

Received: 24.10.2012

Accepted: 12.11.2012

Published: 31.12.2012

## Leki przeciwhistaminowe II generacji w praktyce codziennej

### Second generation antihistamines in everyday practice

Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska  
 Adres do korespondencji: Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź  
*Praca finansowana ze środków własnych*

#### Streszczenie

Leki przeciwhistaminowe II generacji stosowane są od wielu lat w leczeniu chorób alergicznych, szczególnie alergicznego nieżyty nosa, pokrzywki, atopowego zapalenia skóry i alergicznego zapalenia spojówek. Należą do najczęściej przepisywanych leków w codziennej praktyce lekarskiej, głównie ze względu na wysoką skuteczność terapeutyczną i dobry profil bezpieczeństwa. W chorobach alergicznych istotny jest ich efekt wiązania z receptorami histaminowymi, natomiast w innych jednostkach opieramy się na własnym doświadczeniu i wykorzystujemy ich potencjalne działanie przeciwzapalne. Leki przeciwhistaminowe często stosowane są w monoterapii, niekiedy w skojarzeniu z innymi lekami. Poszczególne leki, mimo że mechanizm ich działania jest podobny, nieznacznie różnią się od siebie. Z tego względu przy braku efektu klinicznego zawsze warto zamienić lek antyhistaminowy na inny lub dołączyć inny preparat w dowolnym schemacie. Można również manipulować dawkami, podwyższając je nawet czterokrotnie w stosunku do dawek zarejestrowanych. Chociaż leki przeciwhistaminowe stosuje się od wielu lat, konieczne są zatem dalsze badania, mające na celu optymalizację schematów postępowania, ze szczególnym uwzględnieniem łączenia poszczególnych preparatów i stosowania zróżnicowanych dawek. W artykule omówiono najczęściej stosowane leki przeciwhistaminowe, ich skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo ich stosowania. Przedstawiono wyniki wybranych badań klinicznych oraz poruszono zagadnienia kontrowersyjne, takie jak łączenie oraz stosowanie poszczególnych preparatów w wyższych dawkach dziennych.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwhistaminowe, bezpieczeństwo, skuteczność, alergiczny nieżyt nosa, pokrzywka, atopowe zapalenie skóry

#### Summary

Second generation antihistamines have been commonly used in treatment of allergic disorders for decades, especially in allergic rhinitis, urticaria, atopic dermatitis and allergic conjunctivitis. They are frequently used in everyday clinical practice, mainly because of high efficacy and excellent safety profile. In allergic disorders we use the potency of antihistamines to bind to histamine receptors, while in other diseases we use them because of their possible anti-inflammatory mechanisms. Antihistamines are usually administered in monotherapy, however, in some cases we combine them with other agents. Certain antihistamines drugs have similar mechanisms of action, however, we can find distinct differences between the drugs. This is the reason why in case of no significant clinical improvement it is possible to add one antihistamine drug to another in order to enhance efficacy, it is also possible to increase a single therapeutic dose even up to four times. These observations based on clinical experience are the reason why it is necessary to conduct further studies on schemes of antihistamines drugs' administration. In the article frequently used drugs are presented, especially their clinical efficacy and safety. Results of chosen clinical trials are also reported. Some controversial topics are mentioned, especially combined use of certain drugs and the possibility of applying higher daily doses.

**Key words:** antihistamines, safety, efficacy, allergic rhinitis, urticaria, atopic dermatitis

**W** chorobach alergicznych histamina jest ważnym mediatorem biorącym udział w rozwoju zapalenia, szczególną rolę odgrywa w alergicznym nieżycie nosa, alergicznym zapaleniu spojówek oraz pokrzywce. W atopowym zapaleniu skóry rola histaminy jest mniejsza, stąd też wskazania do stosowania leków przeciwhistaminowych w tej chorobie są bardziej ograniczone.

Leki przeciwhistaminowe II generacji należą do jednych z najczęściej przepisywanych leków w codziennej praktyce lekarskiej, głównie ze względu na wysoką skuteczność terapeutyczną i różnorodność wskazań. W chorobach alergicznych wykorzystujemy ich efekt wiązania z receptorami histaminowymi, natomiast w innych jednostkach opieramy się na własnym doświadczeniu i wykorzystujemy ich potencjalne działanie przeciwzapalne. Leki przeciwhistaminowe często stosowane są w monoterapii, niekiedy w skojarzeniu z innymi lekami. Nowe preparaty, ze względu na czas działania, zazwyczaj aplikowane są raz dziennie, jednak niektórzy pacjenci odczuwają utratę efektu terapeutycznego przed upływem doby. W większości przypadków najsilniejszy efekt przeciwhistaminowy obserwuje się w 5.-7. godzinie po doustnym podaniu leku<sup>(1)</sup>.

W dyskusjach nad nowoczesnymi lekami przeciwhistaminowymi i w licznie publikowanych artykułach podnosi się kwestię ich potencjalnego działania przeciwzapalnego, siły działania i skuteczności, wpływu na układ krążenia, interakcji z innymi lekami oraz wpływu na centralny układ nerwowy.

Mówiąc o lekach przeciwhistaminowych, rozróżniamy I generację, do której zaliczamy m.in. hydroksyzynę, klemastynę i difenhydraminę. Wiele z tych produktów znajduje się w ciągłej sprzedaży, mimo powszechnie panującej opinii, że ze względu na silny efekt sedacyjny i kardiotoxyczność powinny zostać wycofane z rynku. Leki przeciwhistaminowe zostały wprowadzone do leczenia w latach 50. XX wieku. Leki I generacji wywierają silny efekt antycholinergiczny i działają sedatywnie na układ nerwowy, a efekt ten utrzymuje się znacznie dłużej (niekiedy powyżej 12 godzin) niż ich działanie przeciwalergiczne, które przeciętnie trwa do 3-6 godzin. Leki I generacji dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego, a efekt sedacyjny wynika z ich łatwego przenikania przez barierę krew-mózg i blokowania receptora H<sub>1</sub> znajdującego się w ośrodkowym układzie nerwowym. Poza tym znane są ich interakcje z alkoholem i z innymi lekami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy (leki przeciwbólowe, nasenne, sedacyjne, poprawiające nastrój). Inhibitory monoamino oksydazy mogą również nasilać efekt antycholinergiczny leków przeciwhistaminowych. Ze względu na te działania zdecydowanie nie zaleca się ostatnio rutynowego stosowania leków przeciwhistaminowych I generacji. Najwięcej działań niepożądanych wykazuje prometazyna, difenhydramina, chlorfeniramina, klemastyna, cyproheptadyna.

