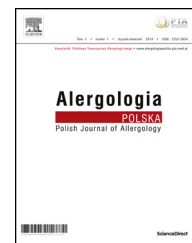


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca poglądowa/Review

Leczenie pokrzywki przewlekłej: zwiększanie dawek leków przeciwhistaminowych – kryteria wyboru terapii



Chronic urticaria treatment. An antihistamine up-dosing – therapy selection criteria

Rafał Pawliczak *

Zakład Immunopatologii Katedra Alergologii, Dermatologii i Immunologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 28.08.2014

Zaakceptowano: 04.09.2014

Dostępne online: 24.09.2014

Słowa kluczowe:

- pokrzywka
- leki przeciwhistaminowe
- zwiększanie dawki

Keywords:

- Chronic urticaria
- Antihistamines
- Up-dosing

A B S T R A C T

Antihistamines up-dosing is now a gold-standard as well as first line treatment in chronic urticaria therapy. At the beginning, this approach was based on experts' opinions and case reports, sometimes based on small clinical trials. In this review we tried to deliver data suggesting that this kind of approach is efficient and safe. Moreover, the safety of up-dosing is also analyzed. Taken together, we tried to deliver data allowing for safe and efficient selection of chronic urticaria treatment.

© 2014 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Pokrzywkę definiujemy na podstawie obrazu klinicznego zmian skórnych. Cechą charakterystyczną choroby jest pojawiający się nagle bąbel pokrzywkowy. Charakteryzuje się on bardzo różną wielkością, uniesieniem w centrum, zwykle otoczonym reflektorycznym rumieniem. Z bąblami zawsze współistnieje świąd, a czasami uczucie pieczenia

skóry. Zwykle znikają one dość szybko (najczęściej w czasie od kilku minut do 24 godzin od chwili pojawienia się), pozostawiając skórę niezmienioną. Drugim objawem skórnym, pojawiającym się w pokrzywkach jest obrzęk skóry lub błon śluzowych. Może on towarzyszyć bąblom pokrzywkowym albo występować całkowicie samodzielnie. Jego cechą charakterystyczną jest czas trwania przekraczający 24 godziny. Ze względu na czas trwania pokrzywki dzielimy na:

* Adres do korespondencji: Katedra Alergologii, Immunologii i Dermatologii Zakład Immunopatologii UM w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, Polska.

Adres email: rafal.pawliczak@csk.umed.lodz.pl.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2014.09.005>

2353-3854/© 2014 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

- ostre (trwające do 6 tygodni)
- przewlekłe (trwające dłużej niż 6 tygodni).

Podział przyczynowy pokrzywek został przedstawiony w tabeli I, a podstawowe zasady diagnostyki tej choroby w tabeli II.

Warto podkreślić, że w pokrzywkach ostrych zwykle nie poszukujemy przyczyny ze względu na krótki czas trwania choroby, częste współistnienie z ekspozycją na leki lub infekcją, niewpływający na jakość życia charakter, częsty związek z nadwrażliwością pokarmową.

Etiopatogeneza i patofizjologia pokrzywek przewlekłych nie jest dokładnie poznana. Wiadomo jednak, że główną rolę w powstawaniu bąbli i świądu odgrywa histamina pochodząca z komórek tucznych i bazoofilów skóry. O ile ostra pokrzywka zwykle jest związana z nagle występującym i trwającym krótko czynnikiem patologicznym powodującym degranulację komórek tucznych (infekcja, zapalenie, pokarm, konserwanty, ukąszenie lub użądlenie, ekspozycja na leki), to w pokrzywce przewlekłej czynnik odpowiedzialny za degranulację mastocytów występuje przewlekłe. W około 30–50% przypadków pokrzywki przewlekłej u pacjentów wykrywa się przeciwciała IgG skierowane przeciwko przeciwciałom IgE lub ich receptorom na powierzchni mastocytów. W zdecydowanej większości przypadków jednak mówimy o przewlekłej pokrzywce spontanicznej, czyli takiej, której przyczyny nie udało się ustalić. Przy oczywistym braku możliwości leczenia przyczynowego główną rolę odgrywa leczenie objawowe za pomocą leków przeciwhistaminowych II generacji. Leki przeciwhistaminowe II generacji blokują większość skórnych i występujących w błonach śluzowych działań histaminy. W związku z powyższym, leki te są uważane za typowe postępowanie w leczeniu pokrzywek spontanicznych, gdzie nie ma możliwości uniknięcia ekspozycji pacjenta na czynnik wywołujący objawy, gdyż jest on nieznany. Z zasady i zgodnie z aktualnymi standardami międzynarodowymi, w leczeniu pokrzywek stosujemy wyłącznie leki przeciwhistaminowe II generacji. Stosowanie leków blokujących receptor H_2 nie ma sensu. W przeszłości były one zalecane ze względu na interakcję z CYP450, co zwiększało stężenie H_1 -blokerów w surowicy. W związku ze względnie dużą dostępnością i stosunkowo niską ceną H_1 -blokerów zalecamy raczej zwiększanie dawki tych leków niż stosowanie kombinacji

