

Leki przeciwhistaminowe u dzieci

Prof. dr hab. n. med.

Andrzej Emeryk¹

dr n. med.

Małgorzata Bartkowiak-Emeryk²

¹ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

² 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 children

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 in children was summarized. The effectiveness and safety of antihistamines use, particularly cetirizine, in children suffering from allergic rhinitis, atopic dermatitis, urticaria, anaphylaxis and other allergic diseases was noted.

Przedstawiono krótką charakterystykę leków przeciwhistaminowych I i II generacji blokujących receptor H1. Podsumowano najczęstsze wskazania do ich stosowania w pediatrii. Zwrócono uwagę na efektywność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwhistaminowych, w tym szczególnie cetyryzyny u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry, pokrzywkę, anafilaksję i inne choroby alergiczne.

Emeryk A.: Leki przeciwhistaminowe u dzieci. *Alergia*, 2010, 2: 11-14

Charakterystyka i podział leków przeciwhistaminowych

Histamina jest jednym z najważniejszych mediatorów zapalnych wydzielanych w fazie wczesnej (głównie) i późnej zapalenia alergicznego. Jest odpowiedzialna w znacznym stopniu za kształtowanie obrazu klinicznego alergicznego nieżytu nosa (ANN), astmy, atopowego zapalenia skóry (AZS), pokrzywki, anafilaksji, alergii pokarmowej i innych ostrych oraz przewlekłych schorzeń alergicznych. W przypadkach tych schorzeń efekty kliniczne działania histaminy wynikają ze stymulacji receptorów H1, które znajdują się na wielu komórkach (mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń, komórki nabłonkowe, nerwowe, hepatocyty, chondrocyty, komórki śródbłonka, neutrofile, eozynofile, monocyty, makrofagi, limfocyty T i B, komórki dendrytyczne)(1). Dlatego też LPH, a przede wszystkim LPH blokujące receptory H1 (antagoniści receptora H1) mają tak szerokie zastosowanie

w alergologii (2). Mediator ten poprzez receptory H2 i H4 wywiera także liczne efekty immunomodulacyjne, ważne również dla przebiegu reakcji alergicznych u ludzi (3, 4).

Od ponad 60 lat dysponujemy gamą ponad 40 różnych LPH. Choć LPH nazywa się tradycyjnie lekami blokującymi receptory histaminowe H1, to w rzeczywistości są one tzw. „odwrotnymi agonistami” tego receptora (5). LPH I i II generacji poprzez blokowanie receptorów H1 powodują szereg korzystnych efektów patofizjologicznych i klinicznych, takich jak (6):

- a. redukcję przepuszczalności naczyń krwionośnych, zahamowanie wazodilatacji i sekrecji gruczołowej – co w sumie zmniejsza (blokuje) wyciek z nosa, rumień i obrzęk skóry,
- b. promowanie bronchodilatacji,
- c. zmniejszenie kichania i świądu nosa,
- d. zmniejszenie świądu skóry.

Od kilkadziesiąt lat LPH blokujące receptor H1 dzieli się na dwie generacje, biorąc pod uwagę wybiórczość blokowania receptorów H1, właściwości farmakokinetyczne oraz tzw. wpływy pozareceptorowe (7). Do LPH I generacji zalicza się takie leki, jak: antazolina, difenhydramina, klemastyna, dimetynden, prometazyna, hydroksyzyna, cyproheptadyna, tripelenamina oraz ketotifen.

Leki te, obok powinowactwa do receptora H1, wykazują również dość wysokie powinowactwo do receptorów muskarynowych, serotonergicznych, α -adrenergicznych oraz dopaminergicznych. Właśnie wpływ na te receptory jest jedną z przyczyn występowania licznych i istotnych dla zdrowia chorych objawów niepożądanych LPH I generacji, w tym także objawów wynikających z blokowania receptora H1 w ośrodkowym układzie nerwowym (8).