Najbezpieczniejszą substancją z tej grupy jest hydroksyzyna, którą standardowo w terapii chorób alergicznych stosuje się w dawce od 25-50 mg/dobę<sup>(2,3)</sup>.

Główną, istotną w terapii różnicą pomiędzy lekami przeciwhistaminowymi I i II generacji jest brak działania sedacyjnego nowych preparatów, co wynika z faktu, że są one mniej lipofilne i nie przechodzą przez barierę krew-mózg. Do obecnie stosowanych leków przeciwhistaminowych II generacji należą (w kolejności alfabetycznej): bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna. Uznaje się obecnie, że w chorobach, których objawy są związane z działaniem histaminy, substancje te – ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa – powinny być stosowane jako leki I rzutu. Pomimo prowadzenia wielu badań nad zastosowaniem leków przeciwhistaminowych wciąż istnieje stosunkowo niewiele badań porównujących dane leki przeciwhistaminowe pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa w poszczególnych jednostkach chorobowych oraz w grupach wiekowych pacjentów<sup>(4,5)</sup>. W porównaniu z lekami I generacji leki II generacji wykazują szybszy i dłuższy czas działania. Mimo że wszystkie leki przeciwhistaminowe oddziałują poprzez te same receptory, ze względu na nieco odmienne mechanizmy działania i powinowactwa do receptorów uważa się, że można zwiększyć ich efekt leczniczy poprzez łączne podawanie kilku preparatów oraz zwiększanie ich dziennej dawki nawet czterokrotnie w porównaniu z dawką zalecaną w charakterystykach produktów leczniczych<sup>(6,7)</sup>. Zaleca się takie postępowanie szczególnie w przypadkach trudnych, opornych na stosowane leczenie oraz w pokrzywkach fizykalnych.

Nie wszyscy autorzy są jednak przekonani, że takie działanie przynosi istotną korzyść kliniczną. Asero<sup>(8)</sup> w swojej pracy wykazał, że u chorych na pokrzywkę przewlekłą trzykrotne zwiększenie dawki cetyryzyny nie powoduje istotnie lepszego efektu terapeutycznego. Jednakże na podstawie własnych obserwacji klinicznych i pozostałych danych z piśmiennictwa można rekomendować podwyższanie dawki dziennej leków przeciwhistaminowych II generacji jako metodę zwiększającą szansę na uzyskanie pożądanego efektu terapeutycznego<sup>(5)</sup>.

Poniżej zaprezentowano podstawowe, istotne w codziennej praktyce informacje na temat nowoczesnych leków przeciwhistaminowych II generacji, a następnie omówiono wyniki kilkunastu badań klinicznych wskazujących na bezpieczeństwo i skuteczność poszczególnych preparatów w terapii chorób alergicznych. Leki przeciwhistaminowe przedstawiono w kolejności alfabetycznej. **Bilastyna** (tabletki po 20 mg) jest najnowszym lekiem przeciwhistaminowym, selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H<sub>1</sub>, który nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych. Wskazana jest do leczenia objawowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz

pokrzywki u osób powyżej 12. roku życia<sup>(9)</sup>. Ma bardzo wysokie powinowactwo do receptorów H<sub>1</sub> i oprócz działania przeciwhistaminowego wykazuje właściwości przeciwzapalne. Ocenia się, że skuteczność bilastyny jest na podobnym poziomie do cetyryzyny. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono też jej silniejsze działanie przeciwhistaminowe niż feksofenadyny<sup>(10)</sup>. Początek działania bilastyny obserwuje się po 30-60 minutach od chwili podania, efekt utrzymuje się przez 24 godziny<sup>(11)</sup>. Nie jest metabolizowana w wątrobie, wydziela się z moczem. Podawana w dawce terapeutycznej 20 mg/dobę nie wpływa na centralny układ nerwowy, nie wchodzi też w interakcje z alkoholem. Należy pamiętać, aby u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek unikać podawania bilastyny jednocześnie z inhibitorami P-glikoproteiny, do których należy m.in. ketokonazol, erytromycyna, cyklosporyna i diltiazem. Jednoczesne podanie bilastyny i soku grejpfrutowego zmniejsza biodostępność bilastyny o 30%, efekt ten może również dotyczyć innych soków owocowych, stąd zaleca się, aby zachować 1-2-godziną przerwę między spożywaniem pokarmów a podaniem leku. Do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się senność oraz bóle głowy, dlatego podobnie jak w przypadku innych leków przeciwhistaminowych należy poinformować pacjentów o możliwej sedacji, szczególnie gdy prowadzą oni samochód bądź obsługują pojazdy mechaniczne lub urządzenia precyzyjne.

