

Leki przeciwhistaminowe w chorobach alergicznych – co jest ważne dla lekarza i pacjenta?

Dr hab. n. med. Prof.
UM

Andrzej Emeryk^{1, 2}

Dr n. med.
**Urszula Samolińska-
Zawisza³**

Dr n. med.
**Małgorzata Bartkowiak-
Emeryk⁴**

¹ Katedra i Zakład
Pielęgniarstwa Pediatricznego
UM w Lublinie
Kierownik:
Dr hab. n. med. prof. UM
Andrzej Emeryk

² Klinika Chorób Płuc
i Reumatologii Dziecięcej UM
w Lublinie
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med.
Ewa Tuskiewicz-Misztal

³ Zakład Alergologii Immunologii
Klinicznej SPCSK Warszawa
Kierownik:
Dr hab. n. med. prof. UM
Bolesław Samoliński

⁴ Katedra i Zakład Immunologii
Klinicznej UM w Lublinie
Kierownik: Prof. dr hab. n. med.
Jacek Roliński

T E R A P I A

Antihistamines in allergic diseases - what is important for the doctor and patient ?

S U M M A R Y

Short characteristics of the first-generation and of the second-generation blocking H1-receptor antihistamines were presented. The most frequent indications for antihistamines use, also in children was summarized. The safety of antihistamines use in patients suffering from allergic rhinitis, atopic dermatitis and other allergic diseases was noted. The most important rules of antihistamines choice and its use in clinical practice were presented.

Przedstawiono krótką charakterystykę leków przeciwhistaminowych I i II generacji blokujących receptor H1. Podsumowano najczęstsze wskazania do ich stosowania, także w pediatrii. Zwrócono uwagę na bezpieczeństwo stosowania LP u chorych na ANN, AZS i inne choroby alergiczne. Podano najważniejsze zasady wyboru i stosowania leków przeciwhistaminowych w praktyce.

Emeryk A.: Leki przeciwhistaminowe w chorobach alergicznych – co jest ważne dla lekarza i pacjenta?. Alergia, 2009, 1: 29-32

Celem pracy jest przypomnienie najważniejszych właściwości leków przeciwhistaminowych (LP) I i II generacji blokujących receptor H1 dostępnych w kraju, ze szczególnym uwzględnieniem bezpieczeństwa ich stosowania w ostrych i przewlekłych chorobach alergicznych u dzieci i dorosłych. Podjęto także próbę wybrania najważniejszych zasad, którymi powinien się kierować lekarz rodzinny lub pediatra w wyborze LP w codziennej praktyce.

Charakterystyka i podział leków przeciwhistaminowych

Histamina jest klasycznym mediatorem zapalenia uwalnianym z mastocytów i bazofili, kształtując wczesną i późną (przewlekłą) odpowiedź alergiczną poprzez oddziaływanie na swoisty receptor H1 (1). Pobudzenia receptora H1 prowadzi do skurczu mięśni gładkich, wzrostu przepuszczalności nabłonka i naczyń krwionośnych, obrzęku, wzmożonego wydzielania śluzu, hipotensji, tachykardii, skurczu

oskrzeli, stymulacji receptorów kaszlu i innych (2). Histamina poprzez receptory H2 i H4 wywiera także liczne, ciągle poznawane efekty immunomodulacyjne, ważne również dla przebiegu reakcji alergicznych (3, 4). Jest jednym z najważniejszych mediatorów zapalnych odpowiedzialnych w dużym stopniu za obraz kliniczny alergicznego nieżyty nosa (ANN), astmy, atopowego zapalenia skóry (AZS), pokrzywki i innych ostrych i przewlekłych schorzeń alergicznych. Stąd też leki przeciwhistaminowe (LP), przede wszystkim blokujące receptor H1 (antagoniści receptora H1) mają tak szerokie zastosowanie w alergologii (5).

Od kilkudziesięciu lat LP blokujące receptor H1 dzieli się na dwie generacje, biorąc pod uwagę wybiórczość blokowania receptorów H1, właściwości farmakokinetyczne oraz tzw. wpływy pozareceptorowe (6).

Leki I generacji takie, jak: antazolina, difenhydramina, klemastyna, dimetynden, prometazyna, hydroksyzyna, ceproheptadyna, tripelenamina, ketotifen wykazują również powinowactwo do receptorów muskarynowych, serotonergicznym, α -adrenergicznym, i dopaminergicznym.