Jednakże u pacjentów z niektórymi alergicznymi chorobami skóry przebiegającymi zwłaszcza ze znacznym świądem powinowactwo do innych, niż H1 receptorów może być korzystne z klinicznego punktu widzenia i efekt ten jest wykorzystywany w praktyce klinicznej (9).

Powinowactwo do innych, niż H1 receptorów oraz przenikanie przez barierę krew-mózg jest także przyczyną szeregu działań niepożądanych, w tym sedacji, którą obserwuje się u 20-60% chorych leczonych LPH I generacji (10).

W ostatnich 30 latach pojawiło się na rynku wiele LPH II generacji.

Ta grupa cechuje się pożądanymi z punktu widzenia chorych właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi. Wykazuje bowiem (11, 12, 13, 14, 15):

- **szybki początek działania po podaniu doustnym (20-120 minut),**
- **bardzo szybkie działanie po podaniu do nosa lub worka spojówkowego (do 15 minut),**
- **długi biologiczny okres półtrwania (większość leków u dorosłych i dzieci starszych stosuje się 1 raz/dobę, u dzieci < 6 roku życia niektóre leki należy podawać 2 razy/dobę),**
- **wysoką selektywność wobec receptora H1,**
- **bardzo słabe przechodzenie przez barierę krew-mózg,**
- **brak tachyfilaksji.**

Te oraz inne, tzw. pozareceptorowe działania LPH II generacji składają się na bardzo korzystne właściwości farmakologiczne tej grupy leków, co doprowadziło do ich szerokiego zastosowania w wielu chorobach alergicznych u dzieci.

LPH II generacji można podzielić na 3 zasadnicze grupy:

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

W pierwszej grupie znajdują się najczęściej stosowane w kraju LPH II generacji blokujących receptor H1. W kolejności alfabetycznej są to: azelastyna, cetyryzyna, dezloratadyna, ebastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, mizolastyna i rupatadyna. 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. Kolejne LPH II generacji (bilastyna, bepotastyna) są trakcie badań klinicznych (16, 17). Należy pamiętać, iż nie wszystkie w/w leki i preparaty złożone mają rejestrację pediatryczną oraz że różnią się między sobą farmakokinetyką (14).

TABELA 1 Najważniejsze działania niepożądane najczęściej stosowanych LP I i LP II generacji (26).

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

Skala intensywności objawów:

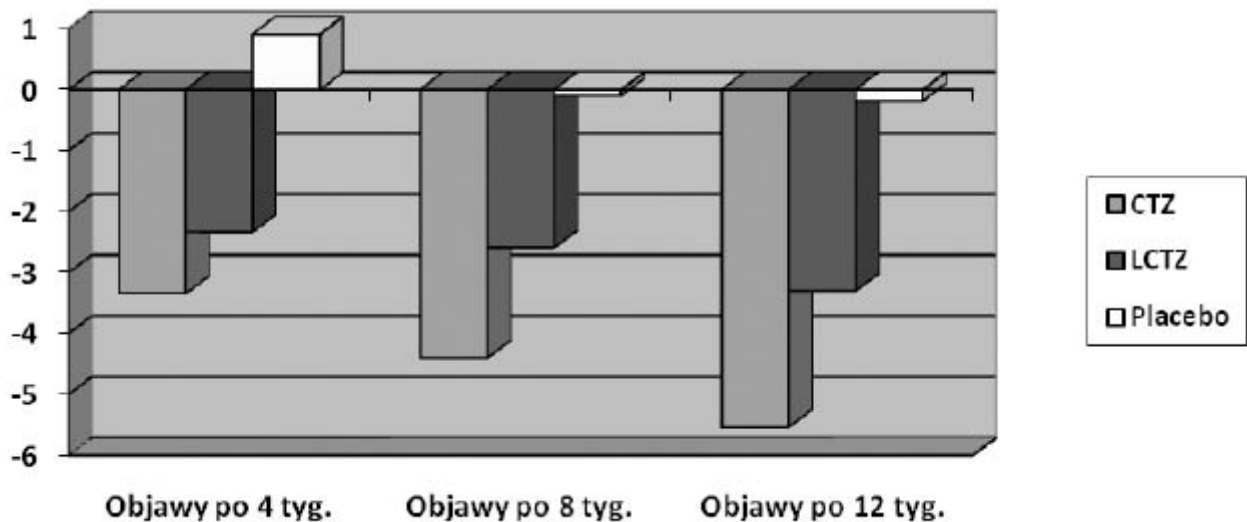
(+++) – silne, (++) – umiarkowane, (+) – łagodne, (+/-) – możliwe, (0) – brak, WD – wysokie dawki