**Cetyryzyna** (tabletki 10 mg, krople doustne, syrop) jest aktywnym metabolitem hydroksyzyny. Dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. W badaniach wykazano, że najwyższe stężenie uzyskuje się godzinę po podaniu preparatu. Cetyryzyna jest zarejestrowana do stosowania od 2. roku życia w łagodzeniu objawów dotyczących nosa i oczu, związanych z sezonowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz w łagodzeniu objawów przewlekłej idiopatycznej pokrzywki. Jest to lek stosunkowo bezpieczny, nie wchodzi w interakcje z innymi lekami i alkoholem, jednakże u pacjentów wrażliwych jednoczesne stosowanie cetyryzyny z alkoholem lub lekami o działaniu hamującym ośrodkowy układ nerwowy może nasilać wpływ leku na zdolność reagowania i koncentracji. U części chorych obserwuje się senność, jest to równocześnie najczęściej obserwowane działanie niepożądane tego leku. Nie jest wskazane, aby przyjmowały go kobiety karmiące, gdyż cetyryzyna wydziela się do mleka matki. W badaniach klinicznych wykazano, że cetyryzyna stosowana w dawce zarejestrowanej 10 mg/dobę hamuje powstawanie bąbla pokrzywkowego już godzinę po podaniu. Początek działania obserwuje się już po 20 minutach, a najsilniejsze działanie – po 4-8 godzinach; utrzymuje się ono do 24 godzin<sup>(12)</sup>. W tym samym badaniu wykazano również, że hamujące działanie cetyryzyny na bąbel i rumień jest większe w porównaniu z loratadyną. Ciekawa wydaje się

obserwacja, że u dorosłych hamujące działanie przeciwhistaminowe w odniesieniu do bąbla pokrzywkowego utrzymuje się do 24 godzin, natomiast u niemowląt i małych dzieci zahamowanie tej reakcji trwa krócej, do 12 godzin<sup>(13)</sup>. Informacja ta ma istotne znaczenie kliniczne, gdyż wskazuje na inne dawkowanie tego leku w zależności od wieku pacjenta. Efekt przeciwhistaminowy cetyryzyny całkowicie ustępuje 3 dni po odstawieniu leku<sup>(14)</sup>. Istotne jest, że w odniesieniu do cetyryzyny nie obserwuje się zjawiska tachyfilaksji.

**Desloratadyna** (tabletki 5 mg, roztwór) jest zarejestrowana do stosowania od ukończenia 1. roku życia w łagodzeniu objawów pokrzywki oraz alergicznego nieżytu nosa. Jest czynnym metabolitem loratadyny, selektywnie blokuje obwodowe receptory H<sub>1</sub>, ma również zdolność hamowania wydzielania cytokin zaangażowanych w rozwój zapalenia, a także zmniejsza ekspresję cząsteczki adhezyjnej – selektywny P. Jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym, nie wykazuje działania sedacyjnego, gdyż nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Podobnie jak wszystkie inne leki przeciwhistaminowe nie jest rekomendowana kobietom w ciąży (brak jest badań określających jej potencjalny wpływ na przebieg ciąży i rozwój płodu), nie zaleca się również jej stosowania przez kobiety karmiące piersią. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych zalicza się uczucie zmęczenia, suchość w ustach i bóle głowy. Nie stwierdzono, aby desloratadyna wchodziła w istotne klinicznie interakcje z innymi lekami, nie nasila również szkodliwego działania alkoholu.

Ciekawe obserwacje dotyczące mechanizmu działania desloratadyny przedstawili w swojej pracy Weller i Maurer<sup>(15)</sup>. Autorzy ci wykazali w warunkach *in vitro*, że desloratadyna ma zdolność hamowania ekspresji cząsteczki CD107a, która uznana jest za marker aktywacji komórek tucznych, co w dalszym etapie prowadzi do zahamowania wydzielania histaminy. Efekt ten jest zależny od dawki desloratadyny i zachodzi w warunkach stymulacji komórek tucznych nie tylko na drodze IgE-zależnej, ale też IgE-niezależnej. Na podstawie wyników tych badań można więc uznać desloratadynę za substancję stabilizującą komórki tuczne. Można również stwierdzić, że mechanizm ten prawdopodobnie zachodzi w warunkach *in vivo*, gdyż stężenie desloratadyny w tkankach po 24 godzinach od jej podania doustnego w dawce 5 mg jest równe stężeniu koniecznemu do stabilizacji mastocytów w warunkach laboratoryjnych<sup>(16)</sup>. We wcześniejszych badaniach wykazano, że inne leki przeciwhistaminowe, starszej generacji, takie jak azelastyna, cetyryzyna i loratadyna, podawane w dawkach terapeutycznych mają zdolność hamowania wydzielania czynnika martwicy nowotworów TNF- $\alpha$  przez komórki tuczne, czyli również w pewnym stopniu wykazują działanie przeciwzapalne<sup>(17)</sup>.

**Feksofenadyna** (tabletki 120 i 180 mg) jest selektywnym, niesedacyjnym antagonistą receptora H<sub>1</sub>, zarejestrowanym do stosowania u osób powyżej 12. roku

życia, cierpiących na alergiczny nieżyt nosa (tabletki 120 mg) i pokrzywkę przewlekłą idiopatyczną (tabletki 180 mg). Feksofenadyna jest aktywnie transportowana do światła jelita przez glikoproteinę P. W związku z tym należy pamiętać, że łączne podawanie tego preparatu z lekami, które zwiększają aktywność glikoprotein P (np. z ryfampicyną), może prowadzić do nasilonego wydzielania feksofenadyny, przez co zmniejsza się jej efekt terapeutyczny, a nasila efekt toksyczny innych podawanych leków. Inhibitory glikoproteiny P, do których należą m.in. ketokonazol, itraconazol, werapamil, erytromycyna, hamują absorpcję feksofenadyny z jelita, tak więc przy jednoczesnym stosowaniu tych leków obserwuje się jej podwyższone stężenie. Istotny z praktycznego punktu widzenia jest brak interakcji z omeprazolem, który jest substratem glikoproteiny P, natomiast leki zobojętniające sok żołądkowy (związki glinu i magnezu) zmniejszają biodostępność feksofenadyny. W tych przypadkach zaleca się zachowanie dwugodzinnego odstępu między podaniem wspomnianych leków i feksofenadyny. Sok pomarańczowy, jabłkowy i grejpfrutowy również zmniejsza biodostępność feksofenadyny<sup>(18)</sup>. Ten lek przeciwhistaminowy wywiera również wpływ na różne mediatory zapalenia, powodując w konsekwencji zmniejszenie produkcji leukotrienów (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), prostaglandyn (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>), zahamowanie ekspresji cyklooksygenazy 2 oraz tromboksanu. Prowadzi też do zmniejszenia produkcji tlenu azotu. Dodatkowo powoduje obniżenie stężenia cząsteczek adhezyjnych: ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, czynnika RANTES oraz metaloproteinazy 2 i 9. Ten szeroki wachlarz działania przeciwzapalnego feksofenadyny zapewne przyczynia się do jej wysokiej skuteczności w leczeniu chorób alergicznych<sup>(19)</sup>.

