

# **Miejsce i kryteria wyboru leków przeciwhistaminowych w leczeniu alergii. Stanowisko ekspertów**

**Piotr Kuna, Dariusz Jurkiewicz, Magdalena M. Czarnecka-Operacz, Rafał Pawliczak,  
Jarosław Woroń, Marcin Moniuszko, Andrzej Emeryk**



# Miejsce i kryteria wyboru leków przeciwhistaminowych w leczeniu alergii. Stanowisko ekspertów

Piotr Kuna<sup>1</sup>, Dariusz Jurkiewicz<sup>2</sup>, Magdalena Czarnecka-Operacz<sup>3</sup>, Rafał Pawliczak<sup>4</sup>, Jarosław Woron<sup>5</sup>, Marcin Moniuszko<sup>6,7</sup>, Andrzej Emeryk<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. Norberta Barlickiego, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Kliniką Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>4</sup>Zakład Immunopatologii, Katedra Alergologii, Immunologii i Dermatologii, Wydział Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>5</sup>Zakład Farmakologii Klinicznej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>6</sup>Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>7</sup>Zakład Medycyny Regeneracyjnej i Immunoregulacji, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>8</sup>Klinika Chorób Płuc i Reumatologii, II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Tłumaczenie pracy: The role and choice criteria of antihistamines in allergy management – expert opinion.

Adv Dermatol Allergol 2016; XXXIII (6): 397–410

DOI: 10.5114/pdia.2016.63942

## Streszczenie

Choroby alergiczne są obecnie najczęstszymi chorobami przewlekłymi, których objawy mogą się utrzymywać nawet przez całe życie pacjenta. Powodują nie tylko znaczne pogorszenie jakości życia chorych, lecz także prowadzą do znacznej absencji chorobowej oraz obniżonej produktywności, co z kolei przekłada się na bardzo wysokie koszty społeczne. Skuteczne i bezpieczne leczenie chorób alergicznych jest więc jednym z podstawowych wyzwań dla zdrowia publicznego i powinno być prowadzone interdyscyplinarnie, praktycznie przez wszystkich lekarzy specjalistów medycyny rodzinnej, internistów i pediatrów, we współpracy z alergologami, laryngologami i dermatologami. Najczęściej w terapii chorób alergicznych stosowane są leki przeciwhistaminowe. Na rynku farmaceutycznym dostępnych jest obecnie kilkadziesiąt leków i ich postaci generycznych reklamowanych szeroko jako leki skuteczne w leczeniu chorób alergicznych. Czy jest to prawda? Jakie mamy dane z badań klinicznych oraz obserwacyjnych? Czy wszystkie leki przeciwhistaminowe są tak samo skuteczne i bezpieczne dla chorego? Według panelu ekspertów reprezentujących różne dziedziny medycyny nierozsądne i nieprzemyślane leczenie chorób alergicznych może być bardzo ryzykowne dla chorych, a pozornie tak samo działające leki istotnie różnią się między sobą. Dlatego też panel ekspertów zebrał i przedyskutował najnowsze dane naukowe z piśmiennictwa, jak również przeanalizował aktualne standardy i rekomendacje towarzystw naukowych. Niniejsza praca stanowi zatem podsumowanie wspomnianych badań i analiz oraz wskazuje, jak ważny jest świadomy oraz właściwy wybór leku przeciwhistaminowego w terapii choroby alergicznej.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwhistaminowe, bilastyna, alergiczny nieżyt nosa, pokrzywka, alergia.

## Jakie leki przeciwhistaminowe powinniśmy wybierać zgodnie z najnowszymi standardami i rekomendacjami?

Częstość występowania chorób alergicznych wzrosła w ostatnich dekadach i przyjęta rozmiar epidemii. Według najnowszych danych na alergiczny nieżyt nosa (ANN) cierpi ponad 600 milionów ludzi na świecie, w tym

ok. 25% mieszkańców Europy. W badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) objawy ANN zgłosiło 30% respondentów, pokrzywkę niecałe 7%, natomiast u ponad 40% badanych stwierdzono dodatnie testy skórne na powszechnie występujące alergeny wziewne, takie jak pyłki roślin, roztocza kurzu domowego, pleśń i sierść zwierząt. Pomimo tak dużej liczby chorych dane

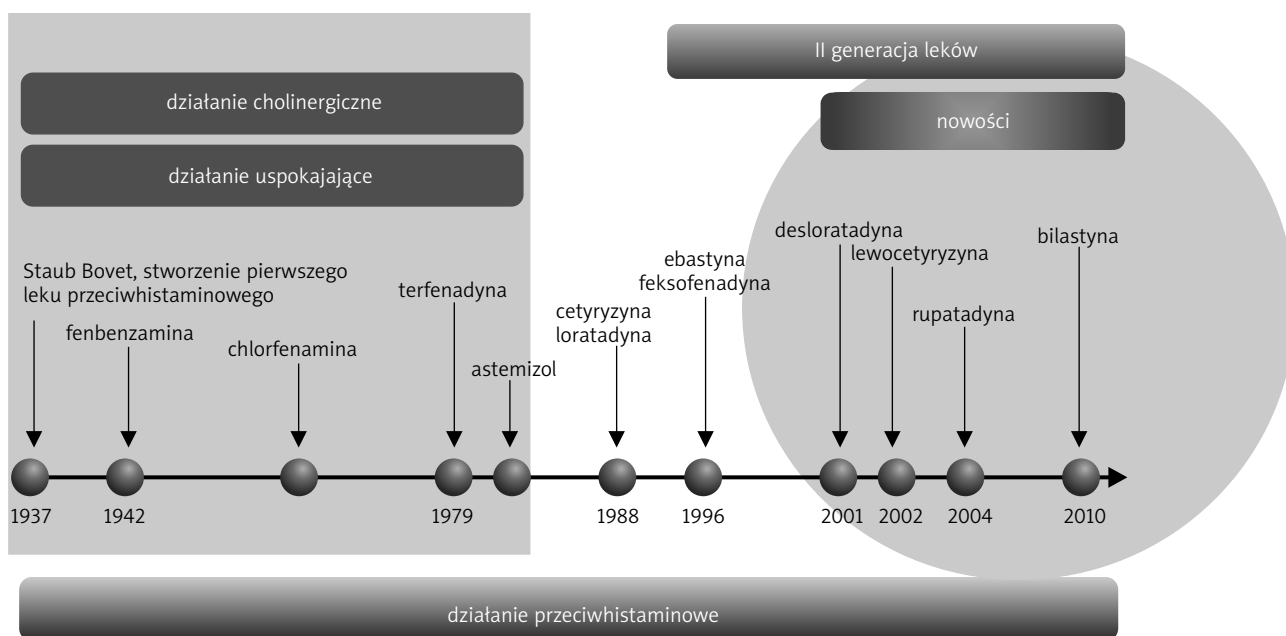
**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. Norberta Barlickiego, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, Polska, e-mail: piotr.kuna@umed.lodz.pl

**Otrzymano:** 29.08.2016, **zaakceptowano:** 18.09.2016.

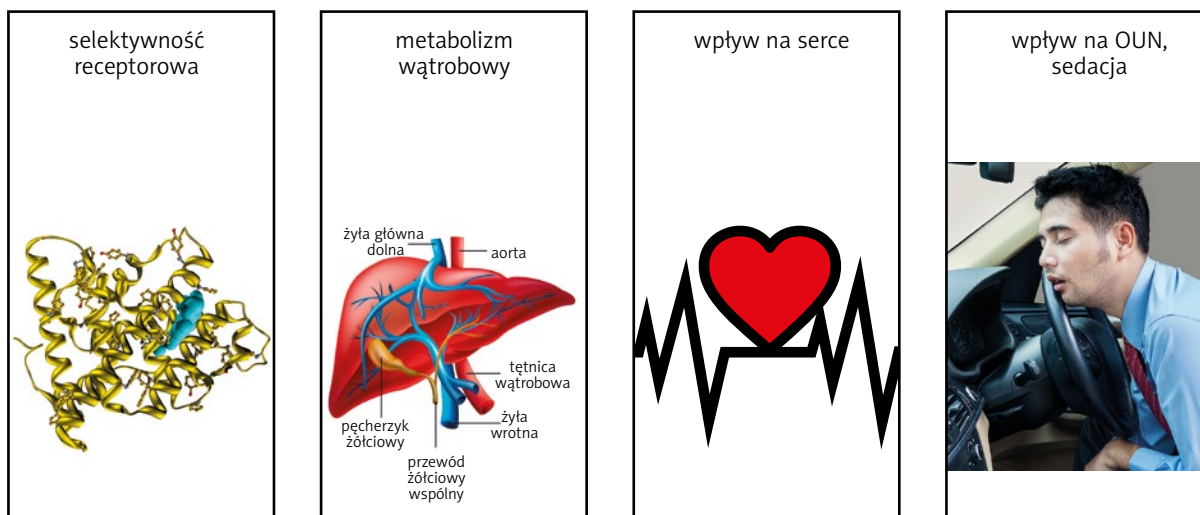
te często są bagatelizowane ze względu na powszechne przekonanie, że choroby alergiczne są błahym i niegroźnym problemem zdrowotnym. Tymczasem udowodniono, że ANN, astma i pokrzywka wiążą się z istotnym obciążeniem socjoekonomicznym na całym świecie, niezależnie od regionu, stopnia rozwoju czy statusu finansowego. Na całkowity koszt chorób alergicznych, oprócz obniżonej jakości życia, składają się także bezpośrednie koszty leków i usług medycznych, jak również pośrednie straty społeczne wynikające z nieobecności w pracy, obniżonej produktywności, problemów z koncentracją i nauką, a także schorzeń współistniejących. W przypadku alergii skutki te są wielokrotnie bardziej kosztowne niż w cukrzycy, chorobie wieńcowej czy zawałach serca, gdyż choroby alergiczne dotyczą ludzi młodych, w wieku produkcyjnym, czyli tych, którzy utrzymują seniorów. W samych Stanach Zjednoczonych koszty chorobowości ANN oszacowano na ponad 25 miliardów dolarów rocznie, z czego około połowę stanowią koszty pośrednie, wynikające z niedostatecznej kontroli choroby. W świetle tych danych nietrudno dostrzec wielokierunkowe korzyści płynące z efektywnego leczenia chorób alergicznych, które prowadzą nie tylko do podwyższenia aktywności, produktywności i jakości życia pacjentów, lecz także ostatecznie odciążają finansowo system ochrony zdrowia. Skuteczna terapia najczęściej występujących chorób alergicznych opiera się przede wszystkim na doustnych lekach przeciwhistaminowych, które są łatwe w stosowaniu i dzięki temu mają najlepszą *compliance* spośród leków zalecanych do leczenia ANN.

