

Leki przeciwhistaminowe 2010/2011

Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Kruszewski

Klinika Chorób Infekcyjnych
i Alergologii, WIM w Warszawie

T E R A P I A

Antihistamines 2010-11 update

S U M M A R Y

Antihistamines are the most popular drugs used in allergy treatment, and that is why a lot of attention is still being paid to them while following and discussing new papers and suggesting the best ways of their usage. In 2010 one hundred year passed since histamine discovery but the first efficient ways how to antagonize it in humans through H1 and H2 receptors was only found in the 40-rs of the last century. These days mechanism using H3 and H4 receptors has been developed, which might open new opportunities in allergy treatment. Currently used 2nd generation drugs including cetirizine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine, rupatadine etc. show high efficacy in allergic rhinitis and urticaria treatment. Several studies in 2010-11 have also confirmed their high safety level which in case chronic urticarial allows dosage increase even up to 4 times to the currently recommended one. The data analyzing high dosage use published in 2010-11 show the increased in number of patients with better urticarial control as well as the differences between particular drugs efficacy. One of the most promising drugs, available in Poland since may 2011, is rupatadine. It blocks H1 receptor as well as PAF receptor which might increase the spectrum range of physical urticarial treatment. Concluding, it can be said that in the years 2010-11 brought new information confirming high efficacy and safety of the 2nd generation antihistamine in allergic rhinitis and urticarial treatment.

Leki przeciwhistaminowe należą do najczęstszych leków stosowanych w chorobach alergicznych. Dlatego ciągle poświęca się im wiele uwagi, śledząc i omawiając nowe publikacje na ich temat oraz proponując optymalne zasady stosowania. W 2010 r upłynęło 100 lat od odkrycia histaminy, ale dopiero w latach 40. XX wieku opracowano pierwsze skuteczne sposoby antagonizowania jej działania u ludzi poprzez wpływ na receptory H1 a potem H2. Obecnie lepiej poznano mechanizm działania histaminy poprzez receptory H3 i H4, co w przyszłości może przynieść nowe możliwości leczenia chorób alergicznych. Obecnie stosowane leki drugiej generacji: cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, levocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna itp. cechuje wysoka skuteczność w leczeniu przede wszystkim alergicznych nieżytów nosa i pokrzywek. Również wysokie bezpieczeństwo, potwierdzone w wielu badaniach, pozwalające stosować je w przewlekłej idiopatycznej pokrzywce w dawkach nawet 4x większych niż obecnie zalecane. Analizy stosowania tych leków w dużych dawkach opublikowane w latach 2010-2011 wskazują, że zwiększa to liczbę chorych, u których można osiągnąć lepszą kontrolę pokrzywki oraz że

poszczególne leki różnią się w tym zakresie. Ciekawym, dostępnym w Polsce od połowy 2011 roku lekiem, być może otwierającym nową drogę poszukiwań nowych cząsteczek w tej grupie jest rupatadyna mająca, obok blokady receptora H1, również zdolność blokady receptora dla PAF, co może zwiększyć możliwości terapii szczególnie pokrzywek fizykalnych. Można zatem stwierdzić, że w latach 2010-2011 uzyskano nowe informacje potwierdzające wysoką skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwhistaminowych drugiej generacji w zasadniczych wskazaniach: alergicznym nieżycie nosa i pokrzywce.

Kruszewski J.: Leki przeciwhistaminowe 2010/2011. *Alergia*, 2011, 1: 24-26

Leki przeciwhistaminowe (LP) należą do najczęstszych leków stosowanych w chorobach alergicznych. Dlatego ciągle poświęca się im wiele uwagi, śledząc i omawiając nowe publikacje na ich temat (1, 2, 3) oraz proponując optymalne zasady stosowania (4).