H_1/H_2 . Najchętniej stosujemy leki nie mające nawet śladowych właściwości sedatywnych i nie wchodzące w interakcje z cytochromem P450. Leczenie pokrzywki przewlekłej rozpoczynamy od 1 tabletki leku przeciwhistaminowego, niesedatywnego II generacji raz na dobę. Jeśli postępowanie to jest nieskuteczne w ciągu 2 tygodni, zwiększamy dawkę, stosując od 1 do 4 tabletek leku przeciwhistaminowego II generacji dziennie. Jeśli takie postępowanie jest niesatysfakcjonujące dla pacjenta w ciągu 1–4 tygodni, pacjentowi do aktualnego leczenia można dołączyć montelukast (1 tabl. raz dziennie) lub przekazać go specjalście, który włączy cyklosporynę. W sytuacjach zaostrzeń stosujemy glikokortykostereoidy doustne w dawce 20–30 mg prednizolonu raz dziennie lub jego ekwiwalentu przez 3–7 dni. Schemat leczenia przedstawiono na rycinie 1.

Dlaczego zwiększanie dawek leków przeciwhistaminowych jest standardem podstawowego leczenia pokrzywki przewlekłej?

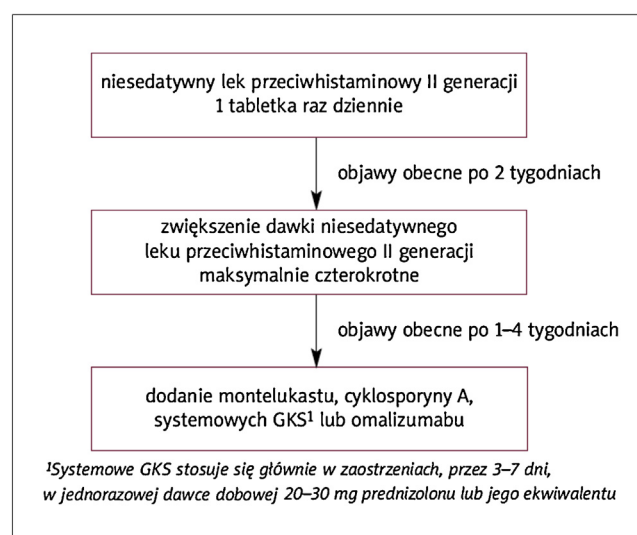
Leki przeciwhistaminowe stabilizują receptor histaminowy H_1 w konstelacji nieaktywnej, dzięki czemu nie może się on połączyć z jego ligandem – histaminą. Takie postępowanie powoduje więc wyłączenie biologicznego działania histaminy. Leki te łączą się bezpośrednio z receptorem H_1 . Ich skuteczność w zakresie działania zmniejszającego liczbę bąbli pokrzywkowych zależy od kilku czynników:

- liczby komórek tucznych w skórze,
- liczby receptorów H_1 na powierzchni błon komórkowych mięśni gładkich naczyń,
- zawartości histaminy w ziarnach komórek tucznych,
- stężenia leku w tkankach,
- okresu półtrwania leku w skórze,
- powinowactwa leku do receptora H_1 .