Histamina odgrywa ważną rolę w fizjologii człowieka. Wpływa na immunoregulację ostrej i przewlekłej

odpowiedzi zapalnej poprzez 4 różne typy receptorów, oznaczone jako: H1, H2, H3, H4. Preparaty należące do I generacji leków przeciwhistaminowych (nazywane niekiedy „klasycznymi” lekami przeciwhistaminowymi) działają nieselektywnie. Blokują one, oprócz wszystkich receptorów histaminowych, również receptory muskarynowe, adrenergiczne i dopaminergiczne, a w konsekwencji wywołują szereg objawów ubocznych ze strony układu sercowo-naczyniowego, moczowego i pokarmowego. Ponadto duża lipofilność i wynikająca z niej łatwość przechodzenia bariery krew–mózg potęgują najbardziej niebezpieczne działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), do których należą senność, pogorszenie koncentracji, czujności i sprawności psychomotorycznej oraz niezwiązana z sedacją zmniejszona zdolność do uczenia się i zapamiętywania. W chorobach alergicznych zależnych od działania histaminy najważniejszą rolę odgrywa jednak receptor H1, którego stymulacja przez histaminę wywołuje między innymi skurcz mięśniówki gładkiej oskrzeli (obturacyja dróg oddechowych), zwiększenie przepuszczalności śródbłonna naczyń (obrzęk) oraz stymulację nerwów czuciowych i receptorów kaszlowych (świąd, napady kichania, wyciek z nosa). Dlatego też za największy przełom w ponad 70-letniej historii leków przeciwhistaminowych można uznać odkrycie związków oddziałujących selektywnie na receptory H1, które obecnie nazywamy lekami II generacji. Ich najważniejszą cechą, oprócz bardzo dobrej skuteczności, jest nieporównywalnie lepszy profil bezpieczeństwa, a w przypadku niektórych z nich tyle samo lub nawet mniej objawów niepożądanych w porównaniu



Rycina 1. Historia powstania leków przeciwhistaminowych



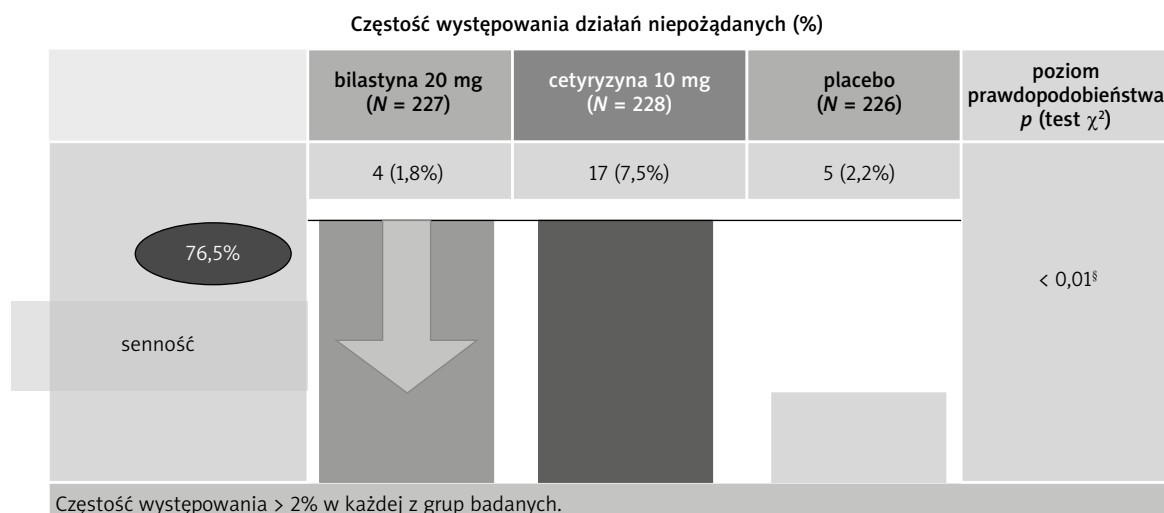
Rycina 2. Objawy niepożądane leków przeciwhistaminowych

z placebo (ryc. 1). Dzięki wybiórczemu działaniu, niskiej penetracji do OUN i brakowi oddziaływania z receptorami adrenergicznymi, muskarynowymi i dopaminergicznymi leki II generacji pozbawione są większości, jeśli nie wszystkich, wspomnianych powyżej efektów ubocznych, chociaż niektóre z nich mogą wywoływać inne poważne działania niepożądane, takie jak zwiększenie masy ciała, interakcje międzylekowe czy potencjalnie zagrażającą życiu kardiotoksyczność (preparaty te zostały wycofane z obiegu w większości krajów) (ryc. 2). Selektyny antagonizm receptorów H<sub>1</sub> sprawia, że zachowują one dużą skuteczność w redukcji objawów ANN i pokrzywki, a szeroki indeks terapeutyczny umożliwia stosowanie ich w bardzo dużych dawkach bez obaw o efekt toksyczny przedawkowania, które w przypadku leków I generacji mogło prowadzić do zaburzeń świadomości, śpiączki, depresji oddechowej, a nawet zgonu.

Opisane powyżej cechy, a także łatwość stosowania i przystępna cena doprowadziły do umieszczenia leków przeciwhistaminowych II generacji we wszystkich światowych i lokalnych rekomendacjach jako leków z wyboru w każdej postaci ANN i pokrzywki. Najczęściej cytowanymi standardami leczenia ANN są wytyczne ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), które omawiając farmakoterapię, wymieniają leki anty-H<sub>1</sub> II generacji na pierwszym miejscu i rekomendują ich użycie u wszystkich dorosłych i dzieci [1]. Dodatkowo podkreślono w nich, że leki I generacji nie są zalecane, jeśli dostępne są nowsze preparaty. Niemal identyczne rekomendacje można znaleźć w aktualnych wytycznych dotyczących leczenia pokrzywek EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO – niesedatywne leki przeciwhistaminowe II generacji są tutaj zalecane nie tylko jako leki pierwszego, lecz także drugiego rzutu (po maksymalnie czterokrotnym zwiększeniu dawki w przypadku braku skuteczności dawki standardowej przez 2 tygodnie).

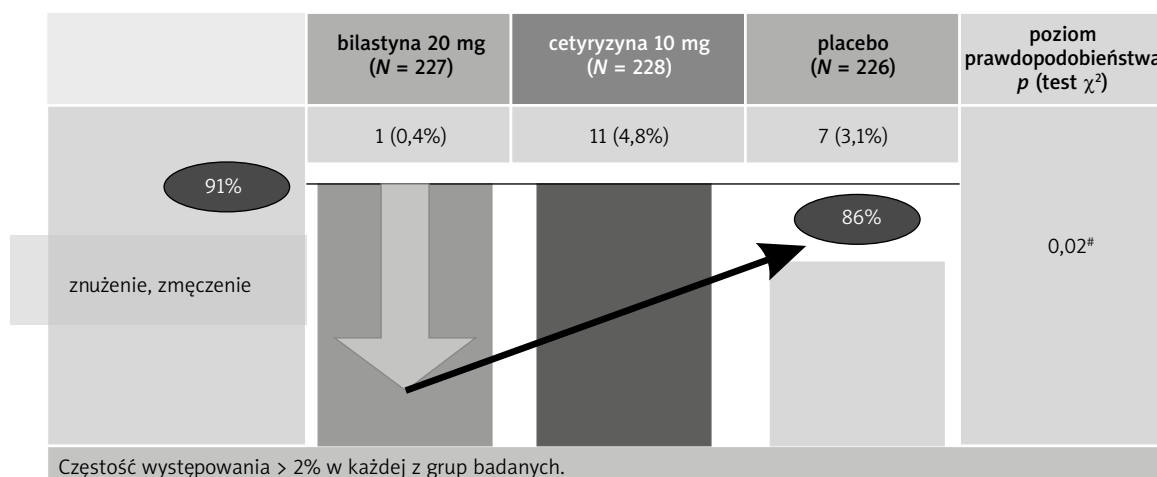
W świetle przytoczonych wytycznych staje się jasne, że niesedatywne leki przeciwhistaminowe stanowią filar leczenia chorób alergicznych, jednak duża liczba dostępnych preparatów stawia lekarza przed dylematem: który lek z tej grupy wybrać? Jakimi kryteriami kierować się przy podejmowaniu decyzji? Pacjenci mają różne oczekiwania, choroby współistniejące i nasilenie objawów, dlatego odpowiedź nie jest oczywista, a każdego chorego należy traktować indywidualnie. Z perspektywy przeciętnego alergika najważniejszymi kryteriami wyboru leku są skuteczność i cena. Uwzględniając fakt, że nie wszystkie leki II generacji są całkowicie pozbawione efektów ubocznych w postaci sedacji, a ich wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych czy naukę nie jest powszechnie znany w społeczeństwie, przy doborze preparatu powinniśmy zwrócić szczególną uwagę na jego profil bezpieczeństwa i działania niepożądane. Ponadto w praktyce alergologicznej coraz częściej spotyka się pacjentów leczonych z powodu współistniejących chorób przewlekłych, przez co interakcje lekowe stanowią równie ważny czynnik, który powinno się rozważyć, lecząc ANN i pokrzywkę [2]. Należy zatem wybierać leki, które nie podlegają metabolizmowi wątrobowemu.