Wpływ na te receptory jest jedną z przyczyn występowania licznych i istotnych dla zdrowia chorych objawów niepożądanych LP I generacji, w tym także objawów wynikających z blokowania receptora H1 w ośrodkowym układzie nerwowym (7).

Jednakże u pacjentów z niektórymi alergicznymi chorobami skóry przebiegającymi ze znacznym świądem powinowactwo do innych, niż H1 receptorów może być korzystne z klinicznego punktu widzenia (8). Powinowactwo do tych receptorów oraz przenikanie przez barierę krew-mózg jest także przyczyną szeregu działań niepożądanych, w tym sedacji, którą obserwuje się u 20-60% chorych leczonych LP I generacji (9).

W ostatnich 30 latach pojawiło się na rynku wiele LP II generacji. Cechują się one szybkim początkiem działania (od 20 minut do 2 godzin po podaniu doustnym, do 15 minut po podaniu miejscowym), długim biologicznym okresem półtrwania (większość leków u dorosłych stosuje się 1 raz/dobę, u dzieci < 6 roku życia niektóre leki należy podawać 2 razy/dobę), wysoką selektywnością wobec receptora H1, bardzo słabym

Tabela 1. Leki przeciwhistaminowe II generacji i ich aktywne lub wyłącznie nieaktywne metabolity (6)

Lek i jego aktywny metabolit	Lek nie posiadający aktywnych metabolitów
Terfenadyna – feksofenadyna	Mizolastyna
Astemizol – norastemizol	Emedastyna
Loratadyna – dezloratadyna	Feksofenadyna
Ebastyna – karebastyna	Dezloratadyna

przechodzeniem przez barierę krew-mózg, brakiem tachyfilaksji (5, 10, 11, 12). Te oraz inne, tzw. pozareceptorowe działania LP II generacji składają się na bardzo korzystne właściwości farmakologiczne tej grupy leków, co doprowadziło do ich szerokiego stosowania w wielu chorobach alergicznych (2, 10). W schorzeniach alergicznych nosa i spojówek LP II generacji zastąpiły LP I generacji (10).

LP II generacji można podzielić na 3 zasadnicze grupy:

- leki podawane doustnie,
- leki podawane donosowo lub/i dospojówkowo,
- leki połączone z α -sympatykomimetykiem.

W pierwszej grupie znajdują się najczęściej stosowane w kraju LP blokujące receptor H1 II generacji.

W kolejności alfabetycznej są to: azelastyna, cetyryzyna, dezloratadyna, ebastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i mizolastyna.

Leki do podawania na błonę śluzową

nosa lub/i spojówek dostępne w kraju, to: azelastyna, emedastyna, lewokabastyna i olopatadyna.

Do preparatów złożonych zalicza się dwie kombinacje: cetyryzyna + pseudoefedryna oraz loratadyna + pseudoefedryna.

LP II generacji różnią się między sobą farmakokinetyką (12). Część LP II generacji, jak na przykład loratadyna i mizolastyna ulega biotransformacji w wątrobie poprzez enzym CYP3A4 lub/i CYP2D6 cytochromu P450 (13, 14). Feksofenadyna natomiast jest jedynie w 5% metabolizowana w wątrobie, a w większości (80% dawki podanej) wydalana jest w postaci niezmienionej głównie z żółcią (15). W tabeli I zestawiono LP II generacji metabolizowane w wątrobie posiadające aktywne lub wyłącznie nieaktywne metabolity (6).

Skuteczność kliniczna LP II generacji wydaje się być podobna, choć mogą występować znaczne różnice osobnicze.

Bezpieczeństwo LP

LP różnią się od siebie efektywnością kliniczną oraz bezpieczeństwem. Największe różnice wykazano między I a II generacją, ale także w obrębie danej generacji poszczególne leki różnią się między sobą. Wynika to z bardzo różnej budowy chemicznej kolejnych leków (2, 6). Opisano szereg działań niepożądanych LP II generacji podawanych doustnie, takich jak: senność (występuje najczęściej, zwłaszcza podczas terapii wysokimi dawkami leków), kardiotoxyczność (terfenadyna - wycofana z rynku, czasem ebastyna przy łącznym stosowaniu z lekami hamującymi enzymy mikrosomalne wątroby), łagodne i rzadko występujące objawy związane z działaniem antycholinergicznym (mequitazyna) oraz bardzo rzadko wzrost apetytu i przyrost masy ciała (2, 16, 17).