Cetyryzyna – efektywność kliniczna u dzieci

Cetyryzyna (CTZ) będąca racemiczną mieszaniną lewocetyryzyny (LCTZ) i dekstrocetyryzyny jest silnym i długodziałającym antagonistą receptora H1 (7). Pomimo napływu nowych LPH II generacji, CTZ jest ciągle uznawana za lek o stosunkowo najlepszym wskaźniku efektywność/bezpieczeństwo (indeks terapeutyczny), występując często jako punkt odniesienia w badaniach porównawczych nowych LPH (15). Od wielu lat CTZ pozostaje najczęściej stosowanym LPH II generacji u dzieci w Polsce.

W świetle dostępnych danych wydaje się, że LCTZ może być skuteczniejszym lekiem, niż CTZ w terapii ANN i AZS (18, 19, 20), choć badań porównawczych u dzieci jest niewiele, a część z nich nie potwierdza przewagi LCTZ nad CTZ. Warte omówienia są trzy stosunkowo nowe badania u dzieci. W badaniu Lee i wsp. opublikowanym przed kilkoma miesiącami wykazano, iż u dzieci 6-12 letnich z alergicznym nieżytem nosa przewlekłym (ANNp) CTZ jest skuteczniejsza od LCTZ (21)(ryc.1). Choć oba leki były skuteczniejsze od placebo, to CTZ efektywniej, niż LCTZ zmniejszała objawy kliniczne ANN po 8 tygodniach ($p = 0,039$) i po 12 tygodniach terapii ($p = 0,015$). CTZ bardziej niż LCTZ poprawiała także wartość nosowego szczytowego przepływu wydechowego (nPEF) po 8 tygodniach (33,9 vs. 16,9 L/min, $p < 0,05$) oraz po 12 tygodniach terapii (59,3 vs. 21,7 L/min, $p < 0,05$). W grupie dzieci leczonych CTZ poziom eozynofilii w wydzielinie nosowej po 12 tygodniach terapii obniżał się bardziej, niż u dzieci leczonych LCTZ [(-23,5) vs. (-6,5)%, $p < 0,05$]. Natomiast oba leki w podobnym stopniu poprawiały jakość życia badanych dzieci.

RYCINA 1 Porównanie efektywności CTZ i LCTZ w terapii ANNp u dzieci (adaptacja z 21).
Objawy ANN w punktach po 4, 8 i 12 tygodniach terapii.



W innym badaniu wykazano większą skuteczność CTZ, niż ketotifenu w kontrolowaniu takich objawów ANNp, jak: zatkanie nosa i wyciek wodnisty z nosa u dzieci w wieku szkolnym leczonych przez 3 miesiące z powodu ANNp (22).

Jak wiadomo wszystkie postaci ANN u dzieci pozostają od wielu lat jednymi z głównych wskazań do terapii LPH II generacji (23), choć w ostatnich latach udowodniono także przydatność montelukastu w niektórych postaciach ANN w pediatrii (12).