Dane dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki leków przeciwhistaminowych nie zawsze pozwalają przewidzieć ich

Tabela I – Podział pokrzywek przewlekłych
Table I – Distribution of chronic urticaria

Pokrzywka przewlekła spontaniczna	Pokrzywka przewlekła indukowana
- spowodowana przez znane przyczyny - spowodowana przez nieznaną przyczynę	- pokrzywka fizykalna: • dermatografizm objawowy • pokrzywka z zimna • pokrzywka opóźniona z ucisku • pokrzywka słoneczna • pokrzywka z gorąca • obrzęk naczynioruchowy spowodowany wibracją - pokrzywka cholinergiczna - pokrzywka kontaktowa - pokrzywka wodna



Ryc. 1 – Farmakoterapia pokrzywek przewlekłych
Fig. 1 – Pharmacotherapy of chronic urticaria

Tabela II – Podstawy diagnostyki pokrzywek
Table II – Basics of urticaria diagnostics

Typ pokrzywki	Podtyp pokrzywki	Zalecana diagnostyka rutynowa	Rozszerzona diagnostyka (zalecana wyłącznie na podstawie danych z wywiadu w celu identyfikacji czynników wywołujących lub różnicowania)
pokrzywka spontaniczna	ostra pokrzywka spontaniczna	żadna	żadna
	przewlekła pokrzywka spontaniczna	CRP (OB) unikanie czynników wywołujących (np. NLPZ)	u pacjentów z ciężkim przebiegiem i długotrwałą chorobą: - diagnostyka zakażeń (<i>H. pylori</i> i inne) - przeciwciała czynnościowe aktywujące mastocyty - testy prowokacyjne (leki, pokarmy, testy fizyczne) - dieta bez substancji wywołujących degranulację mastocytów przez 3 tygodnie - test z surowicą autologiczną - biopsja skóry zmienionej
pokrzywka fizykalna	pokrzywka z zimna	test prowokacji zimnem i ustalenie temperatury progowej	CRP (OB), krioproteiny (głównie w celach rozpoznania różnicowego)
	opóźniona pokrzywka z ucisku	test ucisku (0,2–1,5 kg/cm ² przez 10 i 20 min)	żadna
	pokrzywka z gorąca	test prowokacji ciepłem i ustalenie temperatury progowej	żadna
	pokrzywka słoneczna	test z UV i światłem widzialnym o różnych długościach fal	wykluczenie innych dermatoz wywołanych przez światło
	dermografizm	wywołanie dermografizmu	CRP (OB), morfologia
inne typy pokrzywek	pokrzywka wodna	test z mokrymi okładami o temp. ciała (przez 20 min)	żadna
	pokrzywka cholinergiczna	prowokacja wysiłkiem i gorącą kąpielą	żadna
	pokrzywka kontaktowa	testy <i>prick up prick</i> lub testy płatkowe zgodnie z wywiadem	żadna

skuteczność u wybranego pacjenta. O ile stosunkowo łatwo jest ustalić i ocenić przeciętną dawkę leku przeciwhistaminowego skuteczną w leczeniu objawów alergicznego nieżyty nosa, o tyle dużo trudniej jest ustalić dawkę skuteczną u pacjenta z pokrzywką przewlekłą. Stąd też pojawia się zasadnicza różnica pomiędzy dużą precyzją dawki leku w odniesieniu do jego skuteczności w leczeniu ANN, a często ograniczoną skutecznością w leczeniu pokrzywki, w szczególności przewlekłej [1, 2].

Leczenie pokrzywki przewlekłej standardową, zarejestrowaną dawką leków przeciwhistaminowych jest nieskuteczne nawet u 6–56% pacjentów [1, 2]. Stanowiska Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz EAACI zalecają zwiększanie dawek leków przeciwhistaminowych, do dawki czterokrotnie przekraczającej dawkę zarejestrowaną. Początkowo standardy te były oparte na danych pochodzących z zaledwie kilku badań klinicznych. Lekiem, który najwcześniej miał dobre badania kliniczne wykazujące bezpieczeństwo i skuteczność dawek większych niż dawka zarejestrowana, była feksofenadyna. Wprowadzenie w życie powyższych zaleceń zwiększyło znacząco liczbę badań. Dziś dane klinicznych wspierające to postępowanie dotyczą także

bilastyny, loratadyny, desloratadyny, rupatadyny. Dobre dane dotyczące skuteczności wyższych dawek ma także lewocetyryzyna, która jednak w wysokich dawkach może powodować u części pacjentów bóle głowy lub senność.