Tabela 2. Najważniejsze działania niepożądane najczęściej stosowanych LP I i LP II generacji (18)

Lek	Działania antycholinergiczne	Senność	Zaburzenia funkcji poznawczych
I Generacja			
Difendyramina	+++	+++	+++
Hydroksyzyna	+++	+++	+++
Chlorfenyramina	+++	++	++
II Generacja			
Loratadyna	+	0, +WD	0, +WD
Cetyryzyna	+	+/-, +WD	+/-, +WD
Dezloratadyna	+	0, +WD	0, +WD
Feksofenadyna	0	0	0

Najważniejsze działania niepożądane: senność, zaburzenie funkcji poznawczych, działania antycholinergiczne związane z LP I i LP II generacji zebrano w tabeli 2 (18). Jak wynika z danych zawartych w tej tabeli, LP I generacji wyraźnie różnią się silniejszym zakresem działań niepożądanych od LP II generacji.

Pośród ocenianych LP II generacji, jedynie w przypadku feksofenadyny nie stwierdzano senności, zaburzeń funkcji poznawczych oraz działań antycholinergicznnych, nawet w podczas podawania wysokich dawek leku. Niesie to ze sobą konkretne implikacje praktyczne, które zostaną podane w dalszej części pracy.

W innym badaniu porównano czas reakcji prostej na bodziec słuchowy, będący wskaźnikiem nasilenia sedacji po podaniu różnych leków PH (19). Okazało się, że u chorych z ANN po przyjęciu pojedynczej dawki feksofenadyny czas ten nie różnił się od czasu w grupie otrzymującej placebo. Był jednak istotnie dłuższy w grupie leczonej cetyryzyną oraz znacznie dłuższy po podaniu klemastyny. To badanie potwierdza również brak sedacyjnego efektu feksofenadyny.

LP II generacji podawane miejscowo mogą wywoływać podrażnienie błony śluzowej nosa (pieczenie, uczucie mrowienia, kichanie), lub po podaniu do worka spojówkowego uczucie ciała obcego), a przy wysokich dawkach objawy systemowe (senność, zmęczenie)(20).

LP a badania alergologiczne

Lekarz kierujący pacjenta do alergologa/pulmonologa w celu wykonania alergicznych testów skórnych (ATS), powinien uprzedzić chorego o długości czasokresu odstawienia LP (także ewentualnie innych leków, co nie jest tematem artykułu) przed wykonanie tego badania. Informacja o przedziale czasowym, w którym nie należy przyjmować LP jest istotna także dla chorego, gdyż może on wtedy oczekiwać pogorszenia przebiegu klinicznego swojej choroby, np.: zaostrzenia przebiegu klinicznego AZS. W tabeli 3 przedstawiono zalecany czas odstawienia LP przed wykonaniem ATS (6, 10). Należy jednak pamiętać, że u chorych z dysfunkcją wątroby lub nerek ten okres może być dłuższy.

Należy także uwzględnić hamujący wpływ LP na reakcje błony śluzowej nosa lub oskrzeli i odpowiednio długo odstawić lek przed prowokacją alergenem lub histaminą (21).

LP podawane miejscowo nie wpływają na wielkość bąbla pohistaminowego i poalergenowego, stąd też mogą być stosowane podczas wykonywania ATS (10, 22).

Tabela 3 Wpływ LP na pohistaminowy odczyn skórny (u osób bez zaburzeń eliminacji leku) (6, 10)

Czas hamowania odczynu pohistaminowego	
Leki II generacji	
Azelastyna (forma doustna)	9 dni
Cetyryzyna	3-10 dni
Dezloratadyna	3-10 dni
Ebastyna	3-10 dni
Feksofenadyna	4 dni
Ketotifen	2 tygodnie
Lewocetyryzyna	3-10 dni
Loratadyna	3-10 dni
Mequitazyna	3-10 dni
Mizolastyna	3-10 dni
Leki I generacji	
Chlorfeniramina	1-3 dni
Difenhydramina	10-12 godzin
Hydroksyzyna	1-10 dni
Dimetynden	> 24 godziny

Kiedy stosować LP w pediatrii?

