

Lek. med. Anna Lewandowska-Polak, prof. dr hab. med. Marek L. Kowalski
Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Leki antyhistaminowe w chorobach alergicznych

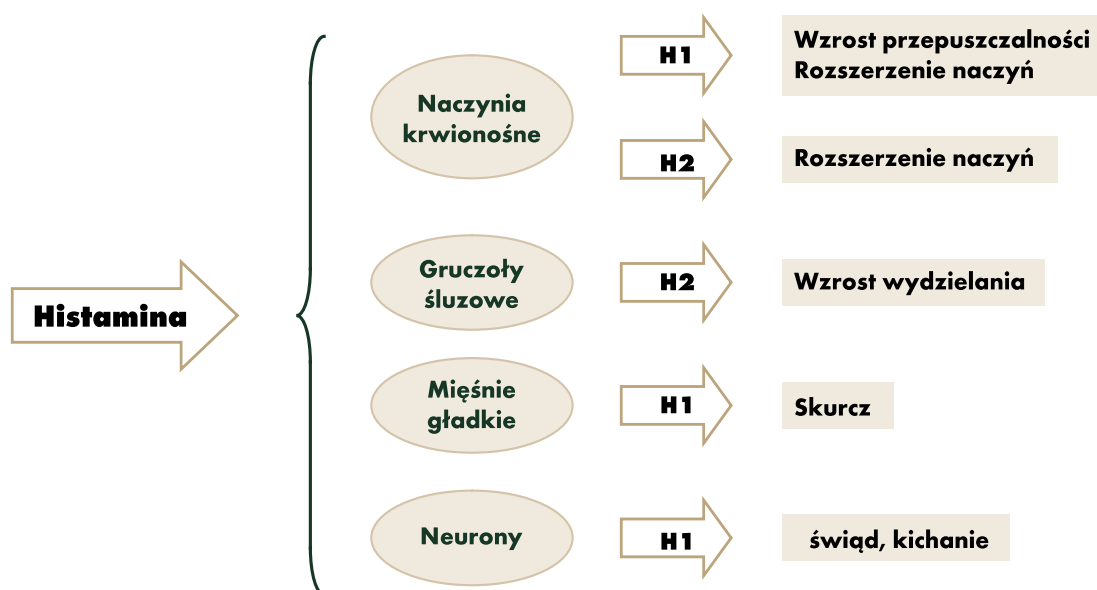
Pierwsze związki o działaniu antyhistaminowym zsyntetyzowano w latach 30., już wówczas wykazując ich skuteczność w zapobieganiu indukowanej alergenem anafilaksji [1]. Substancje te charakteryzowały się wysoką toksycznością, a ich działanie antyhistaminowe było słabe, nie znalazły więc zastosowania w leczeniu chorób alergicznych. Do lat 80. wykorzystanie leków antyhistaminowych w terapii było ograniczone licznymi działaniami niepożądanymi, przede wszystkim wpływem na ośrodkowy układ nerwowy i efektem antycholinergicznym, które cechowały pierwszą generację leków antyhistaminowych. Momentem przełomowym w terapii było wprowadzenie drugiej, a następnie trzeciej generacji leków antyhistaminowych, pozbawionych działań niepożądanych cechujących leki pierwszej generacji, a ponadto wykazujących działanie przeciwzapalne i immunomodulujące.

Rola histaminy i jej receptora w reakcjach alergicznych

Histamina jest aminą biogenną, która powstaje w wyniku dekarboksylacji histydyny i jest magazynowana w komórkach

tucznych i bazofilach. Komórki tuczne występują w tkance łącznej, przede wszystkim w okolicy naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz nerwów. Po degranulacji komórek tucznych histamina przenika do naczyń krwionośnych, poziom histaminy we krwi rośnie między 2,5 a 5 minutami i wraca do poziomu wyjściowego po 15-30 minutach [2]. Współczesne badania pokazują szerokie spektrum działania histaminy za pośrednictwem zidentyfikowanych czterech rodzajów receptorów: H1, H2, H3 i H4 zlokalizowanych w różnych tkankach i narządach. Centralną rolę w alergicznej reakcji natychmiastowej odgrywa aktywacja receptora H1, której wynikiem jest rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwiększenie ich przepuszczalności, oraz skurcz mięśni gładkich oskrzeli, a także pobudzenie zakończeń nerwów czuciowych [2,3]. Receptory H3 modulują syntezę histaminy i jej uwalnianie w OUN i mogą obniżyć jej uwalnianie z komórek tucznych i hamować uwalnianie prozapalnych tachykinin z włókien C, bez osłonki mielinowej w drogach oddechowych. Efekty pobudzenia receptora H4 wymagają dalszych badań. Objawy wywołane pobudzeniem receptorów H1 i H2 przedstawiono na ryc. 1.