W jednej z publikacji z 2010 roku przypomniano, że w tymże roku upłynęło 100 lat od opublikowania badań nad identyfikacją histaminy. Jednak odkrycia, że jest ona ważnym mediatorem anafilaksji (alergii) dokonano dopiero w 1932 roku. W kolejnych latach bliżej poznawano własności histaminy. W latach 50. XX wieku opracowano użyteczne w praktyce farmakologicznie sposoby jej antagonizowania, a ostatnio poznano dość szczegółowo mechanizm działania poprzez obecnie znane 4 receptory dla histaminy: rH1, rH2, rH3 i rH4, o budowie białek G (5). W kilku innych publikacjach z przełomu lat 2010/2011 przypomniano znaczenie tego od dawna znanego mediatora reakcji alergicznych oraz spekulacje na temat dalszego rozwoju LP, m.in. poprzez wykorzystanie cząsteczek wpływających na inne receptory dla histaminy – rH2, rH3 i rH4 takich jak: A-349,821, ABT-239, burimamid (rH2), ciproxifan, conessin, clobenpropit (H4), impentamina, iodophenpropit, thioperamid (H4) i VUF-5681. Badania takie rozpoczęto niedawno i ich obiecujące wyniki mają bardzo wstępny charakter.

Skuteczność

Obecnie dostępne sposoby blokowania rH1 za pomocą nowoczesnych LP są ze szczególnym powodzeniem wykorzystywane w leczeniu alergicznych nieżytów nosa i pokrzywek (4). W tych chorobach patogenetyczna rola histaminy jest szczególnie istotna i dobrze udokumentowano jej znaczenie dla wywoływania objawów klinicznych.

Efekt placebo

Niektóre nowe publikacje o LP wnoszą istotną wiedzę w zakresie fundamentalnych problemów współczesnej farmakoterapii oraz metodologii ocen skuteczności leków. Na bardzo ciekawy problem interpretacji wyników badań skuteczności leków zwraca uwagę praca Boev'a i wsp. będąca metaanalizą badań skuteczności lewocetyryzyny w alergicznych nieżytach nosa (6). Dokonując odpowiednich porównań, w grupie łącznie 2174 leczonych lewocetyryzyną i 1466 traktowanych placebo, autorzy stwierdzili większe zróżnicowanie działania placebo niż działania leku, który powodował średnio 40% poprawę wskaźników. Efekt lewocetyryzyny był istotnie większy niż w przypadku placebo i nie zależał od płci, wieku chorych i wyjściowego stopnia nasilenia objawów, natomiast efekt placebo był większy u kobiet i osób starszych, powyżej 50 roku życia. Podobne wnioski wynikały też z metaanalizy dotyczącej oceny efektu placebo w badaniach skuteczności leków przeciwalergicznymi i przeciwastmatycznymi (7). Wykazano w niej, że udział efektu placebo w sumarycznym efekcie leczenia w wysokiej jakości badaniach skuteczności LP też był zróżnicowany i istotnie statystycznie większy niż w podobnego

rodzaju badaniach leku stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego – kaptoprylu. Najwyższy udział efektu placebo stwierdzono w badaniach skuteczności leczenia alergicznych nieżytów nosa (stosowano LP) i był on istotnie wyższy niż w przypadku leczenia alergicznych chorób skóry (też LP) i astmy (glikokortykosteroidy wziewne, β -mimetyk o przedłużonym działaniu). W przypadku alergicznych chorób skóry i astmy średni udział efektu placebo był podobny. Większy udział efektu placebo stwierdzano w badaniach, w których do oceny skuteczności leku stosowano wskaźniki subiektywne (kliniczne), niż obiektywne (aparaturowe). Inna publikacja, badaczy angielskich z Department of Pharmaceutical, Chemical and Environmental Sciences, School of Science, University of Greenwich, nawiązująca do problemu badań kontrolowanych placebo, podkreślała jak trudno zachować zasady ślepej próby w badaniach leków o charakterystycznym smaku, jaki cechuje np. niektóre LP, w badaniach tabletek ulegających dezintegracji w jamie ustnej (8).