W niedawno opublikowanym badaniu porównywano efektywność 12 tygodniowej terapii CTZ z montelukastem w grupie 102 dzieci w wieku 2-6 lat z ANNp (dominujące uczulenie - roztocza kurzu domowego)(24). Na ryc. 2 zestawiono zachowanie się objawów klinicznych ANN po 12 tygodniach terapii w grupach otrzymujących CTZ, montelukast lub placebo. Okazało się, że CTZ jest efektywniejsza niż montelukast w kilku analizowanych parametrach klinicznych (świąd nosa, świąd gardła i łzawienie)($p < 0,05$). Oba leki w podobny sposób wpływały na zmniejszenie oporu dróg nosowych i eozynofilii nosowej oraz sumaryczny scoring objawów nosowych i inne objawy nosowe i spojówkowe. Natomiast montelukast korzystniej niż CTZ wpływał jedynie na jakość snu badanych dzieci w nocy.

Bezpieczeństwo LPH

Ważnym elementem każdej stosowanej przewlekłej terapii jest jej bezpieczeństwo. LPH różnią się od siebie nie tylko efektywnością kliniczną, ale też bezpieczeństwem. Największe różnice wykazano między I a II generacją, choć także w obrębie danej generacji poszczególne leki mogą różnić się między sobą. Wynika to z bardzo różnej budowy chemicznej różnych grup LPH (7, 25).

Najważniejsze działania niepożądane LPH I i II generacji wraz ze ukazaniem zasadniczych różnic między tymi generacjami zebrano w tabeli I (26). W grupie LPH II generacji podawanych doustnie opisano szereg innych działań niepożądanych, takich jak: 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 (25, 27, 28). Nie mniej jednak dzieci dobrze tolerują leki z tej grupy, a objawy uboczne występują rzadko i przemijają po odstawieniu leku. Najwięcej danych o bezpieczeństwie LPH u dzieci zebrano w badaniu ETAC i dotyczyły one cetyryzyny (29) oraz w badaniu EPAAC, gdzie oceniano efektywność i bezpieczeństwo lewocetyryzyny (30). Zarówno w pierwszym badaniu (n = 817 dzieci w wieku 12-24 miesiące), jak i w drugim badaniu (n = 510 dzieci w wieku 12-24 miesięcy) leczono chorych na AZS przez 18 miesięcy i były to najdłużej trwające badania z LPH u dzieci. Nie wykazano istotnych różnic w odsetku wszystkich objawów ubocznych oraz ciężkich objawów ubocznych między grupą otrzymującą lek a grupą dzieci leczonych placebo w obu badaniach. Przyrost masy i wysokości ciała był podobny w grupie leczonych LCTZ co w grupie placebo, podobnie zachowywały się szeroko oceniane parametry laboratoryjne (30).

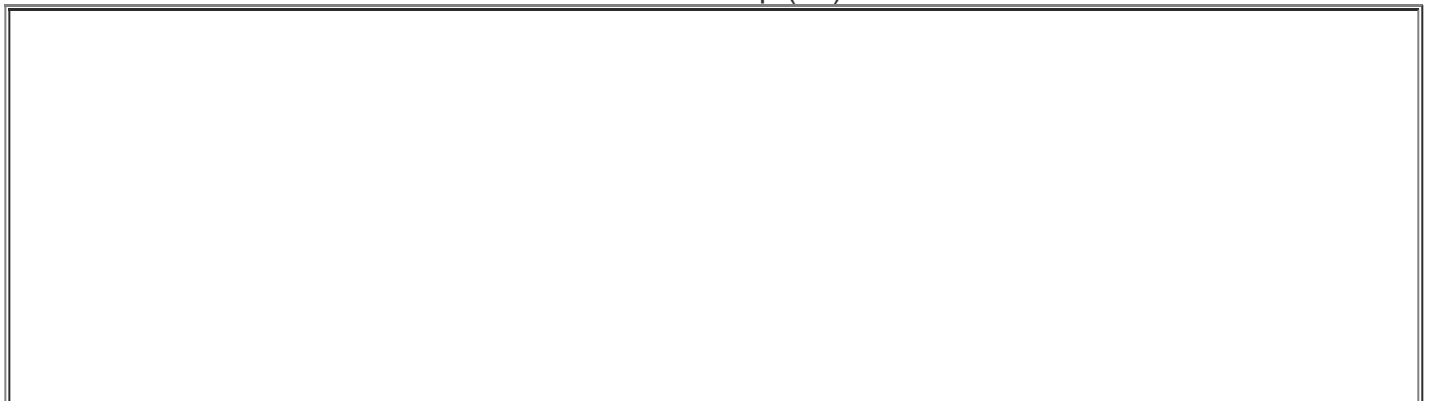
W roku 2008 opublikowano też nowe dane świadczące o wysokim bezpieczeństwie cetyryzyny u kobiet w I trymestrze ciąży (31), które potwierdzają poprzednie doniesienie z roku 1997 (32).