Rycina 1
Udział histaminy i jej receptorów w wywoływaniu objawów alergii



Antagoniści receptora histaminowego H1

Definicja, podział i podstawowa charakterystyka leków antyhistaminowych

Leki antyhistaminowe są to związki, których działanie polega na blokowaniu receptorów histaminowych H1 (działanie przeciwhistaminowe). We współczesnej terapii chorób alergicznych podstawową rolę odgrywają antagoniści receptora H1 drugiej oraz trzeciej generacji, które w odróżnieniu od leków pierwszej generacji nie wykazują powinowactwa do receptorów muskarynowych, serotoninoergicznych, α -adrenergicznych ani dopaminergicznych oraz nie przenikają bariery krew-mózg (lub przenikają w znikomym stopniu). Selektowność oraz brak wpływu na ośrodkowy układ nerwowy pozbawia je efektu sedatywnego oraz antycholinergicznego, które były opisywane w odniesieniu do leków pierwszej generacji. Ponadto współcześnie stosowane leki antyhistaminowe oprócz antagonizmu w stosunku do receptorów histaminowych H1 wpływają również na aktywację komórek zapalnych wykazując działanie przeciwzapalne i przeciwalergiczne niezwiązane z blokowaniem receptorów H1. O podstawowej roli nowych leków antyhistaminowych w terapii chorób alergicznych zadecydowało ich wybiórcze działanie na

receptory H1 i brak powinowactwa do innych receptorów, jak również ich działanie przeciwzapalne. Leki drugiej generacji stosowane są w terapii od ponad dwudziestu lat, a ich działania są dobrze udokumentowane. Najnowszą grupę leków przeciwhistaminowych stanowią leki określane jako trzecia generacja, do której należą metabolity lub izomery leków zaliczanych do drugiej generacji: desloratadyna – produkt metabolizmu loratadyny, feksofenadyna – terfenadyny i lewocetyryzyna – izomer cetyryzyny. Badania pokazały, że nie wykazują one działania proarytmicznego [4], a ich zastosowanie w terapii może przynieść dodatkowe korzyści, na przykład w postaci redukcji blokady nosa u osób z nieżytem nosa [5].

Farmakokinetyka

Nowoczesne leki antyhistaminowe charakteryzują się szybkim początkiem działania (początek działania 20 minut-2 godziny) i długim czasem działania – do 24 godzin. Leki antyhistaminowe o działaniu miejscowym zaczynają działać jeszcze szybciej (krótszy czas niż 15 minut), ale muszą być podawane dwa razy dziennie. Niektóre pokarmy oraz przyjmowanie wraz z sokiem grejpfrutowym lub pomarańczowym może zmniejszać wchłanianie leków antyhistaminowych np. feksofenadyny [4].

Tabela I
Podział i porównanie niektórych właściwości leków antyhistaminowych

	I GENERACJA	II GENERACJA	III GENERACJA
pochodne: etanolaminy etylenodiaminy alkylaminy piperazyny piperydyny	difenhydramina klemastyna tripelenamina triprolidyna hydroksyzyna cyproheptadyna	cetyryzyna loratadyna terfenadyna astemizol mizolastyna lewokabastyna emedastyna	lewocetyryzyna desloratadyna feksofenadyna
fenotiazyny			
powinowactwo do receptorów muskarynowych, serotoninoergicznych, α -adrenergicznych, dopaminergicznych	+	-	-
działanie hamujące na OUN, powodujące sedację	+	-	-
działanie proarytmiczne na serce	-	Wpływ na kanały potasowe (klinicznie wydłużenie QT): terfenadyna, astemizol, ebastyna	-
T1/2	T1/2 krótkie	T1/2 długie	T1/2 długie
metabolizm w wątrobie	+	+	+
działanie przeciwzapalne i immunomodulujące, nie związane z blokowaniem receptorów H1	-	+	+