**Lewocetyryzyna** (tabletki 5 mg, roztwór) jest lewoskrętnym enantiomerem cetyryzyny, charakteryzuje się jednak lepszymi niż cetyryzyna wskaźnikami farmakologicznymi i farmakodynamicznymi oraz większym bezpieczeństwem stosowania. Została zarejestrowana do stosowania od 2. roku życia w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa) i pokrzywki. Jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H<sub>1</sub>. Ma zdolność hamowania przezsrdłonkowej migracji eozynofiliów przez komórki skóry i płuc. W badaniach naukowych wykazano również działanie przeciwzapalne lewocetyryzyny poprzez jej zdolność hamowania wydzielania chemokin, czynnika GM-CSF, zmniejszenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 oraz CD134. Uważa się obecnie, że skuteczność stosowania lewocetyryzyny w dawce zarejestrowanej jest porównywalna do cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i na błonę śluzową nosa<sup>(20)</sup>. Lewocetyryzyna szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, pokarm nie zmniejsza stopnia wchłaniania, lecz zmniejsza szybkość działania

leku. Maksymalne stężenie we krwi występuje w ciągu około 1 godziny po podaniu. Lewocetyryzyna nie nasila działania alkoholu, jednak jej równoczesne podanie z alkoholem lub środkami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego może u wrażliwych pacjentów wpływać na funkcje poznawcze. Nie wykazano interakcji z pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, diazepamem. Z praktycznego punktu widzenia ważne jest, że mimo iż lewocetyryzyna nie jest lekiem o działaniu sedacyjnym, to niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia, dlatego należy zwrócić na to uwagę chorym, szczególnie tym, którzy prowadzą samochód bądź obsługują urządzenia mechaniczne.

**Loratadyna** (tabletki 10 mg, syrop) jest lekiem przeciwhistaminowym zarejestrowanym do leczenia objawowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej u osób powyżej 2. roku życia. Po podaniu doustnym najwyższe stężenie loratadyna osiąga po godzinie. Podobnie do cetyryzyny, loratadyna przechodzi do mleka matki, stąd wymagana jest rozważa przy jej stosowaniu u kobiet karmiących piersią. Jednoczesne podawanie loratadyny z ketokonazolem, erytromycyną lub cymetydyną zwiększa jej stężenie, aczkolwiek nie powoduje istotnych klinicznie zmian. Nie należy spożywać alkoholu podczas leczenia tym lekiem przeciwhistaminowym. Mimo że loratadyna nie ma działania sedacyjnego, u osób wrażliwych może wywoływać objawy senności i zaburzenia koncentracji – należy o tym poinformować chorych, szczególnie tych, którzy prowadzą samochód lub obsługują maszyny precyzyjne. Po podaniu doustnym średni czas hamowania rozwoju rumienia i bąbla pokrzywkowego wynosi około 7 dni<sup>(21,22)</sup>. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji stwierdzono, że nawet długie podawanie leku, przez 12 tygodni, nie wywołuje zjawiska tachyfilaksji<sup>(23)</sup>. Wykazano, że loratadyna w dziennej dawce 10 mg nie wywołuje efektu sedacji, nie wpływa też na czynności psychomotoryczne, co zostało potwierdzone badaniami neurologicznymi (EEG, badanie faz snu)<sup>(24)</sup>.

**Rupatadyna** w postaci tabletek (10 mg) jest zarejestrowana w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki u osób powyżej 12. roku życia. Jest długo działającym antagonistą histaminy i czynnika aktywującego płytki (PAF)<sup>(25-27)</sup>. Jak wszystkie leki przeciwhistaminowe, nie jest zalecana kobietom w ciąży, jednakże w prowadzonych do tej pory badaniach i obserwacjach nie stwierdzono jej szkodliwego działania na przebieg ciąży i płód. Ze względu na możliwość przenikania do mleka matki należy szczególnie rozważnie zalecać jej stosowanie kobietom karmiącym piersią. Wśród jej działań niepożądanych najczęściej wymienia się senność i bóle głowy, dlatego szczególną ostrożność należy zachować przy

prowadzeniu pojazdów i obsłudze urządzeń mechanicznych. Trzeba pamiętać, że łączne stosowanie rupa-  
tadyny z inhibitorami CYP3A4, do których należą  
m.in. ketokonazol i erytromycyna, oraz sokiem grejp-  
frutowym mogą zwiększać stężenie rupa-  
tadyny. Zaleca się również ostrożne jej stosowanie ze statynami,  
które są metabolizowane przez CYP3A4.