Przy założeniu, że leki przeciwhistaminowe II generacji dostępne w Polsce mają porównywalną skuteczność w kontrolowaniu objawów ANN i pokrzywki, najważniejszym czynnikiem różnicującym wydaje się wpływ na OUN i związane z nim bezpieczeństwo terapii. Dlatego przepisując, zgodnie z wytycznymi, lek anty-H<sub>1</sub>, powinniśmy w pierwszej kolejności wziąć pod uwagę preparat o możliwie najmniejszym działaniu sedatywnym, szerokim indeksie terapeutycznym, korzystnej farmakokinetyce i jak najmniejszej liczbie interakcji lekowych (ryc. 3). Dobór ten jest szczególnie ważny dla pacjentów wykonujących zawody wymaga-



Analiza oparta na teście  $\chi^2$ ; porównywane pary: <sup>‡</sup>bilastyna vs cetyryzyna:  $p = 0,01$ ; <sup>§</sup>placebo vs cetyryzyna:  $p = 0,01$ /bilastyna vs cetyryzyna:  $p < 0,01$ ; <sup>#</sup>placebo vs bilastyna:  $p = 0,03$ /bilastyna vs cetyryzyna  $p < 0,01$ ; \*bilastyna vs cetyryzyna  $p = 0,01$ .

**Rycina 3.** Skuteczność i bezpieczeństwo bilastyny w dawce 20 mg w porównaniu z cetyryzyną w dawce 10 mg i placebo w leczeniu objawowym sezonowego alergicznego nieżytu nosa (senność) [3]



Analiza oparta na teście  $\chi^2$ ; porównywane pary: <sup>‡</sup>bilastyna vs cetyryzyna:  $p = 0,01$ ; <sup>§</sup>placebo vs cetyryzyna:  $p = 0,01$ /bilastyna vs cetyryzyna:  $p < 0,01$ ; <sup>#</sup>placebo vs bilastyna:  $p = 0,03$ /bilastyna vs cetyryzyna  $p < 0,01$ ; \*bilastyna vs cetyryzyna  $p = 0,01$ .

**Rycina 4.** Skuteczność i bezpieczeństwo bilastyny w dawce 20 mg w porównaniu z cetyryzyną w dawce 10 mg i placebo w leczeniu objawowym sezonowego alergicznego nieżytu nosa (zmęczenie) [3]

jące koncentracji, prowadzących pojazdy mechaniczne, u których nawet minimalne działanie sedacyjne może prowadzić do poważnych konsekwencji (ryc. 4). W prezentowanym stanowisku przedstawiamy opinię ekspertów na temat miejsca bilastyny w leczeniu ANN i pokrzywki jako niesedatywnego leku przeciwhistaminowego II generacji o wyjątkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa, który nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych, nie wchodzi w interakcje z innymi lekami ani z alkoholem i u chorych na alergię zmniejsza uczucie senności nawet w stosunku do placebo [3, 4].

### Najnowsze leki przeciwhistaminowe w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i alergicznego zapalenia spojówek

Alergiczny nieżyt nosa to zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w której przebiegu biorą udział przeciwciała immunoglobuliny E (IgE) skierowane przeciwko uczulającym choroego alergenom. Objawami klinicznymi nieżytu nosa są: wyciek wodnistej wydzieliny z nosa, uczucie niedrożności nosa, świąd nosa i kichanie [5]. Dolegliwości te mają charakter nawrotowy i nasilają się po kontakcie z alergenem. Niekiedy chorzy

skarżą się na zaburzenia koncentracji, zmęczenie czy chrapanie.

Alergiczne zapalenie spojówek bardzo często występuje razem z ANN. Objawy ze strony oczu, takie jak łzawienie, zaczerwienienie i świąd, zwykle wyprzedzają objawy nosowe. Alergiczne zapalenie spojówek i alergiczny nieżyt nosa tak często występują razem, że w wielu krajach określane są jako jedna choroba, czyli alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (*allergic rhinoconjunctivitis*).

Objawy ANN znacząco pogarszają jakość życia chorych, wpływają niekorzystnie na życie społeczne oraz zmniejszają wydajność w nauce i pracy. Nieleczony lub nieprawidłowo leczony (niezgodnie z rekomendacjami) ANN może być przyczyną powikłań w obrębie dolnych dróg oddechowych, zatok przynosowych i uszu.

W badaniu ECAP częstość występowania ANN określono na 22,4% badanej populacji [6].

Alergiczny nieżyt nosa w przeszłości dzielono ze względu na wywołujące go alergeny i czas ekspozycji na sezonowy, całoroczny i zawodowy. W 2001 roku międzynarodowa grupa robocza w dokumencie ARIA zaproponowała nowy schemat klasyfikacji ANN oparty na czasie trwania objawów klinicznych. Wyróżniono ANN: okresowy, w którym objawy występują przez mniej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż 4 tygodnie, oraz przewlekły, w którym objawy występują przez więcej niż 4 dni w tygodniu i ponad 4 tygodnie [5]. W zależności od nasilenia dolegliwości ANN dzieli się na: łagodny, umiarkowany i ciężki.

Dobór leków w ANN zależy od stopnia nasilenia i rodzaju objawów klinicznych. W każdym przypadku należy też rozważyć zastosowanie swoistej immunoterapii alergicznej.

Zaktualizowane zalecenia wskazują, że w leczeniu ANN stosuje się głównie leki przeciwhistaminowe II generacji, które nie wykazują działania sedatywnego, oraz glikokortykosteroidy (GKS) działające miejscowo. Leki przeciwhistaminowe II generacji bardzo dobrze zmniejszają świąd i kichanie, natomiast GKS bardzo dobrze zmniejszają niedrożność nosa, która jest objawem późnej reakcji alergicznej.

Zgodnie z zaleceniami opublikowanymi w dokumencie ARIA oraz PoSLeNN u chorych z każdą postacią przewlekłego ANN oraz w umiarkowanym i ciężkim okresowym ANN podstawą leczenia powinny być miejscowo działające GKS [7, 8], a doustne leki przeciwhistaminowe uzupełnieniem terapii. Zastosowanie doustnych leków przeciwhistaminowych ma szczególne uzasadnienie w przypadku współwystępowania objawów pozanosowych: świądu, łzawienia i zaczerwienienia oczu, objawów ze strony błony śluzowej jamy ustnej i gardła oraz objawów ze strony skóry. Zaleca się stosowanie wyłącznie tych doustnych leków przeciwhistaminowych II generacji, które nie powodują sedacji. Alergiczny nieżyt nosa jest nie tylko chorobą nosa, ale chorobą ogólnoustrojową, dlatego leki podawane ogólnie skuteczniej łagodzą wszystkie objawy zapalenia alergicznego.

Przed podaniem miejscowym GKS należy przeprowadzić badanie jam nosowych. Przy dużej blokadzie nosa zastosowanie leku donosowego jest nieskuteczne, ponieważ nie dociera on do całej powierzchni błony śluzowej nosa. Możliwości stosowania leków donosowych są ograniczone również u chorych z odrębnościami anatomicznymi w obrębie jam nosowych (np. skrzywienie przegrody, przerost małżowin nosowych). W trakcie leczenia donosowymi GKS mogą wystąpić miejscowe objawy niepożądane (pieczenie, ból, krwawienie), co może zniechęcać chorych do stosowania leku. Późny efekt działania leku pojawia się dopiero po 5–7 dniach jego podawania. Leki przeciwhistaminowe II generacji powodują natomiast ustępowanie objawów w ciągu kilku godzin, co jest bardzo ważne w okresowym ANN, kiedy choroba trwa krócej niż początek działania donosowego GKS. Lekarzy i pacjentów zniechęca do GKS również dość powszechna „sterydofobia”. Dlatego wielu pacjentów zdecydowanie preferuje przyjmowanie leków doustnie, a nie donosowo. Terapia lekami przeciwhistaminowymi II generacji wydaje się więc korzystniejsza z wymienionych powodów. **Przy wyborze leku przeciwhistaminowego należy zawsze brać pod uwagę tolerancję oraz profil bezpieczeństwa leku. Najnowocześniejszym z tych leków, spełniającym wymienione kryteria jest bilastyna.**

W badaniu z randomizacją, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez Horaka i wsp. [9] w warunkach Vienna Challenge Chamber poza sezonem pylenia porównano skuteczność bilastyny, cetyryzyny i feksofenadyny w usuwaniu objawów nosowych i nienosowych (głównie ocznych) ANN. Wykazano, że bilastyna w dawce 20 mg jest skutecznym lekiem przeciwhistaminowym w łagodzeniu objawów nosowych i nienosowych sezonowego ANN. Lek wykazywał szybki efekt działania – już po 1 godzinie od podania, który utrzymywał się ponad 26 godzin. Bilastyna jest bardziej skuteczna w porównaniu z placebo w łagodzeniu objawów ANN i cechuje się porównywalną z cetyryzyną skutecznością w łagodzeniu nasilenia objawów nosowych ANN. Bilastyna w dawce 20 mg w porównaniu z feksofenadyną w dawce 120 mg znamiennej skuteczniej łagodzi objawy nosowe ANN pomiędzy 22. a 26. godziną od podania dawki jednorazowej.