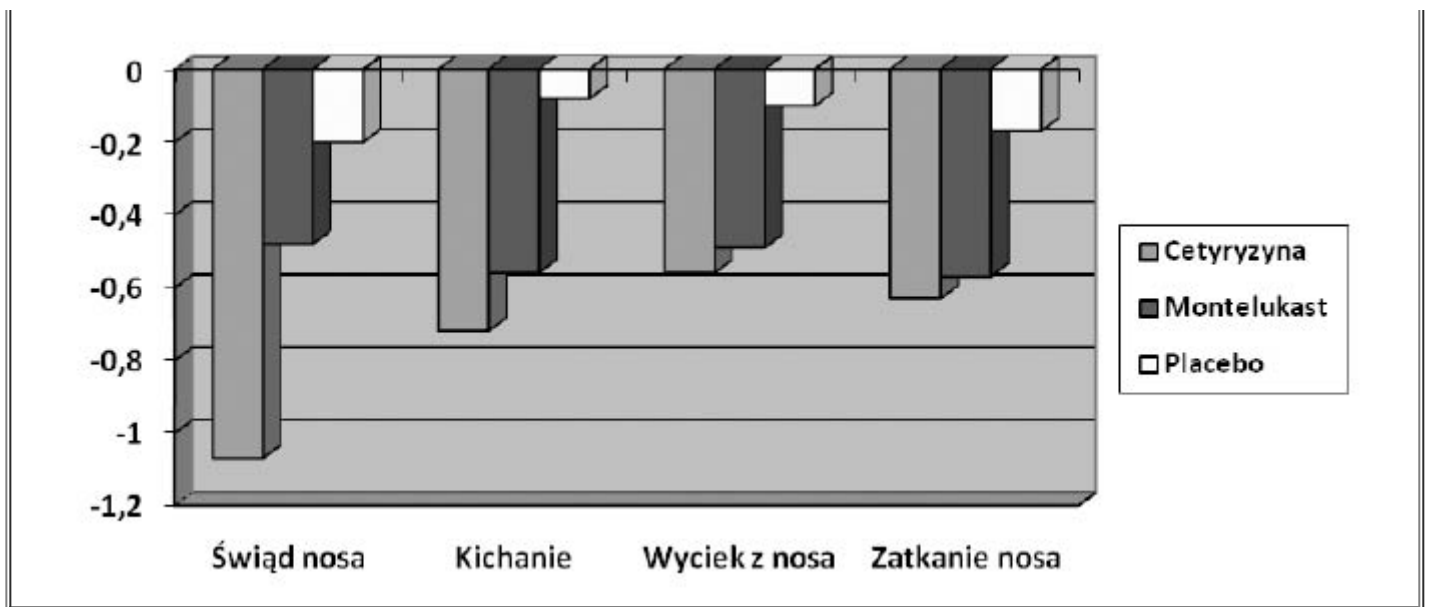
W tym niemieckim badaniu prospektywnym w grupie matek leczonych CTZ wykazano podobny do grupy matek nie leczonych CTZ odsetek wad wrodzonych u noworodków (OR 1,07; CI 0,21-3,59), podobny odsetek spontanicznych poronień (OR 0,97; CI 0,54-1,65) oraz porodów przedwczesnych (OR 0,76; CI 0,35-1,5). Także masy urodzeniowe noworodków matek z obu grup nie różniły się od siebie istotnie statystycznie (p = 0,13). Jednakże część badaczy podkreśla, że niektóre zależności mogące decydować o bezpieczeństwie LPH w I trymestrze ciąży nie są jeszcze dokładnie znane i wymaga to dalszego zbierania danych (33).