ANN

W ostatnim czasie podkreśla się wysoką skuteczność donosowych LP, których stosowanie pozwala uzyskiwać o wiele wyższe stężenie leku w miejscu toczącego się procesu chorobowego niż po podaniu doustnym (9, 10). Istnienie takich postaci LP powoduje, że w źle kontrolowanych alergicznych nieżytach nosa za pomocą stosowania zalecanych doustnych dawek tych leków nie trzeba uciekać się do prób ich zwielokrotniania, jak to ma miejsce w przewlekłej pokrzywce.

Miejscowo: donosowo i dospojówkowo podawane LP działają stosunkowo szybko i dość długo (11). Tak stosowane LP są praktycznie całkowicie pozbawione działania ogólnego, co pozwala na wykonywanie diagnostycznych testów skórnych bez ich odstawiania (12).

W zakresie klasycznych postaci LP stosowanych powszechnie w alergicznych nieżytach nosa duże nadzieje wiąże się ostatnio z zastosowaniem rupatadyny. Ten nie nowy już LP, opracowany jeszcze w latach 90. XX wieku, w 2011 roku pojawił się w Polsce. Rupatadyna jest nieselektywnym LP drugiej generacji, której cząsteczka, obok silnego działania na rH1, ma też silne działanie blokujące inny ważny mediator reakcji alergicznej – czynnik aktywujący płytki. Udokumentowano skuteczność tego leku w leczeniu alergicznych nieżytów nosa i pokrzywek, a niektórzy autorzy sugerują, że rupatadyna może być nawet bardziej skuteczna w sezonowych nieżytach nosa niż lewocetyryzyna (13). Inni sugerują jej szczególną skuteczność w pokrzywkach fizykalnych (14). Z badań u ochotników wynika, że lek, podobnie jak inne LP drugiej generacji, może być stosowany w dawkach 4 razy wyższych niż obecnie zalecane, co obok silnego działania hamującego skórną reakcję na histaminę skutkuje też istotnym działaniem przeciwko czynnikowi aktywującemu płytki, wyrażającym się zahamowaniem reakcji skórnej prowokowanej tym czynnikiem (15).

Badania Marcucci i wsp., obok oceny efektu 3 miesięcznego stosowania lewocetyryzyny u dzieci chorych na przewlekły nieżyt nosa w przebiegu uczulenia na roztocze kurzu domowego za pomocą parametrów in vivo: pomiarów NO w wydychanym przez nos powietrzu oraz obecności ECP w śluzówce nosa, nawiązują do działania przeciwzapalnego LP (16). Autorzy stwierdzili, że o ile wczesna skuteczność leku może być uwarunkowana działaniem przeciwhistaminowym, to efekt po upływie 3 miesięcy będąc związany z obniżeniem się poziomów NO i ECP, może wynikać z przeciwzapalnego działania tego leku. Ale część autorów uważa jednak, że tak przekonywująco udokumentowane w wielu badaniach, zwłaszcza in vitro, działanie przeciwzapalne LP, nie jest na tyle silne by przynosić ewidentną korzyść kliniczną, proponując łączną terapię LP z lekiem przeciwleukotrienowym (17). Konsekwencja takiego podejścia są prace nad fuzją cząsteczek LP z cząsteczkami o działaniu

przeciwleukotrienowym oraz opracowaniem dwuwarstwowych tabletek zawierających np. lewocetyryzynę i montelukast (18).