W kolejnym badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej u 681 chorych z 61 ośrodków europejskich porównano skuteczność bilastyny w dawce 20 mg oraz cetyryzyny w dawce 10 mg w stosunku do placebo [3]. Wykazano, że bilastyna w dawce 20 mg podawana raz dziennie przez 2 tygodnie była bardziej skuteczna niż placebo w łagodzeniu objawów sezonowego ANN. Bilastyna była tak samo skuteczna jak cetyryzyna w łagodzeniu objawów nosowych i nienosowych ANN przez cały okres 14 dni leczenia. Bilastyna tak samo skutecznie jak cetyryzyna zmniejszała nasilenie odczuwanego dyskomfortu związanego z ANN.

W innym badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnej ślepej próby kontrolowanym placebo u 721 pacjentów w wieku 12–70 lat z sezonowym ANN podawano bilastynę w dawce 20 mg, desloratadynę w dawce 5 mg oraz placebo [10]. Stwierdzono, że bilastyna w dawce 20 mg podawana przez 2 tygodnie skutecznie łagodziła objawy sezonowego ANN. Bilastyna istotnie zmniejszyła objawy ANN w porównaniu z placebo. Wykazano podobną skuteczność bilastyny i desloratadyny w łagodzeniu nosowych i nienosowych objawów ANN zarówno w 7., jak i 14. dniu leczenia. Bilastyna porównywalnie z desloratadyną wpływała na poprawę jakości życia chorych na ANN.

Sastre i wsp. [11] w wielośrodkowym badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanym placebo porównali skuteczność bilastyny i cetyryzyny w leczeniu przewlekłego ANN. Stwierdzono, że skuteczność bilastyny i cetyryzyny była podobna i znacznie większa niż placebo. Ponadto wykazano, że bilastyna była skuteczna, bezpieczna i dobrze tolerowana przez 12 miesięcy leczenia.

**Podsumowując, należy stwierdzić, że bilastyna jest skutecznym lekiem w łagodzeniu objawów nosowych i ocznych ANN, cechuje się szybkim i długotrwałym działaniem po podaniu jednorazowej dawki. Skuteczność bilastyny jest porównywalna ze skutecznością cetyryzyny, desloratadyny i feksofenadyny w łagodzeniu objawów ANN. Bilastyna znacząco wpływa na poprawę jakości życia chorych na ANN.**

### Najnowsze leki przeciwhistaminowe w leczeniu pokrzywki

Pokrzywka od zawsze kojarzona jest ze stosowaniem leków przeciwhistaminowych. Wynika to z faktu, że histamina stanowi jeden z podstawowych mediatorów warunkujących rozwój objawów choroby (rumień, obrzęk, świąd i pieczenie skóry). Nie ulega jednak wątpliwości, że

w pokrzywce poza histaminą bierze udział bardzo wiele zróżnicowanych mediatorów, a ich synteza i uwalnianie zależy od rozmaitych, niejednokrotnie niemożliwych do scharakteryzowania czynników przyczynowych i/lub wyzwalających [12, 13].

W zależności od czasu utrzymywania się objawów klinicznych (okres od pierwszego epizodu wysiewu bąbli pokrzywkowych) pokrzywkę dzieli się na ostrą (do 6 tygodni) oraz przewlekłą (powyżej 6 tygodni). Z klinicznego punktu widzenia najtrudniej jest scharakteryzować przyczyny i/lub czynniki wywołujące objawy pokrzywki przewlekłej spontanicznej. Zazwyczaj udaje się ustalić tło autoimmunologiczne (autoreaktywne) lub infekcyjne (ogniska utajonego zakażenia, *Helicobacter pylori*, infestacje pasożytnicze itd.). Dużą część przypadków klinicznych klasyfikuje się jednak jako pokrzywkę przewlekłą spontaniczną o nieustalonej przyczynie, gdyż wysiewy bąbli pokrzywkowych (którym niejednokrotnie towarzyszą objawy obrzęku naczynioruchowego) pojawiają się spontanicznie, bez uchwytnej przyczyny. Aktualna klasyfikacja pokrzywki została ustalona i opublikowana w 2014 roku przez grono ekspertów w dziedzinie alergologii oraz dermatologii reprezentujących międzynarodowe towarzystwa naukowe (tab. 1) [14].

Zasady postępowania terapeutycznego w pokrzywce przewlekłej zostały również określone w wytycznych, opublikowanych w 2014 roku (ryc. 5). W przypadku braku efektu po zastosowaniu klasycznej dawki nowoczesnego leku przeciwhistaminowego należy dawkę tę zwiększyć, nawet czterokrotnie. W razie braku skuteczności takiego leczenia do wysokiej dawki leków przeciwhistaminowych należy dodać cyklosporynę A, omalizumab lub montelukast. Oczywiście warto też rozważyć zamianę nowoczesnego leku przeciwhistaminowego na inny należący do tej grupy, o nieco innych cechach farmakologicznych. Należy jednak pamiętać, że tylko dla określonych, nowoczesnych leków przeciwhistaminowych mamy dowody

**Tabela 1.** Klasyfikacja podtypów pokrzywki przewlekłej (objawiającej się bąblami, obrzękiem naczynioruchowym lub obydwoma objawami) (na podstawie [14])

Podtypy pokrzywki przewlekłej	
przewlekła pokrzywka spontaniczna	pokrzywka wywołana
spontaniczne pojawianie się bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obu objawów $\geq$ 6 tygodni ze znanej lub nieznannej przyczyny	dermografizm objawowy ( <i>urticaria factitia</i> , pokrzywka dermograficzna)
	pokrzywka z zimna (kontaktowa pokrzywka z zimna)
	pokrzywka opóźniona z ucisku (pokrzywka z ucisku)
	pokrzywka słoneczna
	pokrzywka z ciepła (pokrzywka ciepła, pokrzywka kontaktowa z ciepła)
	obrzęk naczynioruchowy związany z wibracją
	pokrzywka cholinergiczna
	pokrzywka kontaktowa
	pokrzywka wodna



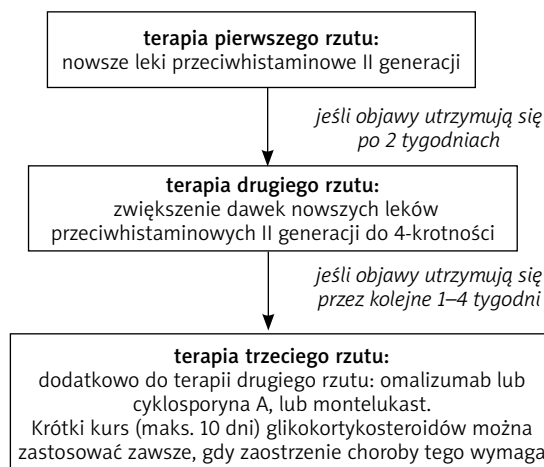
bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dużych dawek i tylko do tej grupy preparatów musimy się ograniczać przy wyborze leku. Naturalnie w przypadku zaostrzenia czy też pojawienia się objawów obrzęku naczynioruchowego dopuszczalne jest krótkie (do tygodnia) ogólne leczenie preparatami GKS. Należy zaznaczyć, że nigdy nie powinno się traktować ogólnie podawanych GKS jako leczenia z wyboru u chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną. Niestety znajomość wytycznych w zakresie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pokrzywce przewlekłej budzi wiele zastrzeżeń i okazuje się, że jedynie 30% praktykujących klinicystów, którzy podejmują się leczenia pokrzywki, zna wspomniany dokument.

Niezwykle istotne i warte podkreślenia (co również znalazło odzwierciedlenie w wytycznych) jest zalecenie, że nie należy łączyć w terapii dwóch lub więcej leków przeciwhistaminowych. Przykładowo, niezaprzeczalnym błędem jest zalecanie 2 tabletek bilastyny rano i 1–2 tabletek lewocetytryzyny wieczorem. Niestety, pomimo że od 2009 roku zwraca się na to szczególną uwagę, nadal spotykamy w codziennej praktyce klinicznej tego typu błędy. Należy jasno stwierdzić, że takie postępowanie jest niewłaściwe, jego skuteczność nigdy nie została potwierdzona, a dochodzi do sumowania działań niepożądanych zastosowanych leków przeciwhistaminowych. W ostatecznym rozrachunku może to być dla pacjenta niebezpieczne.