Aktualnie żaden LPH nie ma kategorii A bezpieczeństwa w ciąży, a jedynie CTZ i loratadyna mają kategorię B (34).

Stosując LPH II generacji miejscowo należy pamiętać, iż mogą one wywoływać podrażnienie błony śluzowej nosa (pieczenie, uczucie mrowienia, kichanie), lub po podaniu do worka spojówkowego uczucie ciała obcego, a przy wysokich dawkach nawet objawy systemowe (senność, zmęczenie) (35).

RYCINA 2 Wpływ CTZ, montelukastu lub placebo na objawy ANN po 12 tygodniach terapii w grupie dzieci z ANNp (24).





Wskazania do LPH w pediatrii

LPH należą do najpopularniejszych grup leków u dzieci - stosują je pediatrzy i lekarze rodzinni w wielu sytuacjach klinicznych, choć nie zawsze istnieją wystarczająco silne dowody do ich użycia. Dotyczy to szczególnie LPH I generacji u małych dzieci, które przed rejestracją nie przechodziły badań opartych na zasadach EBM, co wynikało z różnorodnych, często specyficznych (pediatrycznych) przyczyn oraz procesów rejestracyjnych (36).

W roku 2008 Schad i Skoner przedstawili przegląd systematyczny badań dotyczących wskazań do stosowania LPH w pediatrii (37). Wynika z niego, że najsilniejsze zalecenia do stosowania LPH dotyczą ANN i spojówek oraz pokrzywek (dowody kategorii I, siła zaleceń duża), a następnie AZS (dowody kategorii I, siła zaleceń słaba). Natomiast inne, często dyskutowane wskazania (zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, astma) mają najłabsze dowody skuteczności (dowody kategorii III - konsensus grupy ekspertów) i brak zaleceń albo zalecenia przeciw stosowaniu.

ANN

W świetle najnowszego dokumentu ARIA, LPH II generacji (doustne lub stosowane donosowo) są lekami pierwszego rzutu w terapii ANN okresowego o przebiegu lekkim lub umiarkowanym/ciężkim oraz w ANN przewlekłym lekkim, posiadając dowody skuteczności kategorii A, także dzieci (12). Autorzy tego opracowania wielokrotnie podkreślają zalecenie niestosowania w ANN u dzieci i dorosłych LPH I generacji. Skuteczność poszczególnych preparatów LPH II generacji u dzieci z ANN jest zbliżona, choć brak jest długotrwałych badań porównawczych, zwłaszcza w ANNp. Podobne miejsce zajmują LPH II generacji w alergicznych chorobach oczu (38).

Pokrzywka

W świetle najnowszego konsensusu połączonych grup ekspertów EAACI, Ga2LEN, EDF i WAO każda pokrzywka u dzieci powinna być leczona LPH II generacji (39). W przypadku utrzymywania się objawów powyżej 2 tygodni należy podać LPH II w dawce 2-4 razy większej. Jeżeli pomimo tego leczenia objawy nadal utrzymują się należy rozważyć zmianę LPH II na inny lub dodanie leku z innej grupy.

AZS

Jak podkreślają eksperci Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, istnieją racjonalne przesłanki do zastosowania LPH w leczeniu AZS (40). Pomimo, iż jest niewiele wiarygodnych danych dotyczących efektywności LPH u dzieci z AZS, to LPH I i LPH II generacji są powszechnie stosowane przez pediatrów w tej chorobie, choć leki te stanowią tylko terapię uzupełniającą (41). LPH I generacji (o działaniu sedatywnym i przeciwświądowym) mogą być przydatne u dzieci z zaburzeniami snu z powodu świądu oraz w ciężkich postaciach AZS (42). LPH II generacji ograniczają też stan zapalny skóry, a cetyryzyna może dodatkowo wywierać efekt prewencyjny - zmniejsza ryzyko rozwoju astmy u małych dzieci z AZS i uczuleniem na alergen powietrzno pochodne (43).