LP przepisują pediatrzy i lekarze rodzinni w wielu sytuacjach klinicznych u dzieci, choć nie wszędzie są wystarczająco silne dowody do ich zastosowania. W roku 2008 Schad i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny badań dotyczących omawianego zagadnienia (23). Wyniki ich pracy zestawiono w tabeli 4. Najsilniejsze zalecenia do stosowania LP dotyczą ANN i spojówek oraz pokrzywek, a następnie AZS.

LP nie powinny być stosowane w terapii empirycznej u dzieci z niespecyficznym kaszlem przewlekłym (choć siła zaleceń nie jest bardzo wysoka) ze względu na małą korzyść oraz wysokie ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych (24). W przypadku kaszlu ostrego można podjąć próbę terapii LP oczekując pozytywnego efektu klinicznego w czasie nie dłuższym, jak 2 tygodnie (25).

Podsumowanie - najważniejsze zasady stosowania LP w praktyce

Szczegółowe zasady wyboru i stosowania LP w poszczególnych jednostkach chorobowych w alergologii zostały podane przed kilkoma laty w opracowaniu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (26).

W oparciu o dane z literatury, w tym z ostatnich lat, a także doświadczenia z własnej, wieloletniej praktyki, najważniejsze zalecenia i uwagi dotyczące wyboru i stosowania LP w terapii chorób alergicznych zebrano w punktach przedstawionych poniżej (2, 10, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38).

1. LP, jak każde inne leki powinno się stosować zgodnie z zasadami farmakoterapii, po ustaleniu wskazań do ich jednorazowego, krótkoterminowego (dni/tygodnie), czy długoterminowego (tygodnie/miesiące) podawania w określonym przedziale wiekowym.

2. Przed przepisaniem choremu LP należy przeprowadzić bardzo szczegółowy wywiad i ustalić czy pacjent przyjmuje aktualnie LP. Jeśli tak, to jaki to jest lek i jak długo pacjent się nim leczy. Chorzy szukają czasami pomocy u kilku lekarzy w tym samym, krótkim czasie (dni), a na rynku jest dostępnych pod różnymi nazwami wiele leków generycznych. Istotne jest zatem sprawdzenie, czy pacjent nie przyjmuje już jakiegoś LP oraz czy nie przekracza bezpiecznej dawki tego samego preparatu.

3. Należy unikać podawania jednocześnie kilku rodzajów LP, zwłaszcza II generacji.

4. Można w wybranych przypadkach AZS stosować jednocześnie LP I i II generacji.

5. Chorzy na ANN i/lub choroby narządy wzroku wywoływane przez pyłki roślin wiatropylnych powinni rozpocząć leczenie LP II generacji na około 2 tygodnie przed

Tabela 4 Wskazania do stosowania LP w pediatrii (23)

Schorzenie/zaburzenie	Dowód i siła zaleceń
Alergiczny nieżyt nosa i spojówek	1A
Pokrzywka	1A
Atopowe zapalenie skóry	1B
Zakażenia górnych dróg oddechowych (wirusowe)	3D
Zapalenie ucha środkowego	3D
Astma	1C
Inne (ukąszenia przez komary, eozynofilowe zapalenie tkanki łącznej, itp.)	1B
1 - badania kliniczne randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie 2 - badania kliniczne kohortowe, nie kontrolowane placebo 3 - konsensus grupy ekspertów	

spodziewanym okresem pylenia. Leki należy stosować przez cały sezon, nawet wtedy, gdy objawy choroby znacznie się zmniejszyły lub ustąpiły.

6. W przypadku nabywania LP bez recepty chory powinien zostać poinformowany o bezwzględnej konieczności przestrzegania sposobu dawkowania zawartego w ulotce. Dotyczy to zarówno zalecanej przez producenta dawki, jak i częstości przyjmowania leku.

7. Lekarz w zależności od stanu klinicznego chorego może zwiększyć dobową dawkę leku, a u niektórych chorych na pokrzywkę czy AZS nawet zalecić stosowanie dawki 3-4 razy większej od przeciętnej.

8. Stosując LP I generacji należy liczyć się z niekorzystnym wpływem tej grupy leków na ośrodkowy układ nerwowy (zwiększony apetyt, brak koncentracji, senność, itd.) oraz zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, osłabieniem mięśni, zaburzeniami przewodnictwa i rytmu serca, tachyfilaksją.