Zwiększenie dawki leku przeciwhistaminowego powoduje:

- wzrost stężenia leku w przestrzeni pozakomórkowej skóry właściwej,
- zwiększenie wysycenia receptorów H₁, potencjalnie zwiększające skuteczność terapii,
- zmniejszenie liczby receptorów niezablokowanych przez lek.

U pacjentów, którzy mają zaburzony (np. genetycznie lub w związku ze stosowaniem innych leków) metabolizm leków przeciwhistaminowych, zwiększenie dawki pozwala na utrzymanie wysokiego stężenia leków we krwi i tkankach.

O ile zwiększenie dawki leku przeciwhistaminowego prawie zawsze jest skuteczne terapeutycznie, o tyle należy pamiętać, że zwiększenie dawki tych leków może także spowodować wzrost liczby nawet potencjalnych lub rzadko występujących działań niepożądanych [3–12]. Dlatego też,

jeśli chcemy zgodnie ze standardami stosować większe dawki leków przeciwhistaminowych, warto pamiętać o tym, aby spośród wielu z nich wybrać taki preparat, który charakteryzuje się wysokim bezpieczeństwem stosowania i ma badania dotyczące bezpieczeństwa wysokich dawek. Zwykle są to leki, które w typowych, zarejestrowanych dawkach nie dają żadnych działań niepożądanych. Wybór leku przeciwhistaminowego w leczeniu przewlekłej pokrzywki jest zatem bardzo ważny.

Kryteria wyboru leku przeciwhistaminowego, kiedy planujemy zwiększanie dawek:

- skuteczność
- bezpieczeństwo
- dane kliniczne dotyczące stosowania w dawce przekraczającej 1 tabl./d (dawkę zarejestrowaną)
- potencjalne interakcje, także w wysokich dawkach
- parametry farmakoekonomiczne (cena, liczba tabletek w opakowaniu)

Dane kliniczne dotyczące zwiększania dawek leków przeciwhistaminowych:

Dane dotyczące stosowania leków przeciwhistaminowych w wyższych niż zarejestrowane dawkach są niestety ciągle ograniczone. Czasem pochodzą z krótkich badań klinicznych, niekiedy z opisów przypadków, czasem z doświadczeń *in vitro*, *ex-vivo* lub na modelach indukowanych bądź pokazuujących skuteczność wysokich dawek leków przeciwhistaminowych. Niemniej jednak, te dane modelowe nie mają większego znaczenia w praktyce lekarskiej. Poniżej przedstawiono podstawowe dane pochodzące z badań klinicznych.

Cetyryzyna

Najdłużej obecny na rynku lek przeciwhistaminowy II generacji ma niewiele danych klinicznych dotyczących stosowania w dawkach wyższych niż zarejestrowane. Anegdotyczne dane dotyczące cetyryzyny pochodzące ze studium serii przypadków wskazują, że zwiększenie dawki leku do 30 mg/d nie zwiększa istotnie jego skuteczności [13]. Podobnie, w jednym z badań, będących otwartą próbą kliniczną w początkowej fazie obserwowano brak różnicy pomiędzy wpływem dawek 10 i 20 mg na skalę objawów pokrzywki. Wraz z wydłużaniem się czasu obserwacji zauważono nawet spadek skuteczności leczenia u pacjentów otrzymujących wyższą dawkę cetyryzyny [14].

Feksofenadyna

Feksofenadyna została wprowadzona do terapii w 1996. Jest więc lekiem, który obok badań klinicznych ma liczne dane pochodzące z ekspozycji populacji generalnej, jakże innej niż pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych. Im dłuższa obecność leku na rynku, tym większa wiarygodność danych (zarówno tych pochodzących z badań klinicznych, jak i z postmarketingowej oceny bezpieczeństwa) dotyczących

