie od możliwości okazjonalnego użycia alkoholu w czasie leczenia rupatadyną istnieje często potencjalna konieczność łączenia tych leków z innymi lekami jak leki przeciwdepresyjne, uspokajające, przeciwbólowe.

Skuteczna dawka leku 10 lub 20 mg nie powoduje klinicznie istotnej sedacji. Co więcej, terapeutyczna dawka leku nie powoduje interakcji z 2 mg lorazepamu [39].

Cytowany powyżej Barbanoja i wsp. potwierdzili również, że przewlekłe stosowanie rupatadyny w dawkach terapeutycznych nie wykazuje synergii z lekami przeciwdepresyjnymi. Przekonują o tym zarówno wyniki obiektywnych testów jak i subiektywne odczucia badanych chorych. Skuteczne terapeutyczne dawki rupatadyny 10 mg lub 20 mg na dobę nie powodują wydłużenia odcinka QT. Udowodniono wręcz, że nawet 100 mg rupatadyny nie powoduje zaburzeń przebiegu pobudzeń elektrycznych serca [40].

Histamina mediuje natychmiastową reakcję alergiczną. PAF jest ważnym mediatorem późnej fazy tej reakcji. W warunkach *in vivo* działanie tych mediatorów uzupełnia się wzajemnie determinując powstanie i przedłużanie się zapalenia alergicznego.

Tak więc, równoczesne blokowanie funkcji histaminy i PAF jest przejawem optymalizacji leczenia chorób alergicznych. Takie cechy wykazuje rupatadyna, silny antagonist receptoru histaminowego i receptora dla PAF. Aktywność przeciwhistaminowa rupatadyny jest większa lub porównywalna do innych leków przeciwhistaminowych najnowszej generacji. Rupatadyna jest jedynym preparatem przeciwhistaminowym, który wykazuje antagonizm wobec PAF.

Lek ten jest skuteczny, bezpieczny i dobrze tolerowany przez chorych cierpiących na alergiczny nieżyt nosa i/lub ostrą i przewlekłą pokrzywkę. Standardowe dawki leku są skuteczne w opanowywaniu objawów pokrzywki przewlekłej. Podwojenie dawki leku zwiększa skuteczność terapii.

Piśmiennictwo

1. Metz M, Maurer M. Rupatadine for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Immunol* 2011; 7(1): 15-20.
2. Maccia CA, Gallagher JS, Ataman G i wsp. Platelet thrombopathy in asthmatic patients with elevated immunoglobulin. *E J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 101-8.
3. Szczeklik A, Milner PC, Birch J i wsp. Prolonged bleeding time reduced platelet sensitivity and increased platelet mass are trait of asthma and hay fever. *Thromb Haemost* 1986; 56: 283-7.
4. Rogala B, Gumprecht J, Gluck J. Platelet aggregation in atopic dermatitis. *Platelets* 1999; 10: 341-4.
5. Vadas P, Gold M, Perelman B i wsp. Platelet-activating factor. PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008; 358(1): 28-35.
6. Keam SJ, Plosker GL. Rupatadine: a review of its use in the management of allergic disorders. *Drugs* 2007; 67(3): 457-74.
7. Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(14): 1989-2001.
8. Arias K, Baiq M, Colangelo M i wsp. Concurrent blockade of platelet-activating factor and histamine prevents life-threatening peanut-induced anaphylactic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 307-14.
9. Church 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(6): 1330-2.

10. Shirasaki H, Seki N, Kikuchi M i wsp. Expression and localization of platelet-activating factor receptor in human nasal mucosa. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 190-6.
11. Alfaro V. Role of histamine and platelet-activating factor in allergic rhinitis. *J Physiol Biochem* 2004; 60: 101-11.
12. Izquierdo I, Nieto C, Ramis J i wsp. Pharmacokinetic and dose linearity of rupatadine fumarate in healthy volunteers. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19: 189.
13. Katiyar S, Prakash S. Pharmacological profile, efficacy and safety of rupatadine in allergic rhinitis. *Prim Care Respir J* 2009; 18(2): 57-68.
14. Bartra J, Valero A, Cuvello DA i wsp. Interactions of the H1 antihistamines. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 29-36.
15. 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(5): 1137-45.
16. Fantin A, Maspero J, Bisbal C i wsp. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63(7): 924-31.
17. Saint-Martin F, Dumur JP, Perez I i wsp. A randomized, double-blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H1 receptor specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14(1): 34-40.
18. Bronsky E, Boggs P, Findlay S i wsp. Comparative efficacy and safety of once-daily loratadine-pseudoephedrine combination versus its components alone and placebo in the management of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 139-47 (doi: 10.1016/S0091-674(95)70001-3).
19. Jobst S, van den Wijngaert W, Schubert A i wsp. Assessment of the efficacy and safety of three dose levels of cetirizine given once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1994; 49: 598-604 (doi: 10.1111/j.1398-995.1994.tb00125x).
20. 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.
21. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C i wsp. EAACI/GA2LEN/DF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64(10): 1427-43.
22. Perez I, Villa M, De la Cruz G, Izquierdo I. Rupatadine in allergic rhinitis: Pooled analysis of efficacy data. *Allergy* 2002; 57: 245.
23. Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T i wsp. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 223-8.
24. Giménez-Arnau A, Pujol RM, Lanosi S i wsp. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 2007; 62: 539-46.
25. 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 Venerol* 2009; 23(9): 1088-91.
26. Krause K, Zuberbier T, Maurer M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contract urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10(4): 243-9.
27. Vuurman E, Theunissen E, van Oers A i wsp. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 289-97 (doi:10.1002/hup.856).
28. Metz M, Scholz E, Ferran M i wsp. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(1): 86-92.
29. Demoly P, Allaert FA, Lecaesle M i wsp. PRAGMA. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy* 2003; 58: 672-5.
30. Leynaert B, Neukirch C, Kony S i wsp. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 86-93.
31. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R i wsp. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; 65(1): 78-83.
32. Metz M, Gimenez-Arnau A, Borzova E i wsp. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(3): 705-6.
33. Staubacg P, Eckhardt-Henn A, Dechene M i wsp. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006; 154(2): 294-8.
34. 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(1): 33-42.
35. European Agency for 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, 2005.
36. Giral M, Merlos M, Balsa D i wsp. Effects of rupatadine on cardiovascular profile in rats and guinea pigs. Comparison with other non-sedating antihistamines. *Allergy* 1997; 52: 44-5.
37. Vuurman E, Theunissen E, van Oers A i wsp. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 289-97 (doi:10.1002/hup.856). powtórzenie poz. 27
38. Barbanoj MJ, Garcia-Gea C, Morte A i wsp. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine / platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 311-21 (doi: 10.1159/000080959).
39. Barbanoj M, Garcia-Gea C, Antonijoan R i wsp. Evaluation of the cognitive, psychomotor and pharmacokinetic profiles of rupatadine, hydroxyzine and ceterizine, in combination with alcohol, in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21: 13-26.
40. Garcia-Gea C, Ballester MR, Martinez J i wsp. Rupatadine does not potentiate the CNS depressant effects of lorazepam: randomized, double-blind, crossover, repeated dose, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69(6): 663-74.