Anafilaksja

LPH mogą być przydatne w postępowaniu w anafilaksji u dzieci, jednakże jako leki trzeciego rzutu. Można rozważyć domięśniowe podanie LPH I generacji (np.: klemastin lub antazolina) w zależności od odpowiedzi na adrenalinę (lek pierwszego rzutu), kortykosteroidy i salbutamol (leki drugiego rzutu) oraz aktualnego stanu klinicznego dziecka (44).

Alergia pokarmowa

Histamina jest ważnym mediatorem w alergii pokarmowej, choć patogenezą tych zaburzeń jest bardzo złożona i różnorodna (mechanizm IgE-zależny, IgG-zależny, limfocyty T, eozynofile). Stąd też LPH mają zastosowanie w wielu jednostkach chorobowych z udziałem alergenów pokarmowych oraz niektórych przypadkach nietolerancji pokarmowej. Udowodniono skuteczność kliniczną LPH (głównie II generacji) w: pokrzywce IgE-zależnej wywołanej pokarmem, obrzęku naczynioruchowym wywołanym reakcją alergiczną na pokarmy, zaostrzeniu AZS pod wpływem czynników pokarmowych, zespole alergii jamy ustnej, wstrząsie anafilaktycznym wywołanym pokarmem, zaburzeniach ze strony przewodu pokarmowego związanych z uczulającym alergenem pokarmowym (45). Ważnym wskazaniem do stosowania LPH są objawy alergii pokarmowej wywołane histaminą zawartą w niektórych pokarmach, np.: nieświeżych rybach (tuńczyk, makrela) (46).

Przeziębienia

Co pewien czas powraca dyskusja nad stosowaniem LPH w przeziębieniach u dzieci. Przed kilkoma miesiącami ukazała się kolejna (poprzednia w 2003 r.) metaanaliza badań nad skutecznością LPH w przeziębieniach u dzieci dla bazy Cochrane (47). Według autorów tej metaanalizy, stosowanie podczas przeziębienia LPH w monoterapii u dzieci nie zmniejsza nasilenia i nie skraca czasu utrzymywania się objawów ostrego wirusowego zapalenia górnych dróg oddechowych (np.: wycieku z nosa, zatkania nosa, kichania), zwiększa natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie sedacji (LPH I generacji). Łączne stosowanie LPH i leków zmniejszających przekrwienie błon śluzowych nosa zmniejsza nasilenie objawów przeziębienia u starszych dzieci i dorosłych, trudno jednak aktualnie dokładnie określić, czy efekt ten jest istotny klinicznie.

Podsumowanie

Zgodnie z ostatnio opublikowanym krytycznym przeglądem dotyczącym LPH II generacji u dzieci, należy w tej grupie wiekowej wybierać takie LPH II generacji, które mają najwyższe bezpieczeństwo (kryterium pierwotne), a dowody ich skuteczności pochodzą z randomizowanych, kontrolowanych, długoterminowych badań klinicznych obejmujących dzieci w różnych grupach wiekowych (kryterium wtórne) (48). Zalecenia te spełnia u małych dzieci cetyryzyna i lewocetyryzyna.