**Bilastyna, będąca nowoczesnym lekiem przeciwhistaminowym, została szczegółowo przebadana w przewlekłej pokrzywce spontanicznej o rozmaitych przyczynach, jak również w pokrzywce wywołanej (np. z zimna). Ma bardzo dobrze udokumentowaną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w dużych dawkach, a co szczególnie istotne – potwierdzone *in vivo* (mikrodializa skóry) działanie przeciwwzapalne. Dowiodły tego m.in. badania prowadzone pod kierunkiem Zuberbiera [15–18].**

Z klinicznego punktu widzenia ważne jest, aby pamiętać, że leki przeciwhistaminowe I generacji nie są absolutnie wskazane w leczeniu pokrzywki przewlekłej spontanicznej i jedynym uzasadnieniem ich zastosowania jest ostra pokrzywka i/lub obrzęk naczynioruchowy, gdy istnieje konieczność leczenia parenteralnego, zresztą zawsze w takich sytuacjach łącznie z podanym dożylnie GKS. Działanie to ma na celu zapobieganie rozwojowi anafilaktycznej reakcji układowej [19].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przewlekła pokrzywka spontaniczna stanowi nadal zagadkową jednostkę chorobową o złożonej etiopatogenezie, a jej leczenie wymaga dużego doświadczenia klinicznego i znajomości obowiązujących aktualnie wytycznych. Lek przeciwhistaminowy należy wybierać, uwzględniając rzetelną wiedzę i dostępne dowody w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania dużych dawek.



Rycina 5. Zalecany algorytm leczenia w pokrzywce przewlekłej spontanicznej [14]

### Bezpieczeństwo kardiologiczne leków przeciwhistaminowych

Obecnie zarejestrowane i stosowane w Polsce najnowsze leki przeciwhistaminowe II generacji mają względnie wysokie bezpieczeństwo kardiologiczne. Wynika to z ich stosunkowo wysokiej selektywności receptorowej oraz zastosowania scentralizowanej oceny elektrokardiogramu (EKG) przez ekspertów kardiologów podczas badań klinicznych nad nowymi lekami we wszystkich fazach badań klinicznych, czego skutkiem jest wczesna eliminacja tych preparatów, które nawet w niewielkim stopniu wpływają na czynność kanałów jonowych. Przegląd wszystkich prac naukowych pokazuje do chwili obecnej zaledwie 171 prac zajmujących się tym problemem. Jednym z pierwszych leków, który spowodował wzrost zainteresowania wpływem leków przeciwhistaminowych na serce, był astemizol. Pierwsze opublikowane dane były korzystne dla leku [20]. Dopiero późniejsze prace kliniczne u ludzi i eksperymentalne badania na zwierzętach wykazały, że astemizol i terfenadyna silnie hamują kanały potasowe w komórkach mięśnia sercowego. Konsekwencją tego procesu jest opóźnienie repolaryzacji mięśnia komór. Klinicznie objawia się to wydłużeniem odstępu QTc. Bezpośrednią konsekwencją tego zjawiska jest znaczący wzrost ryzyka zagrażających życiu arytmii komorowych. Z danych klinicznych wynika co prawda, że zjawisko to występuje głównie podczas stosowania dużych dawek, przekraczających dawki zarejestrowane i zalecane, w przypadku interakcji metabolicznych lub w specyficznych warunkach, np. niedotlenienia mięśnia sercowego [21–28]. Wspomniane powyżej leki zostały wycofane z użycia ze względu na stosunkowo duże ryzyko sercowo-naczyniowych objawów niepożądanych [26–28]. Wątpliwości, czy blokowanie kanałów potasowych nie jest efektem typowym dla klasy leków przeciwhistaminowych, zostały szybko rozwiane przez wykazanie, że

zjawisko to nie dotyczy innych niż wspomniane powyżej leki przeciwhistaminowe, a więc nie jest efektem klasy [21, 29, 30]. Od tego czasu w badaniach klinicznych dotyczących wszystkich leków przeciwhistaminowych skrupulatnie ocenia się ich wpływ na odstępn QTc.

Nowe wytyczne dotyczące leczenia pokrzywek przewlekłych zmieniły nieco nasze spojrzenie na potencjalne i rzeczywiste bezpieczeństwo leków przeciwhistaminowych. Ustalono w nich postępowanie polegające na zwiększaniu standardowej dawki leku przeciwhistaminowego do dawki poczwórnej może wydłużać czas trwania odstępu QTc. W przypadku większości leków przeciwhistaminowych nie wykonano badań w tych dawkach w wystarczająco dużych grupach pacjentów. Po opublikowaniu wytycznych pojawiły się artykuły wskazujące, że czterokrotnie większa dawka w niektórych sytuacjach i w przypadku niektórych leków przeciwhistaminowych może się okazać niewystarczającą w leczeniu pokrzywki przewlekłej. Być może w takiej sytuacji należy sięgnąć nawet po dawkę sześciokrotnie większą. Problem bezpieczeństwa kardiologicznego leków przeciwhistaminowych w dawce sześciokrotnie przekraczającej dawkę zarejestrowaną nie był rozpatrywany w żadnych opublikowanych badaniach klinicznych. Stosunkowo najlepsze badania dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego ma bilastyna. Stosowana w dawkach od 20 do 100 mg (pięciokrotność dawki zarejestrowanej) u 30 zdrowych ochotników nie wpływała ona na morfologię EKG ani na czas trwania odstępu QTc [31]. Wydłużenie QTc nie przekraczało 5,0 ms (95% PU: 2,0–8,0) dla dużych dawek leku. Podobne do placebo czasy trwania QTc oraz morfologię EKG uzyskano także, podając jednocześnie 20 mg bilastyny i 400 mg ketokonazolu [31]. Badania te przeprowadzono zgodnie z zaleceniami E14 The International Conference of Harmonisation (ICH) [31]. We wszystkich przeprowadzonych badaniach klinicznych nie stwierdzono także żadnego wpływu bilastyny na morfologię EKG oraz czas trwania QTc. Można więc przyjąć, że bezpieczeństwo kardiologiczne bilastyny jest bardzo duże, a wpływ leku na morfologię EKG i repolaryzację mięśnia sercowego jest taki sam jak placebo [10, 15, 32–44].

### Stosowanie leków przeciwhistaminowych w leczeniu infekcji wirusowych górnych dróg oddechowych

Ze względu na patofizjologię infekcji górnych dróg oddechowych niesedatywne leki przeciwhistaminowe II generacji mogą w ich przypadku mieć działanie objawowe poprawiające jakość życia pacjentów. Zagadnienie to było badane w stosunkowo wąskim zakresie – dotychczas ukazało się mniej niż 100 publikacji na ten temat. Jak wynika z metaanalizy dostępnych badań klinicznych, leki należące do tej grupy mogą mieć istotne działanie objawowe w początkowym okresie infekcji, szczególnie w pierwszych dniach choroby [45]. Są skuteczne głównie

u dorosłych [45]. Wydaje się, że obok stosunkowo słabego efektu związanego z działaniem blokującym receptor H1 większe znaczenie może mieć pozareceptorowe działanie przeciwzapalne. Skuteczna może być np. bilastyna, hamująca uwalnianie IL-6 i IL-8 [15]. Aby uzyskać przekonujące wyniki i sformułować jednoznaczne wnioski, konieczne są dalsze badania *in vivo* i *in vitro*.

### Leki przeciwhistaminowe – przeszłość, teraźniejszość i przyszłość. Co warto uwzględnić z perspektywy farmakologa?

Wiek XXI daje możliwość zastosowania w praktyce personalizacji farmakoterapii, w której szeroko rozumiane bezpieczeństwo jest jednym z podstawowych kryteriów wyboru leków. W tym też kierunku podąża ewolucja poszczególnych grup terapeutycznych, czego najlepszym dowodem są niektóre leki przeciwhistaminowe, które przy dużej skuteczności leczniczej charakteryzują się optymalnym profilem bezpieczeństwa. Przez optymalny profil bezpieczeństwa rozumiemy ograniczenie zarówno ryzyka występowania działań niepożądanych, jak i niekorzystnych interakcji, gdy leki przeciwhistaminowe stanowią składową politerapii.

Pojawienie się leków II generacji przyniosło bardzo wiele korzyści dla pacjentów. Największy postęp dokonał się w zakresie możliwości dostosowania leku do potrzeb pacjenta przy jednoczesnej redukcji liczby i nasilenia działań niepożądanych, co bezpośrednio przekłada się na przestrzeganie zaleceń przez pacjenta. Leki II generacji, w przeciwieństwie do I generacji, wykazują wysoki stopień wybiórczości w stosunku do receptorów histaminowych typu 1 przy minimalnym powinowactwie lub braku powinowactwa do innych grup receptorów, które nie nasila działania terapeutycznego, natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Słabe powinowactwo, a także brak powinowactwa do innych grup receptorów, takich jak muskarynowe,  $\alpha_1$ -adrenergiczne, dopaminergiczne, powoduje ograniczenie działań niepożądanych, tj. występowania u pacjentów zaburzeń widzenia, suchości w jamie ustnej, nasilenia sedacji, trudności w oddawaniu moczu, pogarszających ich komfort życia. Jak już wspomniano, stają się one niejednokrotnie przyczyną nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych, a nawet odstawiania tych leków, co przekłada się na efektywność ich działania i powodzenie leczenia.

Lipofilność i objętość dystrybucji leków II generacji nie jest tak duża jak w przypadku leków I generacji, co zapobiega ich przechodzeniu przez barierę krew–mózg i indukcji działań niepożądanych ze strony OUN w postaci nadmiernej sedacji, uczucia senności, zmęczenia oraz znaczącego upośledzenia sprawności psychofizycznej.

Brak wpływu na ośrodkowe receptory H1 zapobiega zwiększaniu apetytu i przyrostowi masy ciała. Cecha ta ma szczególne znaczenie u pacjentów z cukrzycą, hipercholesterolemią czy nadwagą, ponieważ przyrost masy

ciała powoduje narastanie insulinooporności i zwiększa ryzyko związanych z tym powikłań.