Działania niepożądane i bezpieczeństwo stosowania

Leki pierwszej generacji wykazywały powinowactwo wobec receptorów muskarynowych, serotoninoergicznych, α -adrenergicznych i dopaminergicznych, które powodowało działania niepożądane, takie jak: suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia (leki pierwszej generacji były przeciwwskazane w jaskrze), trudności w oddawaniu moczu (przeciwwskazane w przeroście gruczołu krokowego) [6]. Wykazywały również działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy: mogły powodować senność, otępienie, zaburzenia koordynacji ruchowej. Leki drugiej generacji nie wykazują wcale lub jedynie niewielkie działanie sedatywne [4]. Najpoważniejsze działanie niepożądane – proarytmiczne, niektórych leków drugiej generacji (terfenadyna, astemizol, z 1 gen difenhydramina w wysokich dawkach) związane jest blokowaniem kanałów potasowych [6,7]. Jednak większość nowych leków antyhistaminowych nie wykazuje tego działania, co pozwala twierdzić, że nowoczesne leki antyhistaminowe są lekami bezpiecznymi i mogą być stosowane u większości pacjentów z chorobami alergicznymi. Podział i podstawową charakterystykę leków antyhistaminowych zestawiono w tabeli I.

Działanie przeciwalergiczne leków antyhistaminowych – mechanizmy

Nowoczesne leki antyhistaminowe wpływają nie tylko na objawy chorób alergicznych, wywołane przez histaminę, ale wykazują działanie pozareceptorowe: przeciwzapalne i immunomodulujące. Oprócz antagonizmu w zakresie receptora histaminowego mogą one powodować hamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i bazofilów (leukotrienów, histaminy, tryptazy, cytokin) oraz zmniejszać napływ komórek zapalnych, szczególnie eozynofiliów do miejsca reakcji zapalnej. Działanie leków antyhistaminowych określane jako stabilizujące komórki zapalne wykazano w licznych badaniach *in vitro* oraz badaniach z wykorzystaniem prowokacji alergenowej. W badaniach *in vitro* wykazano na przykład, że loratadyna hamuje uwalnianie histaminy i TNF- α z komórek tucznych [8], a jej metabolit - desloratadyna hamuje uwalnianie IL-4, IL-13, histaminy i LTC4 z bazofilów [9]. Pokazano również, że azelastyna hamuje uwalnianie histaminy i tryptazy oraz IL-6, TNF- α i IL-8 z komórek tucznych [10,11], a mizolastyna hamuje uwalnianie z uzyskiwanych w wyniku dysocjacji enzymatycznej komórek polipów nosa LTB4 i TNF- α oraz LTC4/D4 i GM-CSF [12]. Natomiast cetyryzyna i ketotifen hamowały chemotaksję i aktywację eozynofiliów [13,14], a cetyryzyna i loratadyna obniżały ekspresję ICAM-1 na komórkach spojówek i w wydzielinie z nosa po prowokacji alergenowej [15] oraz po ekspozycji na alergen [16,17]. Działanie pozareceptorowe leków antyhistaminowych zestawiono w tabeli II.

Leki przeciwhistaminowe w alergicznym nieżyciu nosa i spojówek

Alergiczny nieżyt nosa charakteryzuje się zapaleniem błony śluzowej z nagromadzeniem komórek tucznych, bazofilów i eozynofiliów oraz z aktywacją komórek endotelium i nabłonka, aktywacją komórek prezentujących antygen i limfocytów T. Objawy kliniczne, takie jak surowicza lub śluzowa wydzielina z nosa, kichanie, świąd nosa, zmniejszenie drożności nosa są