Piśmiennictwo: 1. Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. Clin Exp Allergy 2009; 39: 1786-1800. 2. Baroody FM, Naclerio RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. Allergy 2000; 55 suppl 64: 17-27. 3. Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 15-22. 4. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. Histamine in allergic inflammation and immune modulation. Int Arch Allergy Immunol 2005; 137: 82-92. 5. Leurs R, Church MK, Tagliabatella M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin Exp Allergy 2002; 32: 489-498. 6. Simons FE. H1-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: S42-S52. 7. 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. 8. 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. 9. 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. 10. Simons FER. Advances In H1-antihistamines. *N Eng J Med* 2004; 351: 2203-2217. 11. Simons FE, the ETAC study group. Population pharmacokinetics of levocetirizine in very young children: the pediatricians' perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 97-103. 12. 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. 13. 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. 14. Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 217-230. 15. Horak F, Stubnem UP. Comparative tolerability of second generation antihistamines. *Drug Saf* 1999; 20: 385-401. 16. Bachert C, Kuna P, Sanquer F i wsp. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs. desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy* 2009; 64: 158-165. 17. Kida T, Fujii A, Sakai O i wsp. Bepotastine besilate, a highly selective H(1) receptor antagonist, suppress vascular hyperpermeability and eosinophil recruitment in vitro and in vivo experimental allergic conjunctivitis models. *Exp Eys Res* 2010; in press. 18. Potter PC. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (par) sensitized to house dust mites. *Allergy* 2003; 58: 893-899. 19. Ciprandi G, Cirillo IG, Vizzaccaro A i wsp. Levocetirizine improves nasal symptoms and airflow in patients with persistent allergic rhinitis: a pilot study. *Allerg Immunol (Paris)* 2005; 37: 25-29. 20. Lee DK, Gardiner M, Haggart K i wsp. Comparative effects of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine on nasal adenosine monophosphate challenge in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 650-653. 21. Lee CF, Sun HL, Lu KH i wsp. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 493-499. 22. Lai DS, Lue KH, Hsieh JC i wsp. The comparison of the efficacy and safety of cetirizine, oxatomide, ketotifen, and a placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 589-598. 23. Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G i wsp. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116-134. 24. Chen ST, Lu KH, Sun HL i wsp. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2–6 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 49-54. 25. Simons FER, Simons KJ. Antihistamines. W: Kay AB i wsp. (red.).: *Allergy and Allergic Diseases*, 2nd edition. Blackwell Publishing 2008; 551-565. 26. 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. 27. Nicolas JM. The metabolic profile of second-generation antihistamines. *Allergy* 2000; 55: 46-52. 28. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2005; 65: 341-384. 29. Simons FER. Prospective long term safety evaluation of the H1 receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. *Early Treatment of the Atopic Child. Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999; 104: 433-440. 30. Simons FER on Behalf of the 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. 31. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 19-23. 32. Einarson A, Bailey B, Jung G i wsp. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:183-186. 33. Gilboa SM, Strickland MJ, Olshan AF i wsp. National Birth Defects Prevention Study. Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85:137-150. 34. Yawn B and Knudtson M. Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy. *Am Board Fam Med* 2007; 20: 289-298. 35. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX, Medical Tribune Polska 2009, 449. 36. Bush A. Evidence-based medicines for children: important implications for new therapies at all ages. *Eur Respir J* 2006; 28: 1069-1072. 37. 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. 38. Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J i wsp. Allergic conjunctivitis and H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19, Suppl. 1: 11-18. 39. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C i wsp. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Position paper. *Allergy* 2009; 64: 1427–1443. 40. Silny W, Gliński W, Czarniecka-Operacz M i wsp. Leki przeciwhistaminowe w terapii dermatologicznej. W: Górski P i wsp. Leki przeciwhistaminowe. Zastosowanie w praktyce medycznej. Wydanie II. The UCB Institute of Allergy, Bruksela 2005, 101-121. 41. Darsow U, Wollenberg A, Simon D i wsp. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 317-328. 42. Akdis CA, Akdis M, Bieber T i wsp. for the European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Group. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy* 2006; 61: 969-987. 43. Warner JO; ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 929-937. 44. Muraro A, Roberts G, Clark P. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-871. 45. 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. 46. Attaran RR, Probst F. Histamine fish poisoning: a common but frequently misdiagnosed condition. *Emerg Med J* 2002; 19: 474-475. 47. De Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H. Withdrawn: Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD0012767. 48. Benedictis FM, de Benedictis D, Canonica GW. New oral H1 antihistamines in children: facts and unmet needs. *Allergy* 2008; 63: 49. 1395–1404.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)