## POKRZYWKA PRZEWLEKŁA

Pokrzywka przewlekła jest chorobą o nie do końca wy-  
jaśnionej patogenezie. Charakteryzuje się utrzymywan-  
iem bąbli pokrzywkowych powyżej 6 tygodni oraz na-  
wrotowym przebiegiem. Ze względu na długotrwały  
przebieg ma istotnie niekorzystny wpływ na jakość ży-  
cia pacjentów, stąd niezwykle ważne jest takie postę-  
powanie terapeutyczne, aby maksymalnie zminimali-  
zować negatywny wpływ choroby na życie pacjenta.  
W pokrzywce przewlekłej zmiany chorobowe są w du-  
żej mierze efektem działania histaminy<sup>(2)</sup>. Leki prze-  
ciwhistaminowe stosowane w terapii ciągłej są uznane  
za leki I rzutu w leczeniu tej choroby, jednakże obser-  
wacje lekarzy klinicystów wyraźnie wskazują, że z po-  
wodu długotrwałego przebiegu choroby i zniechęcenia  
chorych do tak długiego procesu leczniczego pacjen-  
ci często na własną rękę postanawiają zmienić sposób  
postępowania terapeutycznego, najczęściej poprzez  
stosowanie leków „na żądanie”, w chwili powstania  
objawów klinicznych. W europejskich wytycznych do-  
tyczących postępowania diagnostyczno-terapeutyczne-  
go w pokrzywce<sup>(5)</sup> oraz kilku innych pracach wyraźnie  
wskazuje się, że takie postępowanie nie jest właści-  
we, gdyż nie przynosi odpowiednich efektów klinicz-  
nych<sup>(6,28)</sup>. Grob i wsp.<sup>(29)</sup> przeprowadzili badania u cho-  
rych na pokrzywkę przewlekłą, porównując skuteczność  
terapii ciągłej i na żądanie z zastosowaniem deslora-  
tadyny – stwierdzili zdecydowanie lepsze odległe wy-  
niki stałego podawania leków przeciwhistaminowych.  
W ostatnio opublikowanym badaniu Weller i wsp.<sup>(31)</sup>  
przeprowadzili analizę mającą na celu określenie sku-  
teczności leczenia pokrzywki przewlekłej desloratady-  
ną stosowaną na żądanie, aplikowaną w dawce 5 lub  
20 mg/dobę. Stwierdzono, po raz kolejny, że stosowa-  
nie leków przeciwhistaminowych II generacji na żąda-  
nie przynosi niewielki efekt terapeutyczny, niezależnie  
od stosowanej dawki. Stąd obecnie preferuje się, aby  
w przypadku chronicznej pokrzywki rekomendować le-  
czenie przewlekłe, nawet w okresach remisji klinicznej,  
czyli stosować poniekąd długotrwałą profilaktykę roz-  
woju zmian chorobowych.

Również istotnie większą skuteczność terapii ciągłej  
niż „na żądanie” wykazano w alergicznym nieżycie  
nosa<sup>(31-33)</sup>. Ciprandi i wsp.<sup>(31)</sup> jednoznacznie wykazali,  
że ciągle stosowanie cetyryzyny istotnie lepiej zmniejsza  
kliniczne objawy nieżyty nosa oraz stan zapalny. Cano-  
nica i wsp.<sup>(32)</sup> wykazali dodatkowo, że lewocetyryzyna

podawana na żądanie co prawda zmniejsza doraźnie  
objawy kliniczne, jednakże terapia ciągła daje istotnie  
lepsze wyniki odległe.

W licznych badaniach wykazano, że desloratadyna sto-  
sowana w dawce standardowej 5 mg/dobę jest skutecz-  
na w redukcji świądu i bąbli pokrzywkowych i istotnie  
poprawia jakość życia chorych<sup>(34-37)</sup>. Ciekawe obserwa-  
cje dotyczą niezwykle trudnej pod kątem terapeutycz-  
nym postaci pokrzywki – pokrzywki z zimna, w której  
korzystny efekt obserwowano po zastosowaniu deslora-  
tadyny aplikowanej w czterokrotnie wyższej daw-  
ce od zarejestrowanej, tj. 20 mg/dobę<sup>(7)</sup>. W badaniu  
postmarketingowym obejmującym ponad 9000 pa-  
cjentów chorujących na pokrzywkę przewlekłą wyka-  
zано, że stosowanie desloratadyny w dawce zareje-  
strowanej istotnie zmniejsza nasilenie świądu oraz  
liczbę i rozmiar bąbli pokrzywkowych, a także uła-  
twia sen i codzienne aktywności. U chorych, którzy  
uprzednio stosowali inne leki przeciwhistaminowe: ce-  
tyryzynę, loratadynę czy feksofenadynę, stwierdzono,  
że aplikacja desloratadyny powoduje szybsze ustępo-  
wanie zmian. W badaniu tym działania niepożądane  
dotyczyły 0,5% populacji, a ciężkich działań niepożą-  
danych nie stwierdzono<sup>(38)</sup>. W innym badaniu wykaza-  
no, że lewocetyryzyna stosowana w dawce 5 mg/dobę  
u chorych z umiarkowaną i nasiloną postacią przewle-  
klej pokrzywki idiopatycznej

istotnie lepiej kontrolowała objawy choroby niż place-  
bo. W tym samym badaniu porównywano działanie  
lewocetyryzyny i desloratadyny podawanych w stan-  
dardowych dawkach jeden raz dziennie. Szczególnej  
analizie poddano wpływ leków na świąd. Wykazano,  
że lewocetyryzyna miała większą zdolność hamowa-  
nia świądu skóry już w pierwszym tygodniu leczenia  
i efekt ten utrzymywał się przez cały czas trwania ba-  
dania (4 tygodnie). W badaniu tym wykazano rów-  
nież całościowo lepszy wpływ lewocetyryzyny na łago-  
dzenie objawów pokrzywki i jakość życia chorych<sup>(39)</sup>.  
Z kolei w innym badaniu wykazano, że najlepszy efekt  
w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej wykazuje cety-  
ryzyna<sup>(40)</sup>. Przedstawione w tej części artykułu wyni-  
ki wybranych badań dotyczących skuteczności leków  
przeciwhistaminowych w łagodzeniu objawów po-  
krzywki świadczą, że wszystkie dostępne leki wykazu-  
ją istotnie lepsze działanie niż placebo. Wybór leku za-  
leży od doświadczenia lekarza, czasu trwania choroby,  
wieku pacjenta oraz przyjmowanych przez niego do-  
datkowych leków.

## ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

Mimo że leki przeciwhistaminowe są szeroko stosowa-  
ne w leczeniu atopowego zapalenia skóry, szczególnie  
w celu zmniejszenia świądu, przeprowadzono niewie-  
le badań kontrolowanych, które by wskazywały na ich  
skuteczność w terapii tej choroby<sup>(41)</sup>. Na podstawie

obserwacji klinicznych stwierdza się, że leki przeciwhistaminowe mogą redukować świąd i poprzez efekt sedacyjny ułatwiać sen. W tym kontekście, szczególnie u małych dzieci, chętnie stosuje się hydroksyzynę w wieczornej dawce. Należy jednak podkreślić, że leki przeciwhistaminowe stanowią jedynie leczenie uzupełniające w terapii atopowego zapalenia skóry<sup>(42)</sup>.

