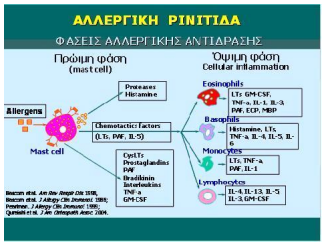
Αγγελιδάκης Γεώ ργιος

Ωτορινολαρυγγολόγος, Αθήνα

Η αλλεργική αντίδραση , ως γνωστόν διακρίνεται στην πρώιμη και την όψιμη. Και στις δύο αυτές φάσεις της αλλεργικής αντίδρασης παράγονται χημικοί μεσολαβητές .
Στην πρωιμη φάση οι μεσολαβητές παράγονται από τα
μαστοκύτταρα
και σ' αυτούς εκτός από την
ισταμίνη
και τους λοιπούς χημικούς μεσολαβητές παράγεται και ο
παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF)
, ο οποίος μαζί με τα
λευκοτριένια
και την
ιντερλευκίνη 5
δρουν ως
χημειοτακτικοί παράγοντες
[17].

Κατά τη όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης στην οποία συμμετέχουν τα κύτταρα της φλεγμονής ηωσινόφιλα, βασεόφιλα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα και τα μονοκύτταρα παράγουν και PAF μεταξύ των άλλων χημικών μεσολαβητών της αλλεργικής φλεγμονής. Το γεγονός ότι, χορηγώντας ένα αντιισταμινικό της δεύτερης γενιάς σε πολλές περιπτώσεις δεν υποχωρούν τα συμπτώματα και ιδίως το μπούκωμα της μύτης, οδήγησε

στην επινόηση και άλλων αντιαλλεργικών φαρμάκων όπως τα αντιλευκοτριαινικά και η ρουπαταδίνη [17].



Η ρουπαταδίνη (Rupafin®) είναι ένα δεύτερης γενιάς αντιισταμινικό, το οποίο διαθέτει ταυτόχρονα αντιισταμινική και αντιPAF δραστηριότητα, αποκλείοντας τους υποδοχείς του PAF στα κύτταρα.

. Η ρουπαταδίνη αναστέλλει τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) [1], που είναι υπεύθυνος για τα όψιμα αποτελέσματα της φλεγμονώδους αλλεργικής διεργασίας, όπως η αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών [2], η αυξημένη ηωσινοφιλική χημειοταξία [3] και ο βρογχόσπασμος [4].

Τα μαστοκύτταρα συμμετέχουν στην αλλεργία και στη φλεγμονή εκκρίνοντας πολλαπλούς χημικούς μεσολαβητές, περιλαμβανομένης της ισταμίνης, των κυτταροκινών και του ενεργοποιητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων[19].

Ο PAF έχει διαπιστωθεί ότι είναι περίπου 1000 φορές πιο ισχυρός μεσολαβητής από την ισταμίνη στην αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας [2], συμβάλλοντας στην πρόκληση εξαγγείωσης και την εμφάνιση ρινικής καταρροής και ρινικής συμφόρησης [5,6,7,8].

Επιπλέον είναι αποδεδειγμένο ότι ο PAF και η ισταμίνη αλληλοσυμπληρώνουν τη δράση τους με αμοιβαία διέγερση. Η ρουπαταδίνη (Rupafin®) δρα άμεσα στους Η1 και τους PAF υποδοχείς, εμφανίζοντας άμεση έναρξη δράσης σε 15 λεπτά [9].

Τα επωφελή αποτελέσματα της ρουπαταδίνης στην αλλεργική νόσο βασίζονται σε τρεις φαρμακολογικές δραστηριότητες:

α. Αντιισταμινική δράση,

β. Αντικυτταροκινική δράση (αναστέλλει την έκκριση κυταροκινών από τα μαστοκύτταρα [19].

γ. Ανταγωνιστική δράση προς τον ενεργοποιητικό παράγοντα των αιμοπεταλίων (PAF: Platelet-Activating Factor),

δ. Αντιφλεγμονώδη και αντιαλλεργική δραστηριότητα [10].

Βάσει αυτών των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών η ρουπαταδίνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ένα νέο, δεύτερης γενιάς μη κατασταλτικό αντιισταμινικό [11].

Κατά την πρώιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης, η ρουπαταδίνη δρα μέσω της αντιισταμινικής και αντιPAF δράσης της αναστέλλοντας την εμφάνιση συμπτωμάτων όπως είναι οι πταρμοί, η ρινόρροια, ο ρινικός και οφθαλμικός κνησμός, ενώ η όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης αναχαιτίζεται από τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που διαθέτει, αντιμετωπίζοντας έτσι το επικρατέστερο σύμπτωμά της που είναι η ρινική συμφόρηση [17].

Η ρουπαταδίνη αναστέλλει τη συσσώρευση των ηωσινοφίλων και την ουδετεροφιλική χημειοταξία μέσω της PAF-ανταγωνιστικής δράσης της και της επιπρόσθετης αντιφλεγμονώδους ιδιότητάς της [10].

Η ρουπαταδίνη ενδείκνυται για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της εποχιακής ή της χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας, με εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας, κλινικά επιβεβαιωμένο σε μακροχρόνια χορήγηση ενός έτους, σε πολυκεντρική μελέτη σχεδιασμένη σύμφωνα με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της EMEA [12, 17], από την οποία διαπιστώθηκε ότι οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: ξηροστομία (0,83%), πονοκέφαλος (0,83%) και καταστολή (5,8%).

Η δόση της ρουπαταδίνης για άτομα άνω των 12 ετών είναι ένα δισκίο των 10mg , μια φορά την ημέρα πριν ή μετά το φαγητό [13].