Pokrzywki

W zakresie zastosowania LP w pokrzywkach, badania Anuradha i wsp. z Department of Pharmacology, Prathima Institute of Medical Sciences w Karimnagar (Indie) wykonane w grupie łącznie 60 chorych na idiopatyczną pokrzywkę, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia lewocetyryzyną i loratadyną, dość jednoznacznie wskazało na wyższość lewocetyryzyny nad loratadyną we wszystkich badanych klinicznych wskaźnikach skuteczności i bezpieczeństwa (19). Ciekawe, że badacze ci stwierdzili też istotny wpływ lewocetyryzyny na bezwzględną liczbę eozynofiliów we krwi obwodowej chorych. Trzeba jednak podkreślić, że w dotychczas publikowanych analizach klinicznych dotyczących LP koncentrowano się przede wszystkim na eozynofilii tkankowej i nie obserwowano istotnego wpływu na pulę krążącą eozynofiliów. Z praktycznego punktu widzenia najciekawsze były jednak badania przeprowadzone pod egidą badaczy bułgarskich odnoszące się do ważnego problemu nowych zaleceń co do leczenia przewlekłych idiopatycznych pokrzywek, które proponują stosowanie znacznie większych dawek LP niż to dotychczas zalecano (20). Badacze ci porównali 2 nowe leki drugiej generacji desloratadynę i lewocetyryzynę w różnych dawkach, w tym 4 razy przekraczających zalecane, czyli po 20 mg/dobę. Lewocetyryzyna w różnych dawkach była skuteczniejsza niż desloratadyna powodując przy dawce 5 mg ustąpienie objawów pokrzywki u 9 chorych wobec 4, dalej przy dawce 10 mg u 8 wobec 7 i przy dawce 20 mg u 5 wobec 1 w przypadku desloratadyny. Żaden z 18 chorych nie reagujących na 20 mg lewocetyryzyny nie zareagował na 20 mg desloratadyny, zaś z 28 nie reagujących na 20 mg desloratadyny, aż 7 zareagowało na 20 mg lewocetyryzyny. Wg. autorów przemawia to generalnie za wyższością lewocetyryzyny, choć w indywidualnych sytuacjach możliwe są odmienne reakcje.

Anafilaksja

Panuje przekonanie, że wobec złożonego, wieloczynnikowego patomechanizmu anafilaksji (tylko w zakresie mastocytów można wymieniać: karbopeptydazy, tryptazę, NO, czynnik aktywujący płytki i epinefrynę) rola LP w jej leczeniu jest ograniczona. O ile więc LP stanowią co najmniej drugą linię leczenia ciężkiej anafilaksji, to ich profilaktyczne stosowanie wydaje się bardziej istotne. Dobitnie ilustruje to ciekawy przypadek alergii pokarmowej opisany przez McKinney'a i Scrantona, w którym stosowane profilaktycznie leki te skutecznie hamowały objawy (21). Jednak w przypadkach alergii na pokarmy, jak również w idiopatycznej anafilaksji, zalecanie sposobu stosowania tych LP (przewlekle lub doraźnie) zależy przede wszystkim od częstości występowania tych reakcji, w mniejszym stopniu od współpracy z chorym i ciężkości tych reakcji. Warto też podkreślić, że przed wykonaniem procedur zagrożonych anafilaksją od dawna przewiduje się premedykację z użyciem doustnych glikokortykosteroidów i LP. Klasyczne zalecenia opracowano dość dawno i przewidują one stosowanie LP pierwszej generacji, które obecnie należy zastępować nowoczesnymi LP drugiej generacji. Na bardzo ciekawy aspekt profilaktycznego stosowania LP zwraca uwagę praca Asero dokumentująca, że u 13 chorych z nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (aspiryna, paracetamol, koksyby, nimesulid, tramadol), potwierdzoną dodatnią próbą prowokacji, ponowna prowokacja poprzedzona na 2-6 godzin doustnym podaniem 10 mg cetyryzyny zapobiegała wystąpieniu reakcji aż u 11 z nich (22). Tylko u 2 z 4 chorych z nietolerancją paracetamolu nie obserwowano protekcyjnego działania cetyryzyny. Wydaje się, że w indywidualnych sytuacjach u chorych z nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w przypadku np. stanów gorączkowych lub bólów różnego pochodzenia, podanie cetyryzyny może umożliwiać zastosowanie źle tolerowanych leków.

Astma

Mimo istnienia wielu przesłanek teoretycznych uzasadniających stosowanie LP w leczeniu astmy, opartych na wykazaniu wspomnianych tzw. przeciwzapalnych własności, badania kliniczne nie potwierdziły ich praktycznie użytecznej skuteczności i LP nie są rekomendowane w tym wskazaniu.