Tabela II
Wybrane działania pozareceptorowe leków antyhistaminowych

WPŁYW NA UWALNIANIE MEDIATORÓW	
Cetyryzyna	zmniejsza poziom tryptazy w wydzielinie z nosa
Loratadyna Terfenadyna	redukuje uwalnianie histaminy, PGD2, i kinin po prowokacji alergenowej
Feksofenadyna	zmniejsza poziom histaminy i tryptazy w wydzielinie z nosa po prowokacji alergenowej
Ketotifen	hamował uwalnianie histaminy i tryptazy z komórek tucznych ze spojówki
Rupatadyna Loratadyna	hamowały uwalnianie histaminy i TNF- α z komórek tucznych linii HMC-1
Desloratadyna	hamowała uwalnianie IL-4, IL-13 oraz histaminy i LTC4 z bazofilów
Azelastyna	hamowała uwalnianie histaminy i tryptazy z komórek tucznych hamowała uwalnianie IL-6, TNF- α i IL-8 z komórek tucznych pochodzących z krwi pępowinowej
Azelastyna Loratadyna Cetyryzyna	obniżały uwalnianie TNF- α oraz IL-8, IL-6, IL-3
Mizolastyna	hamowała uwalnianie z uzyskiwanych w wyniku dysocjacji enzymatycznej komórek polipów nosa LTB4 i TNF- α oraz LTC4/D4 i GM-CSF
Ebastyna	hamuje wytwarzanie cytokin limfocytów TH2: IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α , a ponadto migrację limfocytów
WPŁYW NA MIGRACJĘ EOZYNOFILÓW	
Cetyryzyna	hamuje chemotaksję eozynofiliów
Ketotifen	hamuje chemotaksję eozynofiliów i aktywację
WPŁYW NA EKSPRESJĘ CZĄSTEK ADHEZYJNYCH ICAM-1	
Terfenadyna Cetyryzyna Loratadyna	obniżają ekspresję ICAM-1 na komórkach spojówek i w wydzielinie z nosa po prowokacji alergenowej oraz po ekspozycji na alergen
Cetyryzyna	hamuje proliferację fibroblastów i zmniejsza indukowaną IFN gamma zwiększoną ekspresję CD54 na fibroblastach

wynikiem i narastają wskutek uwalniania mediatorów z komórek efektorowych: tucznych, bazofilów i eozynofilów. Według zaleceń ARIA [4] antagoniści receptora H1 są pierwszą linią leczenia sezonowego alergicznego nieżyty nosa oraz wstępniego leczenia łagodnego/umiarkowanego całorocznego nieżyty nosa bez dominującej blokady nosa. Kolejne badania potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków antyhistaminowych w leczeniu alergicznego nieżyty nosa [18,19]. W odniesieniu do niektórych, najnowszych leków antyhistaminowych to jest desloratadyny, lewocetyryzyny i feksofenadyny wykazano również zmniejszenie objawów blokady nosa [5,20]. Zestawienie badań potwierdzających skuteczność leków antyhistaminowych w zwalczaniu objawów alergicznego nieżyty nosa przedstawia tabela III.

Tabela III
Zestawienie wybranych badań potwierdzających skuteczność leków antyhistaminowych w leczeniu alergicznego nieżyty nosa

Antagoniści receptora H1 w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa	
Lewocetyryzyna	w dawce 5 mg 1 x dziennie skuteczne i bezpieczna w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa [18]
Feksofenadyna	skutecznie redukowała objawy sezonowego alergicznego nieżyty nosa włącznie z blokadą nosa [5]
Desloratadyna	redukowała blokadę nosa u pacjentów z alergicznym sezonowym nieżytem nosa [5]
Antagoniści receptora H1 w leczeniu całorocznego alergicznego nieżyty nosa	
Desloratadyna	szybko i skutecznie redukowała objawy całorocznego alergicznego nieżyty nosa. [19]
Lewocetyryzyna	skuteczna w zwalczaniu objawów alergicznego nieżyty nosa w tym blokady [20]

Odrębne miejsce w leczeniu alergicznego nieżyty nosa oraz spojówek zajmują leki antyhistaminowe stosowane miejscowo na błonę śluzową. Są to **azelastyna i lewokabastyna**, które charakteryzują się szybkim początkiem działania. W badaniach z wykorzystaniem prowokacji alergenowej wykazano, że azelastyna hamuje wystąpienie reakcji natychmiastowej wywołanej ekspozycją na alergen [21]. Porównanie azelastyny i lewokabastyny pokazało skuteczność i bezpieczeństwo ich stosowania w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa [22,23] i większą skuteczność azelastyny [23,24]. Leki antyhistaminowe o działaniu miejscowym znalazły również zastosowanie w leczeniu alergicznego nieżyty spojówek. Ketotifen hamował łzawienie

i swędzenie oczu po prowokacji dospojówkowej stosowanej jako model alergicznego zapalenia spojówek [25]. Ketotifen wykazywał większą skuteczność od lewokabastyny w leczeniu alergicznego nieżyty spojówek [26]. Natomiast skuteczność azelastyny w alergicznym zapaleniu spojówek była porównywalna ze skutecznością lewokabastyną [24].