Μετά τη χορήγηση αλκοόλης, μία δόση 10mg ρουπαταδίνης προκάλεσε οριακή επίδραση σε μερικές δοκιμασίες ψυχοκινητικής λειτουργίας, αν και δεν ήταν σημαντικά διαφορετική απ' αυτή που προκλήθηκε με τη λήψη μόνο αλκοόλης [18].

Κλινικές δοκιμές σε εθελοντές και ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, οι οποίες περιλάμβαναν προσδιορισμό της επίδρασης της θεραπείας με ρουπαταδίνη στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στο διάστημα QTc. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρόμοιες επιπτώσεις ήπιων και αναστρέψιμων αυξήσεων στα ηπατικά ένζυμα, αναφέρθηκαν και για το placebo (1,19%) και για την ρουπαταδίνη 10mg (1,25%) [14,16].

Η μέση ημιπερίοδος ζωής απομάκρυνσης για τη ρουπαταδίνη στους ηλικιωμένους και νέους εθελοντές ήταν 8.7 ώρες και 5.9 ώρες αντίστοιχα. Καθώς αυτά τα αποτελέσματα για τη ρουπαταδίνη δεν ήταν κλινικά σημαντικά, θεωρείται ότι δεν είναι απαραίτητο να γίνει καμία προσαρμογή όταν χρησιμοποιείται δόση 10mg στους ηλικιωμένους [15, 16].

Ο Valero A. και οι συνεργάτες του (2009) επιβεβαίωσαν τα καλά, μακράς διάρκειας αποτελέσματα ασφαλείας και ανοχής της ρουπαταδίνης στη θεραπευτική δόση των 10 mg/ημερησίως σε ασθενείς με επιμένουσα αλλεργικήρινίτιδα[20].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1) Merlos M, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). J Pharmacol Exp Ther 1997; 280:114-121.

2) Θ. Κ. Θεοχαρίδης. Φαρμακολογία, Βασικές Έννοιες στην Κλινική Πράξη, 1997, Κεφ. 6. σελ. 248.

3) Wardlaw A.J., et al. Platelet-activating Factor, A Potent Chemotactic and Chemokinetic Factor for Human Eosinophils. The American Society for Clinical Investigation, Inc, Vol 78, 1986, 1701-1706.

4) Prescott, S.M., G.A. Zimmerman and T.M. McIntyre. 1990. Platelet-activating Factor. J. Biol. Chem. 265:17381-17384.

5) Albert DH, et al. The Role of Platelet-Activating Factor (PAF) and the Efficacy of ABT-491, a Highly Potent and Selective PAF Antagonist, in Experimental Allergic Rhinitis

1998;284(1):83-88.

6) Evans TW, Rogers DF, Aursudkij B, Chung KF and Barnes PJ (1988) Inflammatory mediators involved in antigen-induced airway microvascular leakage in guinea-pigs. Am J Respir Crit Care Med 138:395-399.

7) Evans TW, Rogers DF, Aursudkij B, Chung KF and Barnes PJ (1989) Regional and time-dependent effects of inflammatory mediators on airway microvascular permeability in the guinea pig. Clin Sci 76:479-485.

8) Hwang SB, Li CL, Lam MH and Shen TY (1985) Characterization of cutaneous vascular permeability induced by PAF in guinea pigs and rats and its inhibition by PAF receptor antagonists. Lab Invest 52:617-630.

9) Stubner P, et al. Effects of rupatadine vs placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. Am Allergy Asthma Immunol 2006;96:37-44.

10) Merlos M. Rupatadine, a new non sedating antihistamine and PAF antagonist. Meth and Findings 2002; 24 Sup A:37.

11) Περίληψη των Χαρακτηριστικών του προϊόντος Rupafin.

12) Valero A, et al. One year safety dataof rupatadine 10mg in patients with allergic rhinitis. XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Vienna, June 2006. Abstract book.

13) Martinez-Cocera C, et al. Rupatadine 10mg and cetirizine 10mg in seasonal allergic rhinitis: A randomised, double-blind parallel study. J Invest Allergol Clin Immunol 2005; Vol. 15(1).

14) Maspero J, et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10mg once daily comparative with cetirizine 10mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Vienna, June 2006. Abstract book.

15) Saint-Martin F, et al. A randomized, double-blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10mg), a new PAF and H1 receptor-specific histamine antagonist, to loratadine 10mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Invest Allergol Clin Immunol 2004; Vol. 14(1): 34-40.

16) Keam SJ, Plosker GL. Rupatadine: a review of its use in the management of allergic disorders. Drugs. 2007;67(3):457-74.

17) Mullol J, Bousquet J, Bachert C, Canonica WG, Gimenez-Arnau A, Kowalski ML, Martí-Guadaño E, Maurer M, Picado C, Scadding G, Van Cauwenberge P. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. Allergy. 2008 Apr;63 Suppl 87:5-28.

18) Barbanoj MJ, García-Gea C, Antonijoan R, Izquierdo I, Donado E, Pérez I, Solans A, Jané F. Evaluation of the cognitive, psychomotor and pharmacokinetic profiles of rupatadine, hydroxyzine and cetirizine, in combination with alcohol, in healthy volunteers. Hum Psychopharmacol. 2006 Jan;21(1):13-26.

19) Vasiadi M, Kalogeromitros D, Kempuraj D, Clemons A, Zhang B, Chliva C, Makris M, Wolfberg A, House M, Theoharides TC. Rupatadine Inhibits Proinflammatory Mediator Secretion from Human Mast Cells Triggered by Different Stimuli. Int Arch Allergy Immunol. 2009 Aug 6;151(1):38-45.

20) Valero A, de la Torre F, Castillo JA, Rivas P, del Cuvillo A, Antépara I, Borja J, Donado E, Molà O, Izquierdo I. 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 Saf. 2009;32(1):33-42