9. W przebiegu długotrwałej terapii LP może wystąpić zespół suchego oka, który należy różnicować z alergicznym zapaleniem spojówek.

10. Nie opisano do tej pory powikłań ogólnoustrojowych przy długotrwałej terapii LP II generacji, wykazano natomiast wysokie bezpieczeństwo wielomiesięcznego podawania LP II generacji (cetyryzyna, lewocetyryzyna) u dzieci w 1-3 roku życia.

11. Niektóre LP II generacji są przyjmowane przez chorego w wersji nieaktywnej, np.: loratadyna. Postać aktywną uzyskują po przejściu przez wątrobę. Ze względu na specyficzny metabolizm wątroby, należy zażywać je raczej rano.

12. Przy wyborze leku należy zebrać dokładny wywiad związany z aktywnością zawodową pacjenta, np. ustalić czy prowadzi często samochód, czy jest w trakcie intensywnej pracy zawodowej, czy przygotowuje się do egzaminów (młodzież, studenci). W powyższych sytuacjach należy choremu wybrać LP nie wpływający na funkcje poznawcze oraz pozbawiony działań nasennych. Udowodniono w wielu opracowaniach, że takim lekiem jest feksofenadyna.

13. LP występują w postaci doustnej (tabletki, syropy, krople), aerozoli i kropli donosowych oraz kropli dospojówkowych. Nie ma przeciwwskazań do łączenia różnych form farmaceutycznych leków. Akceptacja formuły leku przez pacjenta może mieć znaczenie w utrzymaniu wysokiego compliance.

14. Należy pamiętać o możliwej interakcji LP z innymi lekami, takimi jak: antybiotyki makrolidowe, ketokonazol, niektóre leki nasercowe, chinolony, cymetydyna.

15. Chory przyjmując LP w postaci tabletek powinien popijać go tylko wodą (p-wskazane spożywanie w tym celu soku grejpfrutowego).

16. Należy pamiętać o odstawieniu LP na odpowiednio długi okres przed wykonaniem alergicznych testów skórnych. Nie trzeba tego robić, kiedy planujemy oznaczenie u pacjenta poziomu IgE we krwi.

17. Stosowanie LP w trakcie immunoterapii alergenowej zwiększa bezpieczeństwo i poprawia (w niektórych sytuacjach klinicznych) efektywność terapii.

18. LP mogą być używane do profilaktyki i w leczeniu łagodnych reakcji anafilaktycznych.

19. LP należy także stosować we wszystkich jednostkach chorobowych, w których występuje nadmierne wydzielanie histaminy, jak na przykład: obrzęk naczynioruchowy, wyprysk, reakcje polekowe, mastocytoza, objawy nieżytowe związane ze starzeniem się układu immunologicznego, niektóre choroby skóry o podłożu zapalnym, w niektórych chorobach alergicznych przewodu pokarmowego.

20. Brak dowodów korzystnego działania LP na przebieg zakażeń wirusowych i bakteryjnych górnych i dolnych dróg oddechowych. Aktualnie nie ma także wskazań do stosowania LP w astmie, za wyjątkiem przypadków, w których astmie towarzyszy ANN.