Ciągle jednak trwają dyskusje, w których wykorzystuje się nową wiedzę z poznania własności receptorów dla histaminy innych niż rH1, możliwości udziału histaminy w przebudowie oskrzeli, stosowania większych niż dotychczas zalecane dawek LP oraz ich korzystnego wpływu na kontrolę astmy u chorych, u których są stosowane z powodu częstego, bo aż 70-80% współistnienia alergicznego nieżytu nosa (23). W tym ostatnim wskazaniu korzyści są tak ewidentne, że stosowanie LP nie budzi już żadnych wątpliwości, ale na pewno obecnie dostępne LP nie powinny być stosowane w monoterapii astmy.

Opublikowane w początku 2011 roku badania autorów japońskich przypominają, że histamina pełni też znaczącą rolę w alergicznym wyprysku (24). W nadwrażliwości wywołanej chlorkiem pikrylu u myszy, które potem prowokowano podaniem TPA (12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate), stosując antagonistów różnych receptorów dla histaminy (pyrylamina i tioperamid) autorzy wykazali, że blokada wielu receptorów dla histaminy może skutkować większą poprawą kliniczną. W opisanym modelu niewątpliwie podstawowe znaczenie miało zahamowanie wczesnej fazy reakcji poprzez blokadę rH1, ale tioperamid – antagonistą rH3 i rH4, ewidentnie hamował świąd i napływ eozynofiliów w późnej fazie reakcji, co potwierdza udział tych receptorów w generowaniu zapalenia alergicznego, będącego przyczyną przewlekania się wyprysku.

Bezpieczeństwo

LP drugiej generacji należy zaliczyć do najlepiej przebadanych pod względem bezpieczeństwa, co nie znaczy, że są wolne od działań niepożądanych.

Częstoskurcz jako powikłanie stosowania LP

Feksofenadyna jest wątrobowym metabolitem terfenadyny, wycofanego z rynku LP drugiej generacji. Terfenadyna w wysokich stężeniach, występujących np. w trakcie łącznego podawania z antybiotykami makrolidowymi i przeciwgrzybicznymi, hamowała kanały potasowe mięśnia sercowego. Konsekwencją było wydłużenie czasu QT w badaniu Ekg, stwarzające dogodne warunki do występowania groźnego dla życia częstoskurczu komorowego typu „torsade des pointes”. Feksofenadyna, pozbawiona takich własności wobec braku metabolizmu wątrobowego, musiała jednak zostać bardzo dokładnie przebadana pod względem wpływu na serce, ponieważ pod koniec lat 90. XX wieku opisano jeden przypadek wystąpienia takiego częstoskurczu u chorego na chorobę wieńcową, który wydawał się związany z przyjmowaniem feksofenadyny w dawce 2 razy po 180 mg/dobę (25). Późniejsze bardzo szczegółowe analizy nie potwierdziły istotnego wpływu feksofenadyny na czas QT i uznano, że lek jest pozbawiony wpływu na mięsień sercowy (26). Opublikowane w 2010 roku bardzo subtelne badania Vyasa i wsp. wykazały jednak, że taki wpływ istnieje. Okazało się, że niewielki (poniżej 500 msec), manifestujący się wydłużeniem czasu QT, wpływ feksofenadyny u zdrowych ochotników był opóźniony o ok. 3 godziny w stosunku do osiągnięcia osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w surowicy rejestrowanego po upływie 3 godzin od zażycia tabletki 60 mg (27). Badania te wskazują, że mechanizmy wpływu tego leku na serce mogą być bardziej złożone niż dotychczas sądzono, choć ich kliniczne znaczenie nie wydaje się być szczególnie istotne.

Podobne dyskusje dotyczą rupatadyny ponieważ też opisano kazuistyczne przypadki częstoskurczu komorowego w czasie jej przyjmowania (28, 29). Dobrą konsekwencją takich opisów są późniejsze, bardzo szczegółowe badania wpływu leku na mięsień sercowy. W przypadku rupatadyny potwierdziły jej bezpieczeństwo nawet dla dawek 100 mg/dobę, czyli 10 razy przekraczających zalecane (30). Wiadomo, że stężenie tego leku może wzrastać przy łącznym stosowaniu z ketokonazolem i erytromycyną, ale nie azytromycyną.