jego stosowania. W badaniach klinicznych bierze udział dość wyselekcjonowana grupa pacjentów, zwykle nieprzyjmujących innych leków, niechorujących na inne choroby. Po wprowadzeniu leku na rynek mamy do czynienia z przyjmowaniem leku przez osoby starsze, często w wieku, w którym zwykle nie prowadzi się badań klinicznych, spotykamy się z możliwością interakcji praktycznie ze wszystkimi substancjami leczniczymi, itp., itd. Feksofenadyna do samego początku miała dość rygorystyczne badania bezpieczeństwa. Pratt i wsp. wykazali w długim, bo trwającym ponad 12 miesięcy badaniu klinicznym, że 240 mg feksofenadyny nie wpływa na morfologię zapisu EKG i skorygowany QT [15, 16]. Podobnie krótsza ekspozycja nawet na dawkę 800 mg feksofenadyny nie zmieniła QTc. Z danych postmarketingowych także wynika, że lek był doskonale tolerowany i ma wysokie bezpieczeństwo kardiologiczne. Również w dawkach przewlekłych stosowanie 690 mg feksofenadyny nawet dwa razy dziennie nie miało wpływu na morfologię zapisu EKG i długość QTc [15, 16]. Feksofenadyna jest lekiem, który nie przenika przez barierę krew-mózg, w związku z tym prawdopodobieństwo wystąpienia senności, zmian masy ciała czy zaburzeń reakcji jest bardzo małe. Takie też dane uzyskano z badań klinicznych. Feksofenadyna jest u człowieka metabolizowana w niewielkim stopniu, głównym metabolitem jest sam lek, wydalany z moczem. Feksofenadyna jest substratem dla typowych transporterów: P-gp i OATP. Jednoczesne podawanie feksofenadyny i erytromycyny lub ketokonazolu powodowało 2-3-krotne zwiększenie stężenia feksofenadyny w osoczu, któremu jednak nie towarzyszył wpływ na odstęp QTc i nie było to związane ze wzrostem działań niepożądanych w porównaniu z tymi lekami podawanymi w monoterapii [17-22].

W dwóch badaniach wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania feksofenadyny u pacjentów z przewlekłą pokrzywką w dawkach do 240 mg/d [17-22]. Badania wskazywały na liniową zależność skuteczności leku od dawki [22]. Lek ma wiele badań wskazujących na skuteczność w wielu typach pokrzywek przewlekłych, w tym m.in. w pokrzywce słonecznej i spontanicznej [23-26]. Feksofenadyna ma także bardzo wysokie bezpieczeństwo postmarketingowe. Interesującą ciekawostką mogą być doniesienia, które wskazują na fakt, że feksofenadyna wykazuje działanie hamujące biologiczną aktywność depresyjną alkoholu etylowego w OUN.

Rupatadyna

Rupatadyna jest prolekiem metabolizowanym do desloratadyny, który jest jej końcowym metabolitem aktywnym biologicznie, stąd skuteczność obu leków jest zbliżona. Lek powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Rupatadyna jest także inhibitorem receptora dla PAF.

Istnieją dwa badania wskazujące na istotny wzrost skuteczności leczenia pokrzywki przewlekłej po zwiększeniu dawki rupatadyny dwukrotnie (do 20 mg/dobę). Stosując tę dawkę, uzyskiwano zmniejszenie skali zmian pokrzywkowych przekraczającą 75% u prawie 50% pacjentów. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych u pacjentów stosujących 2 tabl. rupatadyny dziennie [27-29]. Warto podkreślić, że lek jest dobrze tolerowany [30, 31].

Lewocetyryzyna

Zwiększenie dawki lewocetyryzyny do 10 mg/d lub do dawki 20 mg/d powoduje ustąpienie zmian u ponad 75% pacjentów z przewlekłą pokrzywką, którzy skarżyli się na występowanie zmian pokrzywkowych podczas stosowania dawki 5 mg. Lewocetyryzyna była skuteczniejsza, jeśli chodzi o wpływ na jakość życia i zmniejszanie dyskomfortu wywołanego pokrzywką, niż desloratadyna [32]. Podczas podawania wysokich dawek lewocetyryzyny obserwowano wzrost epizodów senności i zwiększenie częstości epizodów bólu głowy [32].