Te bardzo korzystne zmiany w mechanizmie działania leków przeciwhistaminowych II generacji spowodowały, że obecnie są one preferowaną grupą leków w praktyce medycznej.

Obecnie wskazań do stosowania leków I generacji jest niewiele bądź nie ma ich w ogóle. Stosowane są krótkotrwanie jako składniki preparatów złożonych w leczeniu objawowym przeziębienia i grypy, gdzie działają głównie przeciwholinergicznie. Działanie  $\alpha_1$ -adrenolityczne może być natomiast niekorzystne u pacjentów z nieżytem nosa, któremu towarzyszy zaburzenie drożności nosa.

Leki przeciwhistaminowe II generacji niewątpliwie nie są grupą homogeniczną. Ich właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne determinują cechy, które stanowią często kryteria wyboru.

Należy pamiętać, że reakcja alergiczna i towarzyszące jej objawy bardzo często współistnieją z innymi chorobami o charakterze doraźnym lub przewlekłym. Dlatego w przypadku stosowania leków przeciwhistaminowych musimy się liczyć ze znacznym ryzykiem interakcji zarówno farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych. W tej grupie leków z praktycznego punktu widzenia największe znaczenie mają interakcje farmakokinetyczne, zachodzące na etapie metabolizmu, który dokonuje się przy udziale izoenzymów cytochromu P450.

Tak więc ryzyko niekorzystnych interakcji niewątpliwie wzrasta, gdy stosowany lek przeciwhistaminowy jest metabolizowany z udziałem cytochromu P450. Aby zapobiec interakcjom lekowym i ich klinicznym konsekwencjom oraz konieczności modyfikowania leczenia, należy wybierać leki, które nie są metabolizowane z udziałem CYP 450. Do takich leków z pewnością należy wspomnieć już bilastyna. Należy podkreślić, że ryzyko interakcji w politerapii jest najistotniejszym kryterium wyboru leku przeciwhistaminowego, również ze względu na fakt, że choroby alergiczne i astma oskrzelowa należą do tych chorób o charakterze przewlekłym, które szczególnie zwiększają ryzyko polipragmazji. W dostępnych badaniach farmakoepidemiologicznych wykazano, że ryzyko nadmiernej politerapii wzrasta 4,5-krotnie u osób z chorobami alergicznymi. Inne obserwacje uzupełniają te dane, potwierdzając, że zagrożenie znaczną politerapią jest szczególnie duże w leczeniu chorób układu krążenia, terapii przeciwbólowej oraz leczeniu chorób alergicznych.

Jednocześnie warto pamiętać, że w grupie leków przeciwhistaminowych mamy do czynienia ze zróżnicowanym ryzykiem wystąpienia interakcji, co wiąże się z charakterystyką poszczególnych leków.

Jednym z najnowszych leków należących do grupy leków przeciwhistaminowych II generacji jest bilastyna. Warto przyjrzeć się jej profilowi działania dokładniej, ponieważ jest to nowa, oryginalna molekula z własną charakterystyką farmakologiczną. Fakt ten zasługuje na podkreślenie, ponieważ dostępne są leki przeciwhistami-

nowe, które przeszły „metamorfozę” i są metabolitami lub wyizolowanymi enancjomerami bazowych cząsteczek, tj. lewocetyryzyna, desloratadyna. Owa „metamorfoza” nie zawsze wnosi znaczące korzyści związane z działaniem leku ze względu na to, że często zarówno enancjomery, jak i metabolity zachowują specyfikę farmakodynamiczną leku macierzystego. Zabieg ten może mieć niewielki wpływ na zmniejszenie ryzyka interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami, zwłaszcza farmakokinetycznego.

**Bilastyna jest lekiem o wysokim powinowactwie do receptora H1. Nie działa na receptory muskarynowe i nie ma działania sedatywnego. Nie ulega metabolizacji wątrobowemu, więc nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami. Wydała się z kałem w postaci niezmięnionej, niewielka ilość leku jest wydalana przez nerki. Dawkowanie bilastyny nie wymaga modyfikacji w niewydolności wątroby i nerek. Może ona być bezpiecznie stosowana przez osoby prowadzące pojazdy mechaniczne. Nie wpływa na długość odcinka QTc w EKG, co znacząco poprawia profil jej bezpieczeństwa kardiologicznego na tle klasy.**

Jednoczesne stosowanie leków wpływających na aktywność glikoproteiny P lub polipeptydów transportujących aniony organiczne albo będących ich substratami może powodować zmiany stężeń bilastyny. Równoległe podanie ketokonazolu lub erytomycyny zwiększa pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu (*area under the curve* – AUC) i stężenie maksymalne (*maximal concentration* – C<sub>max</sub>) bilastyny, a diltiazem zwiększa stężenie osoczone leku. Rytonawir i rifampicyna mogą zmniejszać stężenie bilastyny w osoczu.

Bilastyna nie nasila depresyjnego wpływu lorazepamu na OUN, jak również zaburzeń wywołanych przez alkohol. W przypadku innych leków przeciwhistaminowych, zwłaszcza tych, które przenikają do OUN, należy się liczyć z potęgowaniem przez nie działania depresyjnego na struktury ośrodkowe. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i inne leki cholinolityczne nasilają ich efekt antymuskarynowy.

Działanie cholinolityczne leków przeciwhistaminowych osłabia efekt leków mukolitycznych i mukokinetycznych, dlatego też u pacjentów stosujących te leki zaleca się wybór antagonisty receptorów H1, który jest pozbawiony działania antymuskarynowego, a lekiem takim jest bez wątpienia bilastyna. Leki przeciwhistaminowe łatwo przenikające do OUN nasilają działanie sedatywne i zwiększają ryzyko występowania działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania z fenotiazynami, fenspirydem, benzodwiazepinami oraz z lekami przeciwdepresyjnymi o działaniu sedatywnym (mianseryna, mirtazapina, trazodon). Interakcje te w przypadku stosowania bilastyny nie mają znaczenia klinicznego.

U pacjentów, którzy prowadzą samochody czy obsługują maszyny, ważnym problemem jest sedacja oraz wydłużenie czasu reakcji. Należy pamiętać, że przy długim stosowaniu sedatywnych leków przeciwhistaminowych

nie zmniejsza się zjawisko upośledzenia sprawności psychofizycznej, zmienia się jedynie opis tego działania niepożądanego. W praktyce pacjent nie ma poczucia wydłużenia czasu reakcji i sedacji, natomiast nie oznacza to, że jest w pełni sprawny psychofizycznie.

Stosowanie leków przeciwhistaminowych o działaniu sedatywnym wpisuje się w problem zdrowia publicznego, jakim są wypadki drogowe. Co piąty wypadek spowodowany jest przez pacjentów przyjmujących leki, które mogą upośledzać sprawność psychofizyczną. W piśmiennictwie dostępne są prace, które porównują upośledzenie sprawności psychofizycznej po zażyciu leków przeciwhistaminowych I generacji z efektami po spożyciu alkoholu. Przykładowo po zażyciu klemastyny efekty były ekwiwalentem stężenia alkoholu 0,8 g/l. Takiego upośledzenia sprawności psychofizycznej nie powoduje bilastyna, ale już cetyryzyna, lek najczęściej stosowany w Polsce, może prowadzić do upośledzenia sprawności psychofizycznej. Literatura dotycząca problemu działań niepożądanych w praktyce klinicznej omawia ten problem szczegółowo. Leki przeciwhistaminowe I generacji, a także cetyryzyna, która jest metabolitem hydroksyzyny, mogą powodować także osłabienie uwagi i czujności, co również przyczynia się do zmniejszenia sprawności psychofizycznej. Wbrew powszechnej opinii jest to niekorzystne nie tylko w grupie pacjentów aktywnych zawodowo, choć zapewne dla nich najbardziej odczuwalne. Dzieci przyjmujące cetyryzynę mogą mieć kłopoty z uczeniem się i z koncentracją na lekcji, co jest efektem nie tylko działania przeciwhistaminowego, lecz także antycholinergicznego tego leku. Stanowi to problem dla nich, ich rodziców oraz nauczyciela. Zdarza się, że rodzice i nauczyciele nie mogą znaleźć przyczyny szkolnych problemów dziecka, a jak się okazuje, leży ona w działaniu tych leków.

Nie bez znaczenia są także upadki stanowiące konsekwencję stosowania farmakoterapii. Hydroksyzyna i cetyryzyna – zaraz po benzodiazepinach i opioidach – zwiększają ryzyko występowania upadków u pacjentów w podeszłym wieku.

W praktyce znane są czynniki, które powodują zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia sedacji w wyniku stosowania leków przeciwhistaminowych. Należą do nich: płeć żeńska, bardzo młody i starszy wiek, upośledzenie funkcji wątroby i nerek, niewydolność krążenia, otyłość, niedoczynność tarczycy, niedociśnienie, odwodnienie, wolny fenotyp acetylacji leków.

Jak widać z przedstawionych danych, aspekty farmakologiczne działania leków przekładają się w dużym stopniu na ich działanie kliniczne, dlatego nawet przy wyborze leków o działaniu objawowym, do których należą leki przeciwhistaminowe, należy wziąć je pod uwagę. Profil działań niepożądanych oraz interakcje leków przeciwhistaminowych są istotnym kryterium ich wyboru w praktyce klinicznej. Nieuwzględnienie tych interakcji w leczeniu skojarzonym może prowadzić do powikłań w farmakoterapii chorób alergicznych.