Leki przeciwhistaminowe w astmie oskrzelowej.

Zastosowanie leków antyhistaminowych w terapii astmy oskrzelowej wydaje się być uzasadnione wynikami badań potwierdzających korzystny wpływ tej grupy leków na jej objawy, a niekiedy również na parametry wentylacji oraz zapotrzebowanie na leki rozszerzające oskrzela. W latach 90. Bruttman i wsp. w trwającym dwa tygodnie badaniu u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i astmą sezonową stwierdzili zmniejszenie objawów astmy oraz poprawę parametrów wentylacji w grupie osób przyjmujących cetyryzynę w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo [27]. Redukcję objawów astmy, stwierdzili również Grant i wsp., którzy w wieloosrodkowym badaniu wykazali, że w grupie pacjentów przyjmujących cetyryzynę objawy astmy takie jak na przykład świszczący oddech i kaszel zmniejszyły się, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Badacze ci nie stwierdzili jednak różnicy w parametrach wentylacyjnych i obserwowali jedynie tendencję do zmniejszenia zużycia β -2 agonistów w grupie pacjentów przyjmujących cetyryzynę w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo. [28]. Prowadzone w ostatnich latach badania potwierdzają wcześniejsze obserwacje. W badaniach prowadzonych u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i astmą oskrzelową Aubier i wsp. wykazali ponadto, że cetyryzyna hamuje skurcz oskrzeli indukowany metacholiną po prowokacji alergenowej [29], a Baena-Cagnani i wsp. udowodnili, że desloratadyna wpływa na poprawę parametrów wentylacji oraz zmniejsza zapotrzebowanie na β -2 agonistów [30], co może sugerować korzystne działanie leków antyhistaminowych jako terapii uzupełniającej leczenie astmy, szczególnie u pacjentów chorych na astmę z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa.

Leki antyhistaminowe w alergicznych chorobach skóry

Leki przeciwhistaminowe pokrzywce, obrzęku naczyń i ruchowym oraz atopowym zapaleniu skóry.

Pokrzywka jest zespołem chorobowym o złożonym tle etiopatogenetycznym, jednak niezależnie od czynników wywołujących, mechanizm pojawienia się bąbli pokrzywkowych jest związany z działaniem histaminy uwolnionej z komórek tucznych, rozszerzeniem naczyń i zwiększeniem ich przepuszczalności. Leki przeciwhistaminowe cechuje skuteczność działania zarówno w leczeniu pokrzywki ostrej [31] i przewlekłej a także obrzęku naczyń i ruchowego [32,33,34]. Szczególnie cenne wydaje się wykazanie skuteczności leków antyhistaminowych w terapii przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, w której niemożliwe jest leczenie przyczynowe. Badania, w których wykazano skuteczność leków antyhistaminowych w leczeniu tej grupy pokrzywek przedstawia tabela IV.

Tabela IV
Badania potwierdzające skuteczność
niektórych leków antyhistaminowych
w leczeniu przewlekłej pokrzywki
idiopatycznej

Leczenie przewlekłej pokrzywki idiopatycznej

Feksofenadyna	skuteczna w leczeniu pokrzywki przewlekłej idiopatycznej. W porównaniu z placebo istotnie redukowała objawy pokrzywki: świąd, liczbę bąbli. Skuteczna była dawka: 2 x dz po 60 mg lub więcej [31]
Mizolastyna Loratadyna	skuteczne w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, ponadto mizolastyna wydaje się wywierać korzystny efekt na obrzęk naczynioruchowy i charakteryzuje się szybszym początkiem działania [29]
Desloratadyna	skuteczna i bezpieczna w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [30]
Cetyryzyna	skuteczna w leczeniu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [31]