### ALERGICZNY NIEŻYT NOSA

W badaniach klinicznych wykazano, że lewocetyryzyna w dawce 5 mg/dobę powoduje istotne zmniejszenie nasilenia objawów związanych z alergicznym nieżytem nosa, ułatwia codzienne wykonywanie czynności domowych oraz związanych z pracą zawodową<sup>(40)</sup>. Stwierdzono też, że loratadyna w dawce 10 mg u chorych na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa skutecznie łagodzi uczucie blokady nosa, wykazując istotnie lepsze działanie w porównaniu z placebo<sup>(43)</sup>. W ostatnich latach przeprowadzono badanie porównawcze rupatadyny i cetyryzyny mające na celu określenie ich wpływu na łagodzenie porannych objawów całorocznego nieżytu nosa. Wykazano, że oba leki przeciwhistaminowe cechują się istotnie wyższą skutecznością w porównaniu z placebo, istotnie redukując objawy nieżytu nosa w ciągu całego dnia oraz wczesnym rankiem, co świadczy, że ich podawanie raz dziennie jest wystarczające, aby osiągnąć odpowiedni efekt terapeutyczny. W prowadzonym badaniu zaobserwowano jednak, że w obu grupach chorych (rupatadyna i cetyryzyna) istotnie częściej chorzy narzekali na senność i problemy z koncentracją w porównaniu z grupą placebo<sup>(44)</sup>. W wielu badaniach klinicznych wykazano wysoką skuteczność bilastyny w terapii nieżytu nosa, pokrzywki przewlekłej oraz alergicznego zapalenia spojówek<sup>(45,46)</sup>. W metaanalizie przeprowadzonej przez Bacherta<sup>(47)</sup> na podstawie wyników 11 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazano, że desloratadyna, feksofenadyna i lewocetyryzyna statystycznie istotnie zmniejszają objawy blokady nosa w przebiegu alergicznego nieżytu. Zniesienie tego objawu występuje średnio w drugim dniu leczenia. Rupatadyna stosowana w dawce 20 mg/dobę jest istotnie skuteczniejsza w leczeniu alergicznego nieżytu nosa niż placebo i porównywalnie skuteczna z cetyryzyną, loratadyną i desloratadyną, przy czym uważa się, że jej działanie jest szybsze niż cetyryzyny. Charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa, nie wykazuje działania kardiotoxycznego. Na podstawie badań klinicznych stwierdzono, że można ją bezpiecznie stosować przez 12 miesięcy<sup>(48)</sup>. Analizując dostępne dane, w przypadku alergicznego nieżytu nosa, podobnie jak w pokrzywce, wszystkie dostępne leki przeciwhistaminowe wydają się skuteczne, a ich wybór zależy od dodatkowych czynników klinicznych.

### ALERGICZNE ZAPALENIE SPOJÓWEK

Powszechnie uważa się, że leki przeciwhistaminowe II generacji są skuteczne w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek<sup>(49)</sup>. Wykazano wysoką skuteczność lewocetyryzyny w ustępowaniu zmian o charakterze zapalenia spojówek, zaczerwienienia i świądu spojówek, zarówno u dzieci, jak i pacjentów dorosłych<sup>(50-53)</sup>. Podobnie wysoką skutecznością charakteryzuje się desloratadyna, z tym że większość badań prowadzono u dorosłych, a w piśmiennictwie można znaleźć jedynie pojedyncze dane dotyczące pacjentów pediatrycznych<sup>(54-56)</sup>. Równocześnie w leczeniu tej jednostki chorobowej niezwykle przydatne są rupatadyna, cetyryzyna i loratadyna oraz feksofenadyna<sup>(57-60)</sup>. W badaniach porównawczych z desloratadyną, feksofenadyną oraz cetyryzyną stwierdzono, że wszystkie trzy leki wykazują podobną skuteczność w redukowaniu objawów alergicznego nieżytu nosa oraz spojówek i są istotnie bardziej skuteczne niż placebo. Dla cetyryzyny i bilastyny efekt terapeutyczny utrzymywał się do 26 godzin po podaniu leków<sup>(61,62)</sup>. W tych samych badaniach klinicznych określano jakość życia chorych poddanych terapii bilastyną, desloratadyną, cetyryzyną bądź placebo, wykazując, że wszystkie stosowane leki przeciwhistaminowe w istotny sposób poprawiały jakość życia, co korelowało też z ustępowaniem objawów klinicznych<sup>(63)</sup>.

### PODSUMOWANIE

Leki przeciwhistaminowe II generacji wykazują wysoką skuteczność w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, spojówek oraz pokrzywki przewlekłej. Cechują się wysokim profilem bezpieczeństwa, dając istotnie mniej działań niepożądanych niż leki I generacji. Najczęściej stosowane są obecnie lewocetyryzyna, desloratadyna i feksofenadyna. W badaniach klinicznych w zasadzie nie wykazano istotnych interakcji tych substancji z innymi lekami ani ich istotnego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy. Nie wykazują również działania antycholinergicznego. Na podstawie badań stwierdzono, że desloratadyna ma największe powinowactwo do receptora H<sub>1</sub>. Desloratadyna i feksofenadyna nie wpływają na funkcje psychomotoryczne, ich działanie sedacyjne jest na poziomie placebo. W badaniach klinicznych oceniających wpływ tych leków na objawy alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki, analizując nie tylko objawy chorobowe, ale również jakość życia chorych, wykazywano porównywalne działanie tych trzech nowych leków przeciwhistaminowych, zawsze istotnie przewyższające placebo. W jednej z prac analizującej bezpieczeństwo i efektywność nowoczesnych leków przeciwhistaminowych autorzy uznali jednak, że ze względu na całkowity brak wpływu sedacyjnego lekiem nieco przewyższającym pozostałe jest desloratadyna<sup>(64)</sup>. Wciąż otwartą i dyskutowaną kwestią jest wpływ leków przeciwhistaminowych