Na tle innych leków przeciwhistaminowych bilastyna ma najmniejsze ryzyko występowania interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami oraz powoduje mniej działań niepożądanych, co wiąże się z jej profilem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym [46–58].

### **Leki przeciwhistaminowe a układ immunologiczny. Wstępne wyniki badania dotyczącego poszukiwania mechanizmów działań przeciwzapalnych bilastyny**

Lekom przeciwhistaminowym od dłuższego czasu przypisywano szereg właściwości przeciwzapalnych, niezwiązanych bezpośrednio z oddziaływaniem na receptor histaminowy. Większość tych badań została przeprowadzona w warunkach *in vitro* i wykazała mniejszą lub większą zdolność leków przeciwhistaminowych między innymi do: zmniejszenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonka naczyńowego oraz nabłonka górnych i dolnych dróg oddechowych, zmniejszenia eozynofilii w tkankach objętych alergicznym procesem zapalnym, skrócenia czasu przeżycia eozynofiliów, zmniejszenia ekspresji cytokin prozapalnych (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, GM-CSF), hamowania uwalniania metaloproteinaz, ograniczenia stresu oksydacyjnego czy zmniejszenia replikacji rinowirusów na komórkach nabłonka układu oddechowego. Ostatnie badania autorstwa Krause i wsp. [15] wykazały w warunkach klinicznych, że zastosowanie 4-krotnie większych niż standardowe dawek bilastyny u pacjentów z pokrzywką z zimna spowodowało znamienne zmniejszenie stężeń IL-6 i IL-8 w mikrodializacie skóry kilka godzin po przeprowadzeniu próby prowokacyjnej z zimnem. Powyższe badania potwierdziły w warunkach *in vivo* przeciwzapalne właściwości bilastyny, ale nie zidentyfikowały ani źródła wydzielanych cytokin, ani ich dalszego wpływu na odpowiedź immunologiczną. W związku z powyższym uznano za stosowne bardziej precyzyjne określenie wpływu różnych stężeń bilastyny na poszczególne elementy odpowiedzi immunologicznej zależnej od głównych typów komórek odpowiedzialnych za kształtowanie odpowiedzi immunologicznej, mianowicie różnych subpopulacji monocytów będących prekursorami makrofagów i komórek dendrytycznych oraz różnych subpopulacji limfocytów CD4+ i CD8+ o potencjale zarówno regulatorowym, jak i efektorowym. Obecnie trwają zakrojone na szeroką skalę badania własne o charakterze podstawowym, w których ocenia się efekty oddziaływania standardowych i większych dawek bilastyny zarówno na fenotyp, jak i na potencjał czynnościowy wymienionych powyżej subpopulacji komórek układu immunologicznego. Warto podkreślić, że obecne eksperymenty dotyczące bilastyny stanowią jedną z pierwszych tak kompleksowych prób zbadania wpływu leku przeciwhistaminowego na różne elementy odpowiedzi komórkowej. Wyniki tych badań mogą bardziej precyzyjnie określić potencjał immuno-

modulacyjny bilastyn, a tym samym przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów jej skuteczności w terapii między innymi tak złożonych jednostek chorobowych, jak pokrzywka przewlekła.

### Leki przeciwhistaminowe u pacjentów pediatrycznych i w astmie

Aktualnie dostępne i najczęściej stosowane leki przeciwhistaminowe II generacji do podawania doustnego nie spełniają wszystkich oczekiwań pediatrów i alergologów, przede wszystkim w zakresie bezpieczeństwa i skutków ubocznych. Ponadto nie wszystkie formułacje tych leków są akceptowane przez chore dzieci. Idealny lek przeciwhistaminowy II generacji dla dzieci podawany doustnie powinien spełniać następujące warunki [59–61]:

- bardzo wysoka selektywność wobec receptorów H1 (brak działań pozareceptorowych),
- szybki początek działania,
- długi okres biologicznego półtrwania (możliwość stosowania 1 raz na dobę),
- rejestracja w przedziale 0–18 lat (ten sam lek we wszystkich grupach wiekowych, dostępne różne formy),
- bardzo dobra tolerancja.

Wskazania do stosowania leków przeciwhistaminowych u dzieci są generalnie podobne do wskazań u dorosłych. Nie ma jednak tak silnych dowodów klinicznych u dzieci dla ich stosowania (w części wskazań) jak u dorosłych. Leki przeciwhistaminowe I generacji nie są zalecane u dzieci ze względu na liczne objawy uboczne związane z ich oddziaływaniem na inne receptory niż H1 w tkankach obwodowych (receptory muskarynowe,  $\alpha$ -adrenergiczne, serotoninowe) oraz H1 w OUN czy też na kanały jonowe w sercu [62]. Przed kilku laty Schad i Skoner podsumowali rolę i miejsce leków przeciwhistaminowych II generacji u dzieci [63]. W tym przeglądzie systematycznym dotyczącym wskazań do podawania leków przeciwhistaminowych u dzieci autorzy podkreślają, że najmocniejsze rekomendacje leki przeciwhistaminowe uzyskały w przypadkach ANN i zapalenia spojówek oraz pokrzywki (dowody kategorii I, siła zaleceń A). Nieco słabsze rekomendacje dotyczą atopowego zapalenia skóry (AZS) oraz ukąszeń komarów czy *eosinophilic cellulitis* (zespół Wellsa) (dowody kategorii I, siła zaleceń B). Inne rozważane lub możliwe wskazania, takie jak astma, zapalenie ucha środkowego, nie uzyskały pozytywnych rekomendacji w tym opracowaniu. Podobne stanowisko zawiera praca Benedictis i wsp. [64].

### Alergiczny nieżyt nosa i alergiczne zapalenie spojówek

W świetle dokumentów ARIA 2008 i ARIA 2010 leki przeciwhistaminowe II generacji (doustne lub donosowe) są lekami pierwszego rzutu w terapii ANN okreso-

wego o przebiegu lekkim, umiarkowanym lub ciężkim oraz w ANN przewlekłym lekkim (dowody skuteczności kategorii A) [1, 7]. Leki przeciwhistaminowe są też istotną składową terapii ANN przewlekłego umiarkowanego lub ciężkiego jako lek dodany do GKS donosowych [7]. Leki przeciwhistaminowe II generacji mogą być podawane w kombinacji z GKS donosowym u dzieci powyżej 12. roku życia [65].

### Pokrzywka

W świetle dwóch najnowszych konsensusów połączonych grup ekspertów kilku organizacji (EAACI, Ga2LEN, EDF, WAO i/lub UNEV) każda pokrzywka u dzieci powinna być leczona nowoczesnym lekiem przeciwhistaminowym II generacji (zalecenie silne, siła dowodów wysoka), a w pokrzywce przewlekłej jest to lek z wyboru [14, 66]. W przypadku utrzymywania się objawów powyżej 2 tygodni należy podać lek przeciwhistaminowy II generacji w dawce 2–4 razy większej. Jeżeli pomimo tego leczenia objawy nadal się utrzymują, należy rozważyć dodanie leku z innej grupy (podobnie jak u dorosłych) [14] lub zmianę leku przeciwhistaminowego II generacji na inny [62]. Leki przeciwhistaminowe II generacji powinny być podawane w najmniejszej efektywnej dawce, a nie stosowane na żądanie (zalecenie silne, siła dowodów wysoka) [14].

### Alergia pokarmowa

Leki przeciwhistaminowe mogą redukować objawy natychmiastowe oraz zmniejszyć ciężkość przebiegu niektórych alergicznych reakcji pokarmowych u dzieci [67], jednak jest to zalecenie bardzo słabe.

### Atopowe zapalenie skóry

Istnieją racjonalne przesłanki do zastosowania leków przeciwhistaminowych w leczeniu AZS także u dzieci [68]. Niewiele jest jednak wiarygodnych danych dotyczących efektywności leków przeciwhistaminowych u dzieci z AZS. Pomimo tego leki przeciwhistaminowe I i II generacji są powszechnie stosowane przez pediatrów w tej chorobie, choć stanowią tylko terapię uzupełniającą [69, 70]. Leki przeciwhistaminowe I generacji (o działaniu sedatywnym i przeciwświądowym) mogą być przydatne u dzieci z zaburzeniami snu z powodu świądu oraz w ciężkich postaciach AZS [71]. Niektóre leki przeciwhistaminowe II generacji ograniczają też stan zapalny skóry [72].

### Anafilaksja

Leki przeciwhistaminowe blokujące receptor H1 i/lub H2 nie są lekami z wyboru w anafilaksji i nie powinny być stosowane w monoterapii [73]. Leki przeciwhistaminowe mogą być przydatne w postępowaniu w anafilaksji

u dzieci jako leki drugiego lub trzeciego rzutu [74]. Można rozważyć domięśniowe podanie leków przeciwhistaminowych I generacji (np. klemastyna lub antazolina) w zależności od odpowiedzi na adrenalinę (lek pierwszego rzutu), GKS i salbutamol (leki drugiego rzutu) oraz aktualnego stanu klinicznego dziecka [75].

### Zespoły pierwotnej aktywacji makrofagów (*primary mast cell activation syndromes*)

Nie ma aktualnie wiarygodnych badań u dzieci, zwłaszcza z lekami przeciwhistaminowymi II generacji, choć są one stosowane w praktyce klinicznej [76].