21. LP można, a niekiedy trzeba łączyć z innymi lekami w terapii ANN, AZS i pokrzywek wg aktualnie obowiązujących zasad.

Wydanie II. The UCB Institute of Allergy, Bruksela 2005, 23-35. 4. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. Histamine in allergic inflammation and immune modulation. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137: 82-92. 5. Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Leki antyhistaminowe w chorobach alergicznych. *Przegl Alergol* 2004, 2: 42-47. 6. Tarchalska-Kryńska B. Leki przeciwhistaminowe: farmakokinetyka i farmakodynamika. W: Górski P i wsp. (red.). Leki przeciwhistaminowe – zastosowanie w praktyce medycznej. Wydanie II. The UCB Institute of Allergy, Bruksela 2005, 39-63. 7. Yanai K, Ryu JH, Watanabe T i wsp. Histamine H1 receptor occupancy in human brains after single oral doses of histamine H1 antagonists measured by positron emission tomography. *Br J Pharmacol* 1995; 1649: 1649-1655. 8. Szepletowski J, Reich A. Leki przeciwhistaminowe w leczeniu świądu. W: Górski P i wsp. (red.). Leki przeciwhistaminowe – zastosowanie w praktyce medycznej. Wydanie II. The UCB Institute of Allergy, Bruksela 2005, 125-137. 9. Tarchalska B, Zawisza E. Leki przeciwhistaminowe H1 drugiej generacji (15 lat ich stosowania). *Pol Tyg Lek* 1993; 68: 850-853. 10. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA i wsp. 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. 11. Spangler GL, Bruton S. Efficacy and central nervous system impairment of newer-generation prescription antihistamines in seasonal allergic rhinitis. *South Med J* 2006; 99: 593-599. 12. Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 217-230. 13. Horak F, Stubnem UP. Comparative tolerability of second generation antihistamines. *Drug Saf* 1999; 20: 385-401. 14. Hamelin BA, Bouayad A, Rolet B i wsp. In vitro characterization of cytochrome p4502D6 inhibition by classic histamine H1 receptor antagonists. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 536-539. 15. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX, Medical Tribune Polska 2009, 329-330. 16. Nicolas JM. The metabolic profile of second-generation antihistamines. *Allergy* 2000; 55: 46-52. 17. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2005; 65: 341-384. 18. Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E i wsp. First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S835-S842. 19. Rapiętko P. Czas reakcji prostej w lekach przeciwhistaminowych. *Alergoprofil* 2005; 1; 28-35. 20. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX, Medical Tribune Polska 2009, 449. 21. Emeryk A. Test prowokacji donosowej u dzieci chorych na astmę oskrzelową. Praca habilitacyjna, AM Lublin 2000. 22. Jones JD, Temino VM, Dworski R i wsp. Use of olopatadine ophthalmic solution and reactivity of histamine skin testing. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 636-639. 23. Schad CA, Skoner DP. Antihistamines in the pediatric population: achieving optimal outcomes when treating seasonal allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 7-13. 24. Chang AB. Defining the cough spectrum and reviewing the evidence for treating non-specific cough in children. *Curr Pediatr Rev* 2005; 1: 283-296. 25. Chang AB, Peake J, McElrea MS. Anti-histamines for prolonged non-specific cough in children (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: (2): CD005604. 26. Górski P, Grzelewska-Rzymowska I, Kruszewski J (red.) Leki przeciwhistaminowe. Zastosowanie w praktyce medycznej. Wydanie II. The UCB Institute of Allergy, Bruksela 2005. 27. Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J i wsp. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: suppl.2, 28-40. 28. Khan DA. Chronic urticaria: diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 439-446. 29. Nordness M, Zacharisen MC. High dose cetirizine: a case report. *Curtis* 2003; 71: 396. 30. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W i wsp. EAACI/Ga2LEN/EDF guidelines: Management of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 321-331. 31. De Vos C, Mitchev K, Pinelli ME i wsp. Non-interventional study comparing treatment satisfaction in patients treated with antihistamines. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 221-230. 32. Conboy-Ellis K. Management of seasonal allergic rhinitis: comparative efficacy of the newer-generation prescription antihistamines. *J Am Acad Nurse Pract* 2005; 17: 295-301. 33. Silny W, Gliński W, Czarniecka-Operacz M i wsp. Leki przeciwhistaminowe w terapii dermatologicznej. W: Górski P, Grzelewska-Rzymowska I, Kruszewski J (red.) Leki przeciwhistaminowe. Zastosowanie w praktyce medycznej. Wydanie II. The UCB Institute of Allergy, Bruksela 2005, 101-121. 34. Rogala B, Obtulowicz K, Kuna P. Leki przeciwhistaminowe w alergii i nietolerancji pokarmowej. W: Górski P, Grzelewska-Rzymowska I, Kruszewski J (red.) Leki przeciwhistaminowe. Zastosowanie w praktyce medycznej. Wydanie II. The UCB Institute of Allergy, Bruksela 2005, 179-191. 35. Kruszewski J, Grzelewska-Rzymowska I, Jutel M. Leki przeciwhistaminowe w ostrych reakcjach alergicznych. W: Górski P, Grzelewska-Rzymowska I, Kruszewski J (red.) Leki przeciwhistaminowe. Zastosowanie w praktyce medycznej. Wydanie II. The UCB Institute of Allergy, Bruksela 2005, 229-264. 37. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG i wsp. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007; 62: 830-837. 38. Simons FE and Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 535-542.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)