Jedynymi LP, dla których brak dotąd opisów sugerujących wpływ na serce są cetyryzyna i lewocetyryzyna. Wydaje się, że coraz bardziej powszechne stosowanie LP drugiej generacji, zwłaszcza u osób starszych, zwiększa ryzyko przypadkowych koincydencji, bo przyczyn występowania częstoskurczu komorowego typu „torsade des pointer” może być wiele.

Działanie sedatywne LP

W problematyce działania sedatywnego LP drugiej generacji nie opublikowano w ostatnim czasie badań, które zmieniałyby dotychczasową wiedzę w tym zakresie. Nowy w naszym kraju LP – rupatadyna, ma działanie sedatywne zbliżone do cetyryzyny i loratadyny. Jest ono zależne od dawki, ale zmniejsza się przy długotrwałym stosowaniu, co świadczyć może o pewnego rodzaju tachyfilaksji w takim działaniu (31). Rupatadyna nie nasila też depresyjnego działania leków psychotropowych i alkoholu (32).

Reakcje paradoksalne w wyniku stosowania LP,

Mimo, że histamina odgrywa tak istotną rolę w patogenezie ANN i pokrzywkach, to opisywane są reakcje paradoksalne w wyniku stosowania LP, niekiedy w skojarzeniu z lekami przeciwleukotrienowymi. Na bazie przypadku, nasilania się pokrzywki po feksofenadynie, desloratadynie, ebastynie, rupatadynie, hydroksyzynie, cetyryzynie i montelukastu, Tedeshi dokonał szczegółowej analizy możliwości takich reakcji i uważa, że przyczyną może być paradoksalne działanie tych leków polegające na zmianie nieaktywnych form odpowiednich receptorów w formy aktywne (33). Korzystne efekty lecznicze w opisanym przypadku obserwowano dopiero po zastosowaniu cyklosporyny i azatiopryny. Wcześniej, w sytuacji indukowania pokrzywek po stosowaniu LP, zwracano też uwagę na możliwość wpływu silnej blokady rH1 na otwarcie kanałów wapniowych w błonie komórkowej komórek tucznych i zwiększenia napływu jonów wapnia do tych komórek, co stoi u podstaw mechanizmu ich degranulacji. □