Leki antyhistaminowe wykazują również korzystny efekt w terapii atopowego zapalenia skóry ze względu na udowodnione działanie przeciwsłoneczne i miejscowo znieczulające. Uporczywy świąd skóry występujący u chorych na AZS jest głównym objawem podmiotowym zgłaszanym przez pacjentów, a zmniejszenie świądu wiąże się ze zdecydowaną poprawą samopoczucia i jakości życia chorych [35]. Korzystne działanie leków antyhistaminowych istotnego elementu terapii obok leczenia glikokortykosteroidami oraz pielęgnacji skóry potwierdzono w badaniach klinicznych. Kawashima i wsp. na przykład, w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, wykazali skuteczność feksofenadyny jako leku istotnie zmniejszającego świąd w porównaniu z placebo, efekt działania feksofenadyny był widoczny już w pierwszym dniu terapii. Feksofenadyna w dawce 60 mg 2 x dziennie istotnie zmniejszała nasilenie świądu w porównaniu z placebo i zmniejszała nasilenie dolegliwości zarówno dziennych i nocnych [36]. Dodatkową korzyścią wynikającą z zastosowania leków antyhistaminowych u dzieci jest wykazane w badaniu Warnera [37] zmniejszenie ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry, uczulonych na alergeny powietrzno pochodne.

Leki antyhistaminowe wykazują wysoką skuteczność w terapii chorób alergicznych. Leki drugiej i trzeciej generacji obok działania objawowego, polegającego na blokowaniu łączenia się histaminy z jej receptorem mogą również wpływać na uwalnianie histaminy z komórek tucznych i modulować proces zapalny, dzięki działaniom pozareceptorowym, dając poprawę objawów narządowych oraz poprawę ogólnego samopoczucia i jakości życia chorych.

Piśmiennictwo

1. Staub A, Bovet D. Actions de la thymoethyl-diethylamine (929F) et des éthers phénoliques sur le choc anaphylactique du cobaye. *CR Soc Biol* 1937; 128: 818-825.
2. White MV, Slater JE, Kaliner MA. Histamine and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1165-1176.
3. Yang TQ, Takeuchi K, Hayashi S, Majima Y. Effect of histamine on the permeability of the nasal mucosa in vivo. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 401-405.
4. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bachert C, Canonica GW, Demoly P, Durham SR, Fokkens W, Lockey R, Meltzer EO, Mullol J, Naclerio RM, Price D, Simons FE, Vignola AM, Warner JO. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy* 2003; 58: 192-197.
5. Wilson AM, Haggart K, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of fexofenadine and desloratadine on subjective and objective measures of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1504-1509.
6. Passalacqua G, Bousquet J, Bachert C, Church MK, Bindslev-Jensen C, Nagy L, Szemere P, Davies RJ, Durham SR, Morak F, Kontou-Fili K, Van Cauwenberge P, Canonica GW. The clinical safety of H1 receptor antagonists. EAACI Position Paper. *Allergy* 1996; 51: 666-675.
7. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993; 269: 1532-1536.
8. Queralto M, Brazis P, Merlos M, de Mora F, Puigdemont A. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF-alpha release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-1. *Inflamm Res* 2000; 49: 355-360.
9. Schroeder JT, Schleimer RP, Lichtenstein LM, Kreutner W. Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1369-1377.
10. Lytinas M, Kempuraj D, Huang M, Kandere K, Boucher W, Letourneau R, Jeudy S, Fitzgerald K, Spear K, Athanasiou A, Theoharides TC. Azelastine's inhibition of histamine and tryptase release from human umbilical cord blood-derived cultured mast cells as well as rat skin mast cell-induced vascular permeability: comparison with olopatadine. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 45-51.
11. Kempuraj D, Huang M, Kandere-Grzybowska K, Basu S, Boucher W, Letourneau R, Athanasiou A, Theoharides TC. Azelastine inhibits secretion of IL-6, TNF-alpha and IL-8 as well as NF-kappaB activation and intracellular calcium ion levels in normal human mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132: 231-239.
12. Carayol N, Crampette L, Mainprice B, Ben-Soussan P, Verrecchia M, Bousquet J, Lebel B. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by mizolastine. *Allergy* 2002; 57: 1067-1070.
13. Taborda-Barrata L, Jacobson M, Walker S, Njuki F, Ying S, Radev P, Durham SR, Kay AB. Effect of cetirizine and prednisolone on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late cutaneous responses. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 68-78.
14. Woerly G, Loiseau S, Loyens M, Schoch C, Capron M. Inhibitory effects of ketotifen on eotaxin-dependent activation of eosinophils: consequences for allergic eye diseases. *Allergy* 2003; 58: 397-406.
15. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Passalacqua G, Rihoux JP, Bagnasco M, Canonica GW. Cetirizine reduces inflammatory cell