Desloratadyna

Zwiększenie dawki desloratadyny do 10 mg/d lub do dawki 20 mg/d powoduje ustąpienie zmian u ponad 75% pacjentów z przewlekłą pokrzywką, którzy skarżyli się na występowanie zmian pokrzywkowych podczas stosowania dawki 5 mg [32]. Wysokie dawki desloratadyny były dobrze tolerowane. Nie obserwowano zwiększenia liczby incydentów senności w porównaniu z dawką zarejestrowaną. Wysokie (20 mg/d) dawki desloratadyny były skuteczniejsze niż dawki 5 mg u pacjentów z pokrzywką indukowaną zimnem. Desloratadyna ma bardzo wysokie powinowactwo do receptora H_1 , dzięki czemu ma wysoką skuteczność i niewiele działań niepożądanych. Lek ma wiele dobrych badań klinicznych również u dzieci. Stąd też niski wiek rejestracyjny – po 1. roku życia [33]. Warto podkreślić, że lek ma silne przeciwzapalne działanie pozareceptorowe. Hamuje uwalnianie prostaglandyny D2, tryptazy, LTC4, IL-3, -6, -8, RANTES, TNF, GM-CSF. Zmniejsza również ekspresję cząsteczki adhezyjnej ICAM-1. Stąd też duża skuteczność w pokrzywce przewlekłej, a także w alergicznym nieżycie nosa [34].

Bilastyna

W ostatnim czasie ukazały się dane wskazujące na dużą skuteczność wysokich dawek bilastyny w leczeniu pokrzywki kontaktowej z zimna. Dawka 20 mg bilastyny była wysoce skuteczna w znoszeniu objawów pokrzywki indukowanej przez zimno. Zwiększenie dawki bilastyny do 4 tabletek na dobę powodowało skuteczność leku u 95% pacjentów [35]. Skuteczność bilastyny w wysokich dawkach była istotnie większa niż w standardowej, zarejestrowanej dawce. Wysoka dawka bilastyny powodowała całkowite ustąpienie objawów pokrzywki u ponad 60% pacjentów. Wysokie dawki bilastyny nie powodowały częstszego występowania działań niepożądanych, w szczególności nie powodowały senności. Lek powinien być przyjmowany na czczo, ponieważ spożywanie go razem z posiłkiem zmniejsza wchłanianie o 30%.

Zwiększać dawkę czy zmieniać lek?

Standardy milczą w tej sprawie. Dlatego też wydaje się, że dobra decyzja dotycząca wyboru leku skutecznego, bezpiecznego i dostępnego dla pacjenta, a w razie jego nieskuteczności

zwiększanie dawek, jest taka ważna. Jest rzeczą oczywistą, że w razie nieskuteczności terapii eskalacyjnej lekarz i tak zmieni lek na inny. I także w tym momencie trzeba wziąć pod uwagę bezpieczeństwo terapii.

Leczenie miejscowe

Międzynarodowe standardy terapii pokrzywek w większości zalecają leczenie ogólne. Niemniej jednak w praktyce klinicznej lekarze, (przede wszystkim dermatolodzy) chętnie stosują także dodatkową terapię miejscową. Zwykle są to pasty i kremy zawierające mentol i anestetykę, mające działanie przeciwświądowe. Ciekawą opcją jest krótkotrwale stosowanie na miejsca, w których występują bąble, glikokortykosteroidów w preparatach miejscowych. Z doświadczenia klinicznego wiemy, że takie postępowanie dodane do terapii lekiem przeciwhistaminowym może być skuteczne i zwiększa przestrzeganie zaleceń terapeutycznych zarówno miejscowych, jak i ogólnych. Jeśli decydujemy się na zastosowanie takiej terapii, powinna ona być jak najkrótsza i wykorzystywać bezpieczne i nowoczesne glikokortykosteroidy, np. mometazon.