na układ krążenia. Wykazano, że mizolastyna i elastyna wydłużają odstęp QT, co może powodować zaburzenia rytmu. W połowie 2009 roku pojawiły się pojedyncze doniesienia o możliwości wydłużenia odstępu QT przez cetyryzynę i loratadynę, szczególnie przy łącznym stosowaniu amidaronu. Nie ma na razie dostępnych informacji na temat takiego działania desloratadyny ani lewocetyryzyny. Ponieważ cetyryzyna i loratadyna są również bardzo często stosowane w codziennej praktyce, rozważnie jest zastępować je nowszymi lekami u chorych mających problemy kardiologiczne<sup>(65)</sup>.

W jednym z badań porównywano właściwości (absorpcję, dystrybucję, metabolizm) desloratadyny, feksofenadyny i lewocetyryzyny. Stwierdzono, że najszybciej odpowiednie stężenie terapeutyczne osiąga lewocetyryzyna (0,9 godziny), a najwolniej – desloratadyna (powyżej 3 godzin). Stałe stężenie leku utrzymuje się mniej więcej przez 6 dni dla desloratadyny, 3 dni dla feksofenadyny, przez 2 dni dla lewocetyryzyny<sup>(66)</sup>. W kolejnym badaniu porównywano szybkość i czas działania lewocetyryzyny, feksofenadyny i desloratadyny w odniesieniu do objawów skórnych (bąbel i rumień). Wykazano, że feksofenadyna już po 30 minutach powoduje zahamowanie rozwoju bąbla, silniejsze niż lewocetyryzyna i desloratadyna, po 2-3 godzinach działanie lewocetyryzyny i feksofenadyny było porównywalne. Po 6 godzinach po podaniu najsilniejsze działanie wykazywała lewocetyryzyna<sup>(67)</sup>. Dane te są dowodem, że wymienione preparaty, mimo że mechanizm ich działania jest bardzo podobny, nieznacznie różnią się od siebie, dlatego przy braku uzyskania efektu klinicznego zawsze warto zamienić lek na inny lek antyhistaminowy, dołączyć inny preparat w dowolnym schemacie. Można również manipulować dawkami, podwyższając je nawet czterokrotnie w stosunku do dawek zarejestrowanych. U chorych, u których nie uzyskujemy odpowiedniego efektu jednym preparatem, można pomyśleć o dołączeniu innego leku, mając na uwadze szybkość działania poszczególnych substancji. Należy jednak poinformować o tym pacjenta i liczyć się z faktem, że jest to postępowanie wbrew charakterystyce produktu leczniczego. Mimo że leki przeciwhistaminowe stosuje się od wielu lat, wciąż konieczne są dalsze badania mające na celu optymalizację schematów postępowania, ze szczególnym uwzględnieniem łączenia poszczególnych preparatów i stosowania zróżnicowanych dawek.

#### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Brunton S.A.: Allergy management strategies: An update. *Patient Care* 2002 Spring; 46 (supl.): 16-25.
2. Kaplan A.: Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 465-474.
3. Kaplan A.P.: Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 175-179.
4. Zuberbier T., Münzberger C., Hausteiner U. i wsp.: Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1996; 193: 324-327.
5. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. i wsp.: EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-1443.
6. Staevska M., Popov T., Kralimarkova T. i wsp.: The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 676-682.
7. Siebenhaar F., Degener F., Zuberbier T. i wsp.: High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds as compared with standard dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 672-679.
8. Asero R.: Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin. Exp. Dermatol.* 2007; 32: 34-38.
9. Corcóstegui R., Labeaga L., Innerarity A. i wsp.: Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist: receptor selectivity and *in vitro* antihistaminic activity. *Drugs R.D.* 2005; 6: 371-384.
10. Corcóstegui R., Labeaga L., Innerarity A. i wsp.: In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist. *Drugs R.D.* 2006; 7: 219-231.
11. Sologuren A., Valiente R., Crean C. i wsp.: Relationship of dose to inhibition of wheal and flare for 5 doses of bilastine and 10 mg cetirizine (abstract). *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47: 1198.
12. Simons F.E., McMillan J.L., Simons K.J.: A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole, and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 86: 540-547.
13. Spicák V., Dab I., Hulhoven R. i wsp.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cetirizine in infants and toddlers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997; 61: 325-330.
14. Berkowitz R.B., Dockhorn R., Lockey R. i wsp.: Comparison of efficacy, safety, and skin test inhibition of cetirizine and astemizole. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1996; 76: 363-368.
15. Weller K., Maurer M.: Desloratadine inhibits human skin mast cell activation and histamine release. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129: 2723-2726.
16. Frossard N., Strolin-Benedetti M., Purohit A. i wsp.: Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 65: 172-179.
17. Lippert U., Möller A., Welker P. i wsp.: Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Exp. Dermatol.* 2000; 9: 118-124.
18. Hamman M.A., Bruce M.A., Haehner-Daniels B.D., Hall S.D.: The effect of rifampin administration on the disposition of fexofenadine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69: 114-121.
19. Axelrod D., Bielory L.: Fexofenadine hydrochloride in the treatment of allergic disease: a review. *J. Asthma Allergy* 2008; 1: 19-29.
20. Nettis E., Calogiuri G.F., Di Leo E. i wsp.: Once daily levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *J. Asthma Allergy* 2008; 2: 17-23.
21. Labrecque M., Ghezzi H., L'Archevêque J. i wsp.: Duration of effect of loratadine and terfenadine administered