- recruitment and ICAM-1 (or CD 54) expression on conjunctival epithelium in both early- and late-phase reactions after allergen-specific challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 612-621.
16. Ciprandi G, Tosca M, Ricca V, Passalacqua G, Riccio AM, Bagnasco M, Canonica GW. Cetirizine treatment of rhinitis in children with pollen allergy: evidence of its antiallergic activity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1160-1166.
 17. Ciprandi G, Cartullo A, Cerqueti P, Tosca M, Fiorino N, Canonica GW. Loratadine reduces the expression of ICAM-1. *Allergy* 1998; 53: 545-546.
 18. Leynadier F, Mees K, Arendt C, Pinelli ME. Efficacy and safety of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001; 55: 305-312.
 19. Simons FE, Prenner BM, Finn A Jr. Desloratadine Study Group. Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 617-622.
 20. Potter PC. Study Group. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites. *Allergy* 2003; 58: 893-899.
 21. Saengpanich S, Assanasen P, deTineo M, Haney L, Naclerio RM, Baroody FM. Effects of intranasal azelastine on the response to nasal allergen challenge. *Laryngoscope* 2002; 112: 47-52.
 22. Duarte C, Baehre M, Gharakhanian S, Leynadier F. French Azelastine Study Group. Treatment of severe seasonal rhinoconjunctivitis by a combination of azelastine nasal spray and eye drops: a double-blind, double-placebo study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 34-40.
 23. Falser N, Wober W, Rahlfs VW, Baehre M. Comparative efficacy and safety of azelastine and levocabastine nasal sprays in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung* 2001; 51: 387-393.
 24. Canonica GW, Ciprandi G, Petzold U, Kolb C, Ellers-Lenz B, Hermann R. Topical azelastine in perennial allergic conjunctivitis. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 321-329.
 25. Greiner JV, Mundorf T, Dubiner H, Lonsdale J, Casey R, Parver L, Kapik BM, Shams NB, Abelson MB. Efficacy and safety of ketotifen fumarate 0.025% in the conjunctival antigen challenge model of ocular allergic conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 1097-105.
 26. Kidd M, McKenzie SH, Steven I, Cooper C, Lanz R. Australian Ketotifen Study Group. Efficacy and safety of ketotifen eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1206-1211.
 27. Bruttman G, Pedrali P, Arendt C, Rihoux JP. Protective effect of cetirizine in patients suffering from pollen asthma. *Ann Allergy* 1990; 64: 224-228.
 28. Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR, Glovsky MM, Grossman J, Kaiser H, Meltzer EO, Mitchell DO, Pearlman D, Selner J, et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 923-932.
 29. Aubier M, Neukirch C, Peiffer C, Melac M. Effect of cetirizine on bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001; 56: 35-42.
 30. Baena-Cagnani CE, Berger WE, DuBuske LM, Gurne SE, Stryczak P, Lorber R, Danzig M. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130: 307-313.
 31. Zuberbier T, Ifflandder J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996; 76: 295-297.
 32. Leynadier F, Duarte-Risselin C, Murrieta M. Comparative therapeutic effect and safety of mizolastine and loratadine in chronic idiopathic urticaria. URTILOR study group. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 205-1185.
 33. Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D. Desloratadine Urticaria Study Group. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 535-541.
 34. Handa S, Dogra S, Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 55-5722.
 35. Imaizumi A, Kawakami T, Murakami F, Soma Y, Mizoguchi M. Effective treatment of pruritus in atopic dermatitis using H1 antihistamines (second-generation antihistamines): changes in blood histamine and tryptase levels. *Dermatol Sci* 2003; 33: 23-29.
 36. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1212-1221.
 37. Warner JO, ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 929-937.