### Konflikt interesów

Piotr Kuna w ciągu ostatnich 3 lat otrzymał honoraria za uczestnictwo w spotkaniach rady naukowej lub wygłoszenie wykładów dla następujących podmiotów: Adamed, Allergopharma, AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Celon Pharma, Chiesi, FAES, Meda, MSD, Novartis, Pfizer, Polpharmex, Polpharma, Stallergen, Teva. Dariusz Jurkiewicz w ciągu ostatnich 3 lat otrzymał honoraria za udział w spotkaniach rady naukowej lub wygłaszanie wykładów dla następujących podmiotów: Adamed, Teva, Berlin-Chemie, Polpharma. Magdalena Czarnecka-Operacz w ciągu ostatnich 3 lat otrzymała honoraria za udział w radzie naukowej lub wygłaszanie wykładów dla następujących podmiotów: Novartis, Berlin-Chemie, Leo, Meda, Pierre Fabre, Genactive, Allergopharma. Rafał Pawliczak zgłasza konflikt interesów, ponieważ otrzymał wynagrodzenia za wykłady i uczestnictwo w radzie naukowej Berlin-Chemie/Menarini. Jarosław Woroń w ciągu ostatnich 3 lat otrzymał honoraria za uczestnictwo w radzie naukowej lub wygłoszenie wykładów dla następujących podmiotów: Berlin-Chemie/Menarini, MSD. Marcin Moniuszko zgłasza konflikt interesów, ponieważ otrzymał honoraria za uczestniczenie w ciągu ostatnich 3 lat w radzie naukowej lub wygłaszanie wykładów dla następujących podmiotów: Boehringer-Ingelheim, Berlin-Chemie/Menarini, Takeda, Symposion. Andrzej Emeryk nie zgłasza konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: 80-160.
2. Bousquet J, Ansotegui I, Canonica GW, et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 131-9.
3. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al. 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: 1338-47.
4. Bachert C, Kuna P, Zuberbier T. Bilastine in allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Allergy* 2010; 65 (Suppl 93): 1-13.
5. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl): S147-334.
6. Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, et al. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol* 2009; 63: 324-30.
7. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.
8. Polskie standardy leczenia nieżytów nosa (PoSLenN). Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2013.
9. Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, et al. 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: 391-8.
10. Bachert C, Kuna P, Sanquer F, et al.; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy* 2009; 64: 158-65.
11. Sastre J, Mullol J, Valero A, et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 121-30.
12. Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 30-8.
13. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58: 1224-34.
14. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-87.
15. Krause K, Sophor A, Zuberbier T, et al. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013; 68: 921-8.
16. Krause K, Sophor A, Zuberbier T, et al. High dose bilastine is effective in reducing temperature threshold in cold contact urticaria. Annual Scientific Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology, Anaheim, Nov 8-13, 2012.
17. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer EF, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68: 27-36.
18. Carter NJ. Bilastine: in allergic rhinitis and urticaria. *Drugs* 2012; 72: 1257-69.
19. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459-66.
20. Craft TM, Nanden Bussche G, De Cree J, et al. ECG studies with astemizole. *Hum Toxicol* 1987; 6: 527-8.
21. No authors listed. Safety of terfenadine and astemizole. *Med Lett Drugs Ther* 1992; 34: 9-10.
22. Simons FE. H1-receptor antagonists. Comparative tolerability and safety. *Drug Saf* 1994; 10: 350-80.
23. McCue JD. Safety of antihistamines in the treatment of allergic rhinitis in elderly patients. *Arch Fam Med* 1996; 5: 464-8.

24. Genovese A, Spadaro G. Highlights in cardiovascular effects of histamine and H1-receptor antagonists. *Allergy* 1997; 52 (34 Suppl): 67-78.
25. Barbey JT, Anderson M, Ciprandi G, et al. Cardiovascular safety of second-generation antihistamines. *Am J Rhinol* 1999; 13: 235-43.
26. Estelle F, Simons R. H1-receptor antagonists: safety issues. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 481-8.
27. Weissenburger J, Noyer M, Cheymol G, et al. Electrophysiological effects of cetirizine, astemizole and D-sotalol in a canine model of long QT syndrome. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl 3): 190-6.
28. Yap YG, Camm AJ. The current cardiac safety situation with antihistamines. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl 1): 15-24.
29. Gupta S, Banfield C, Kantesaria B, et al. Pharmacokinetic and safety profile of desloratadine and fexofenadine when coadministered with azithromycin: a randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2001; 23: 451-66.
30. Yao JA, Du X, Lu D, et al. Estimation of potency of HERG channel blockers: impact of voltage protocol and temperature. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2005; 52: 146-53.
31. Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, et al. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 339-51.
32. Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 779-93.
33. Conen S, Theunissen EL, Van Oers AC, et al. Acute and sub-chronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 1517-23.
34. Corcostegui R, Labeaga L, Innerarity A, et al. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs R D* 2005; 6: 371-84.
35. Corcostegui R, Labeaga L, Innerarity A, et al. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs R D* 2006; 7: 219-31.
36. Jauregizar N, de la Fuente L, Lucero ML, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the antihistaminic (H1) effect of bilastine. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 543-54.
37. Jauregui I, Garcia-Lirio E, Soriano AM, et al. An overview of the novel H1-antihistamine bilastine in allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 33-41.
38. Jauregui I, Ramaekers JG, Yanai K, et al. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 89-98.
39. Lasseter KC, Sologuren A, La Noce A, et al. Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 665-73.
40. Lucero ML, Arteche JK, Sommer EW, et al. Preclinical toxicity profile of oral bilastine. *Drug Chem Toxicol* 2012; 35 (Suppl 1): 25-33.
41. Lucero ML, Gonzalo A, Ganza A, et al. Interactions of bilastine, a new oral H<sub>1</sub> antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol* 2012; 35 (Suppl 1): 8-17.
42. Lucero ML, Gonzalo A, Mumford R, et al. An overview of bilastine metabolism during preclinical investigations. *Drug Chem Toxicol* 2012; 35 (Suppl 1): 18-24.
43. Mosges R, Lip Yen Lee D, Abong J, et al. Role of bilastine in the management of allergic rhinitis and urticaria: an Asia-Pacific consensus statement. *Asia Pac Allergy* 2016; 6: 56-66.
44. Novak Z, Yanez A, Kiss I, et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 493-8.
45. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11: CD009345.
46. Helwig/Otto Arzneimittel. Ein Hundbuch fur Ärzte und Apotheker. Der Deutsche Apotheker Verlag. Stuttgart, Deutschland 2011.
47. Bachert C, Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis and chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies. *Clin Drug Invest* 2010; 30: 109-22.
48. Agrawal DK. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. *Exp Opin Investig Drugs* 2001; 10: 547-60.
49. Verster J, Pandi-Perumal SR, Ramaekers JG, et al. Drugs, driving and traffic safety. Birkhauser. Verlag, Switzerland 2009.
50. Choe JY. Drug Actions and Interactions. McGraw-Hill. New York, USA 2011.
51. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, et al. Pharmacotherapy handbook. McGraw-Hill, New York, USA 2015.
52. Hutchinson LC, Sleeper RB. Fundamentals of geriatric pharmacotherapy. ASHP Publications, Bethesda, USA 2015.
53. Bazire S. Psychotropic drug directory 2014. Lloyd-Reinhold Communications. Dorsington, UK 2014.
54. Hochadel MA. Mosby's drug reference for health professions. Elsevier, St. Louis, USA 2016.
55. Kuna P, Kruszewski J, Rogala B. Terapia anty-IgE. In: Standardy w alergologii. Vol. I. Kruszewski J, Kowalski ML. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010; 175-90.
56. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 28-35.
57. Braunstahl GJ, Chlumsky J, Peachey G, et al. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 47.
58. Babu KS, Polosa R, Morjaria JB. Anti-IgE – emerging opportunities for omalizumab. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 765-77.
59. Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, et al. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100: 122-31.
60. Emeryk A. Leki przeciwhistaminowe w chorobach alergicznych – co jest ważne dla lekarza i pacjenta? *Alergia* 2009; 1: 29-32.
61. Emeryk A. Leki przeciwhistaminowe u dzieci. *Alergia* 2010; 2: 11-4.
62. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139-50.
63. 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.
64. de Benedictis FM, de Benedictis D, Canonica GW. New oral H1 antihistamines in children: facts and unmet needs. *Allergy* 2008; 63: 1395-404.
65. Carr W, Berstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1282-9.
66. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticar-

- ias – The EAACI/GA(2)LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016; 71: 780-802.
67. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy* 2014; 69: 159-67.
68. Silny W, Gliński W, Czarnecka-Operacz M, et al. Leki przeciwhistaminowe w terapii dermatologicznej. W: Górski P. Leki przeciwhistaminowe. Zastosowanie w praktyce medycznej. Wydanie II. The UCB Institute of Allergy. Bruksela, Belgia 2005; 101-21.
69. van Zuuren EJ, Apfelbacher CJ, Fedorowicz Z, et al. No high level evidence to support the use of oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema: a summary of a Cochrane systematic review. *Syst Rev* 2014; 3: 25.
70. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 317-28.
71. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al.; 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: 969-87.
72. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 729-47.
73. Simonds FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 9.
74. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 32.
75. Muraro A, Roberts G, Clark P, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-71.
76. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, et al. H1-antihistamines for primary mast cell activation syndromes: a systematic review. *Allergy* 2015; 70: 1052-61.
77. Wahn U, Valiente R, Vozmediano V, et al. 10 mg of oral bilastine in 2 to 11 years old children has similar exposure to the adult therapeutic dose (20 mg). Accepted Abstract. Pediatric Allergy and Asthma Meeting. 15-17 October 2015, Berlin, Germany.