- once a day for week on cutaneous and inhaled reactivity to histamine. *Chest* 1993; 103: 777-781.
22. Almind M., Dirksen A., Nielsen N.H., Svendsen U.G.: Duration of the inhibitory activity on histamine-induced skin wheals of sedative and non-sedative antihistamines. *Allergy* 1988; 43: 593-596.
  23. Bousquet J., Chanal I., Skassa-Brociek W. i wsp.: Lack of subsensitivity to loratadine during long-term dosing during 12 weeks. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 86: 248-253.
  24. Kay G.G., Harris A.G.: Loratadine: a non-sedating antihistamine. Review of its effects on cognition, psychomotor performance, mood and sedation. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29 suppl. 3: 147-150.
  25. Merlos M., Giral M., Balsa D. i wsp.: Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 280: 114-121.
  26. Mullol J., Bousquet J., Bachert C. i wsp.: Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy* 2008; 63 suppl. 87: 5-28.
  27. Keam S.J., Plosker G.L.: Rupatadine: a review of its use in the management of allergic disorders. *Drugs* 2007; 67: 457-474.
  28. 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. Venereol.* 2009; 23: 1088-1091.
  29. Grob J., Auquier P., Dreyfus I. i wsp.: How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009; 64: 605-612.
  30. Weller K., Ardelean E., Scholz E. i wsp.: Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm. Venereol.* 2012; doi: 10.2340/00015555-1434.
  31. Ciprandi G., Passalacqua G., Mincarini M. i wsp.: Continuous versus on demand treatment with cetirizine for allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79: 507-511.
  32. Canonica G.W., Fumagalli F., Guerra L. i wsp.: Levocetirizine in persistent allergic rhinitis: continuous or on-demand use? A pilot study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 2829-2839.
  33. Ciprandi G., Tosca M., Passalacqua G. i wsp.: Long-term cetirizine treatment reduces allergic symptoms and drug prescriptions in children with mite allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87: 222-226.
  34. Ortonne J., Grob J., Auquier P. i wsp.: Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2007; 8: 37-42.
  35. Grob J.J., Lachapelle J.M.: Non-sedating antihistamines in the treatment of chronic idiopathic urticaria using patient-reported outcomes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 2423-2428.
  36. Bachert C., Maurer M.: Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies. *Clin. Drug Investig.* 2010; 30: 109-122.
  37. DuBuske L.: Desloratadine for chronic idiopathic urticaria: a review of clinical efficacy. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2007; 8: 271-283.
  38. Augustin M., Ehrle S.: Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaria in clinical practice: an observational study of 9246 patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23: 292-299.
  39. Potter P.C., Kapp A., Maurer M. i wsp.: Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy* 2009; 64: 596-604.
  40. Singh-Franco D., Ghin H.L., Robles G.I. i wsp.: Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children. *Clin. Ther.* 2009; 31: 1664-1687.
  41. Diepgen T.L.: Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002; 13: 278-286.
  42. Darsow U., Lubbe J., Tadeb A. i wsp.: Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005; 19: 286-295.
  43. Town G.I., Holgate S.T.: Comparison of the effect of loratadine on the airway and skin responses to histamine, metacholine and allergen in subjects with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 86: 886-893.
  44. Marmouz F., Giral J., Izquierdo I.: Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Asthma Allergy* 2011; 4: 27-35.
  45. 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.
  46. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z. i wsp.: Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39: 1338-1347.
  47. Bachert C.: A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin. Ther.* 2009; 31: 921-944.
  48. Katiyar S., Prakash S.: Pharmacological profile, efficacy and safety of rupatadine in allergic rhinitis. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18: 57-68.
  49. del Cuvillo A., Sastre J., Montoro J. i wsp.: Allergic conjunctivitis and H<sub>1</sub> antihistamines. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19: 11-18.
  50. De Blic J., Wahn U., Billard E. i wsp.: Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16: 267-275.
  51. Potter P.C., Paediatric Levocetirizine Study Group: Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95: 175-180.
  52. Leynadier F., Mees K., Arendt C. i wsp.: Efficacy and safety of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 2001; 55: 305-312.
  53. Bachert C., Bousquet J., Canonica G.W. i wsp.: Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 838-844.
  54. Pradaliere A., Neukirch C., Dreyfus I. i wsp.: Desloratadine improves quality of life and symptom severity in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2007; 62: 1331-1334.
  55. Kim K., Sussman G., Hebert J. i wsp.: Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96: 460-465.
  56. Rossi G.A., Tosca M.A., Passalacqua G. i wsp.: Evidence of desloratadine syrup efficacy and tolerability in chil-



- dren with pollen-induced allergic rhinitis. *Allergy* 2005; 60: 416-417.
57. Martínez-Cóccera C., De Molina M., Martí-Guadaño E. i wsp.: Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2005; 15: 22-29.
  58. Saint-Martin F., Dumur J.P., 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 H<sub>1</sub> receptor-specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2004; 14: 34-40.
  59. Okubo K., Gotoh M., Shimada K. i wsp.: Fexofenadine improves the quality of life and work productivity in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis during the peak cedar pollinosis season. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2005; 136: 148-154.
  60. Ngamphaiboon J., Direkwattanachai C., Visitsunthorn N. i wsp.: The efficacy and safety of 30 mg fexofenadine HCl bid in pediatric patients with allergic rhinitis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2005; 23: 169-174.
  61. Horak F., Zieglmayer P., Zieglmayer R. i wsp.: The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm. Res.* 2010; 59: 391-398.
  62. Bartra J., Mullol J., Montoro J. i wsp.: Effect of bilastine upon the ocular symptoms of allergic rhinoconjunctivitis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 3: 24-33.
  63. Jáuregui I., Bartra J., del Cuvillo A. i wsp.: Bilastine and quality of life. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21 supl. 3: 16-23.
  64. Devillier P., Roche N., Faisy C.: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin. Pharmacokinet.* 2008; 47: 217-230.
  65. Hulhoven R., Rosillon D., Letiexhe M. i wsp.: Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63: 1011-1017.
  66. Molimard M., Diquet B., Strolin-Benedetti M.: Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2004; 18: 399-411.
  67. Dhanya N.B., Thasleem Z., Rai R. i wsp.: Comparative efficacy of levocetirizine, desloratadine and fexofenadine by histamine wheal suppression test. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2008; 74: 361-363.