Piśmiennictwo: 1. Kruszewski J. Leki przeciwhistaminowe w leczeniu alergicznych nieżytów nosa. *Otolaryngol Pol.* 2007; 61: 522-6. 2. Kruszewski J. Leki przeciwhistaminowe w leczeniu alergicznego nieżytu nosa – uaktualnienie 2008/2009. *Otolaryngol Pol.* 2009; 63: 5-10. 3. Kruszewski J. *Alergologia – postępy 2009.* Med Prakt. 2009; 4/2010; 47-56. 4. Górski P, Grzelewska-Rzymowska I, Kruszewski J. Leki przeciwhistaminowe – zastosowanie w praktyce medycznej. Wyd. II. The UCB Institute of Allergy. Bruksela 2005. 5. Lieberman P. The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106 (supl. 2): S2-5. 6. Boev R, Song D, Bedenbaugh A, Haeusler JM. Improving SAR symptoms with levocetirizine: evaluating active and placebo effects in pollen challenge vs. natural exposure studies. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 107-14. 7. Radziwiłł K, Kruszewski J. Ocena wielkości efektu placebo w leczeniu chorób alergicznych i astmy na podstawie metaanalizy badań skuteczności leków. 7 Akademia Dermatologii i Alergologii. *Stupsk-Ustka 2011, streszczenia str.* 50. 8. Douroumis DD, Gryczka A, Schminke S. Development and Evaluation of Cetirizine HCl Taste-Masked Oral Disintegrating Tablets. *AAPS PharmSciTech.* 2010 Dec 23. 9. Katial RK. Intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106 (supl. 2): S1. 10. Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, Siegel CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106 (supl. 2): S6-11. 11. Patel P, Roland PS, Marple BF, Benninger PJ, Margalias H, Brubaker M, Beezley SF, Drake M, Potts SL, Wall GM. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137: 918-24. 12. Agarwal MK, Vijayan VK, Vermani M. Effect of azelastine nasal spray on histamine- and allergen-induced skin wheal response in patients with allergic rhinitis. *J Asthma.* 2008; 45: 548-51. 13. Maiti R, Rahman J, Jaida J, Allala U, Palani A. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136: 796-800. 14. Metz M, Scholz E, Ferrán M, Izquierdo I, Giménez-Arnau A, Maurer M. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 86-92. 15. 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; 163:1330-2. 16. Marcucci F, Sensi LG, Abate P, Allocca G, Ugolini E, Di Cara G, Incorvaia C. Anti-inflammatory activity and clinical efficacy of a 3-month levocetirizine therapy in mite-allergic children. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011; 10: 32-8. 17. Adsule SM, Misra D. Long term treatment with montelukast and levocetirizine combination in persistent allergic rhinitis: review of recent evidence. *J Indian Med Assoc.* 2010; 108: 381-2. 18. Rathod RT, Misra D. FDC of montelukast with levocetirizine: focus on bilayer technology. *J Indian Med Assoc.* 2009; 107: 562-4. 19. Anuradha P, Maiti R, Jyothirmai J, Mujeebuddin O, Anuradha M. Loratadine versus levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: A comparative study of efficacy and safety. *Indian J Pharmacol.* 2010; 42: 12-6. 20. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, Church DS, Dimitrov V, Church MK. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 676-82. 21. McKinney KK, Scranton SE. A case report of breastfeeding anaphylaxis: successful prophylaxis with oral antihistamines. *Allergy* 2011; 66: 435-6. 22. Asero R. Cetirizine premedication prevents acute urticaria induced by weak COX-1 inhibitors in multiple NSAID reactors. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2010; 42: 174-7. 23. Yamauchi K, Shikanai T, Nakamura Y, Kobayashi H, Ogasawara M, Maeyama K. Roles of histamine in the pathogenesis of bronchial asthma and reevaluation of the clinical usefulness of antihistamines. *Yakugaku Zasshi.* 2011; 131: 185-91. 24. Hirasawa N, Ohuchi K. Roles of histamine in the

exacerbated allergic dermatitis. *Yakugaku Zasshi*. 2011; 131: 179-84. 25. Pinto YM, Van Gelder IC, Heeringa M, Crijns HJ. QT lengthening and life threatening arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999; 353: 980. 26. Pratt C, Brown AM, Rampe D, Mason J, Russell T, Reynolds R, Ahlbrandt R. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29 suppl 3: 212-6. 27. Vyas FI, Prakash S, Singh AJ. QTc interval prolongation by fexofenadine in healthy human volunteers and its correlation with plasma levels of fexofenadine: A demonstration of anticlockwise hysteresis. *Indian J Pharmacol*. 2010; 42: 366-9. 28. Nombela-Franco L. Torsades de pointes associated with rupatadine. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 327. 29. Fité R, Borja J. Rupatadine and Heart Rhythm Disturbances. *Clin Pharmacol & Ther* 2010; 87: 37. 30. Donado E, Izquierdo I, Pérez I, García O, Antonijoan RM, Gich I, Solans A, Peña J, Morganroth J, Barbanoj MJ. 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: 401-10. 31. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, Donado E, Perez I, Izquierdo I, Arnaiz E; Rupatadine Urticaria Study Group. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 2007; 62: 539-4. 32. García-Gea C, Ballester MR, Martínez J, Antonijoan RM, Donado E, Izquierdo I, Barbanoj MJ. 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: 663-74. 33. Tedeschi A. Paradoxical exacerbation of chronic urticaria by H1-antihistamines and montelukast. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009; 41: 187-9.

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