Podsumowanie

Dostępne piśmiennictwo dostarcza dość dużej ilości informacji na temat możliwości stosowania i skuteczności wyższych niż zarejestrowane dawek leków przeciwhistaminowych. Wybór leku przeciwhistaminowego nie jest łatwy. Powinniśmy wybierać leki bezpieczne, skuteczne i dostępne dla pacjentów.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Zuberbier T. Chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12(4):267–272.
- [2] Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(1):9–18.
- [3] 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(5):779-793.
- [4] Conen S, Theunissen EL, Van Oers AC, Valiente R, Ramaekers JG. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2011;25(11):1517-1523.
 - [5] Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, Andersen MP, Toft E, Tyl B. 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(5):339-351.
 - [6] Jauregui I, Garcia-Lirio E, Soriano AM, Gamboa PM, Antepara I. An overview of the novel H1-antihistamine bilastine in allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8(1):33-41.
 - [7] Kavosh ER, Khan DA. Second-generation H1-antihistamines in chronic urticaria: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(6):361-376.
 - [8] Lucero ML, Gonzalo A, Ganza A, Leal N, Soengas I, Ioja E, et al. Interactions of bilastine, a new oral H(1) antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol* 2012;35(Suppl 1):8-17.
 - [9] Montoro J, Mullol J, Davila I, Ferrer M, Sastre J, Bartra J, et al. Bilastine and the central nervous system. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(Suppl. 3):9-15.
 - [10] Sadaba B, Gomez-Guiu A, Azanza JR, Ortega I, Valiente R. Oral availability of bilastine. *Clin Drug Investig* 2013;33(5):375-381.
 - [11] Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R. 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(1):121-130.
 - [12] Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(14):1999-2005.
 - [13] Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol* 2007;157(4):803-804.
 - [14] 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(1):34-38.
 - [15] Pratt C, Brown AM, Rampe D, Mason J, Russell T, Reynolds R, et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy* 1999;29(Suppl. 3):212-216.
 - [16] Pratt CM, Mason J, Russell T, Reynolds R, Ahlbrandt R. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Am J Cardiol* 1999;83(10):1451-1454.
 - [17] Spector SL, Shikier R, Harding G, Meeves S, Leahy MJ. The effect of fexofenadine hydrochloride on productivity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Cutis* 2007;79(2):157-162.
 - [18] Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, Liao Y, Varghese ST, Georges G. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(6):662-669.
 - [19] Vena GA, Cassano N, Filieri M, Filotico R, D'Argento V, Coviello C. Fexofenadine in chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunohistochemical evaluation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002;15(3):217-224.
 - [20] Kawashima M, Harada S, Tango T. Review of fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2002;41(10):701-706.
 - [21] Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(5):517-522.
 - [22] Finn Jr AF, Kaplan AP, Fretwell R, Qu R, Long J. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(5):1071-1078.
 - [23] Tanizaki H, Nakahigashi K, Miyachi Y, Kabashima K. Comparison of the efficacy of fexofenadine 120 and 240 mg/day on chronic idiopathic urticaria and histamine-induced skin responses in Japanese populations. *J Dermatolog Treat* 2013;24(6):477-480.
 - [24] Lee SW, Byun JY, Choi YW, Myung KB, Choi HY. Fexofenadine-induced urticaria. *Ann Dermatol* 2011;23(Suppl 3):S329-S332.
 - [25] Godse KV, Nadkarni NJ, Jani G, Ghate S. Fexofenadine in higher doses in chronic spontaneous urticaria. *Indian Dermatol Online J* 2010;1(1):45-46.
 - [26] Dhar S, Basu D, Mistri G, Hazra PK, Malakar S, Dutta AK. Evaluation of the efficacy and safety of fexofenadine in the management of chronic idiopathic urticaria: a prospective study with 512 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002;68(2):73-76.
 - [27] Church MK. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *Br J Dermatol* 2010;163(6):1330-1332.
 - [28] Solans A, Izquierdo I, Donado E, Antonijoan R, Pena J, Nadal T, et al. Pharmacokinetic and safety profile of rupatadine when coadministered with azithromycin at steady-state levels: a randomized, open-label, two-way, crossover, Phase I study. *Clin Ther* 2008;30(9):1639-1650.
 - [29] Gimenez-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(9):1088-1091.
 - [30] Izquierdo I, Merlos M, Garcia-Rafanell J. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs Today (Barc)* 2003;39(6):451-468.
 - [31] Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 2007;62(5):539-546.
 - [32] Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(3):676-682.
 - [33] Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. *Curr Med Res Opin* 2004;20(12):1959-1965.
 - [34] Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy* 2001;56(Suppl 65):7-13.
 - [35] Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013;68(7):921-928.