

# PRAKTYKA LEKARSKA



**Porównanie leków  
przeciwhistaminowych  
I i II generacji w praktyce  
pediatrycznej**

# PRAKTYKA LEKARSKA

Zeszyty specjalistyczne

nr 74 (11/2012)

## **Porównanie leków przeciwhistaminowych I i II generacji w praktyce pediatrycznej**

Warszawa 2012

## Praktyka Lekarska

Bezpłatny dodatek do miesięcznika „Praktyka Lekarska”

Publikacja ta jest przeznaczona tylko dla osób uprawnionych do wystawiania recept oraz osób prowadzących obrót produktami leczniczymi w rozumieniu przepisów Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (tekst jednolity Dz.U. nr 45 poz. 271, z 2008 r.).



Copyright by: Eurosystem

**Eurosystem** 02-034 Warszawa, ul. Wawelska 78, ap. 30

tel. (22) 822 20 16, faks: (22) 823 78 83

Reklama: Jagoda Walczak (dyrektor)

www.eurosys.pl

ISSN 1733-0203

Wydawnictwo dołożyło wszelkich starań, aby wszystkie nieścisłości zostały z tej publikacji wyeliminowane. Przypominamy, że decyzja lekarza o podaniu leku powinna być oparta na informacji pochodzącej z więcej niż jednego źródła. W przypadkach rozbieżności podstawowe znaczenie prawne ma zawsze ulotka producenta. W tych okolicznościach roszczenia prawne wobec firmy Eurosystem za pośrednie lub bezpośrednie szkody są wykluczone.

Redakcja zastrzega sobie prawo zmiany tytułów, adiustacji i nie odpowiada za treść zamieszczonych reklam, ogłoszeń i materiałów sponsorowanych.

*Miesięcznik „Praktyka Lekarska” jest skierowany do grona lekarzy rodzinnych, lekarzy specjalistów z zakresu wszystkich dziedzin medycyny, lekarzy prowadzących prywatną praktykę oraz do kadry zarządzającej służby zdrowia.*

*Magazyn zawiera informacje z zakresu nowych metod diagnostycznych i współczesnych technik leczenia w konkretnych jednostkach chorobowych. Znajdą tu Państwo notatki o najnowszych lekach, interesujące opinie specjalistów dotyczące bieżących zmian prawnych, nowości wyposażenia i aparatury medycznej, a także zapowiedzi konferencji, kongresów i szkoleń medycznych, zarówno krajowych, jak i zagranicznych.*

*Dodatkowo przygotowujemy „Zeszyty specjalistyczne” stanowiące uzupełnienie miesięcznika „Praktyka Lekarska”. Dzięki temu możemy jeszcze lepiej i w pełniejszy sposób dostarczać Państwu informacji na temat najnowszych technik leczenia i diagnostyki, nowości farmaceutycznych itp.*

*Jednocześnie zachęcamy do lektury miesięcznika „Praktyka Lekarska”.*

*Redakcja*

# Porównanie leków przeciwhistaminowych I i II generacji w praktyce pediatrycznej

*Dr n. med. Bogumił Kiss, NZOZ „Na Swobodnej” w Białymstoku, specjalista chorób dzieci, specjalista medycyny rodzinnej*

## STRESZCZENIE

Histamina, pomimo piętna ciążyącego na niej z powodu udziału w reakcji alergicznej i we wstrząsie anafilaktycznym, odgrywa pozytywną i znaczącą rolę w utrzymywaniu homeostazy organizmu. Terapia chorób alergicznych jest procesem niezwykle złożonym i polega na stosowaniu leków należących do kilku grup farmakologicznych, a jedną z nich są leki przeciwhistaminowe. Istotą ich działania jest związanie się substancji czynnej z receptorem komórkowym, a skuteczność zależy od wygrania konkurencji z histaminą o wspomniany receptor. Bowiem to właśnie receptory histaminowe stanowią chemiczny „zamek” dla wielu komórek, który histamina skutecznie otwiera swoim tajemnym póki co kluczem.

Najczęściej stosowane są leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H<sub>1</sub>, które likwidują typowe objawy alergii i powinny być stosowane przez cały okres występowania objawów. Wśród leków przeciwhistaminowych (H<sub>1</sub> blokerów) wyróżniono preparaty pierwszej (I) i drugiej (II) generacji. Leki przeciwhistaminowe I generacji, do których należy również prometazyna są nie wybiórczymi blokerami receptorów H<sub>1</sub>, bo hamując także receptory cholinergiczne, serotoninowe, dopaminergiczne oraz alfa-adrenergiczne mają wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i przewód pokarmowy. Leki te wywierają działanie uspokajające, nasenne i przeciwłękowe, co jest przydatne w leczeniu atopowego zapalenia skóry, zawrotów głowy, choroby lokomocyjnej, kaszlu czy przeziębienia.

**Słowa kluczowe:** histamina, receptory histaminowe, leki przeciwhistaminowe, prometazyna, mała selektywność

## SUMMARY

In spite of the terrible reputation which histamine has due to allergic reaction or anaphylactic shock it can cause it still plays an extremely significant role in keeping homeostasis of the body. Treatment of allergic diseases is an incredibly complex process which involves administration of drugs belonging to a few pharmacological groups and one of them are antihistamine medicines. They work because of connection of active substance with a cellular receptor. Its efficiency depends on winning the competition with histamine regarding mentioned receptor. For these are histamine receptors playing the role of a chemical „lock” for a lot of cells which is being unlocked by histamine with its mysterious key.

The most frequently used are antihistamine medicines blocking receptors H<sub>1</sub>. They reduce typical symptoms of allergy and should be administered through the whole period of the occurrence of symptoms. Among antihista-

mine medicines (H<sub>1</sub> blockers) there are the first and the second-generation preparations. The first-generation antihistamine medicines such as promethazine are non-selective blockers of H<sub>1</sub> receptors, because blocking cholinergic, serotonin, dopaminergic as well as alfa-adrenergic receptors they have influence on central nervous system and alimentary canal. These medicines can have soothing, sleeping, tranquil effect which is incredibly helpful in treatment of atopic dermatitis, dizziness, travel sickness, cough or common cold. However low selectivity, which has been mentioned earlier, is a direct cause of occurrence of side-effects.

**Key words:** histamine, histamine receptors, antihistamine medicines, promethazine, low selectivity

## Histamina

Histamina, pomimo piętna ciężącego nad nią z powodu udziału w reakcji alergicznej i we wstrząsie anafilaktycznym, odgrywa pozytywną i znaczącą rolę w utrzymywaniu homeostazy organizmu jako regulatora mikrokrążenia, stymulatora wydzielania kwaśnego soku żołądkowego i soków trawiennych, kontrolera osmo- i termoregulacji oraz tak istotnych reakcji seksualnych (1,2).

## Źródła histaminy

Jedną z ustrojowych wytwórni stale produkujących histaminę w małych ilościach są komórki tłuszczne (mastocyty), spełniające również rolę jej głównego magazynu (wraz z eozynofilami). Źródłem histaminy są także produkty spożywcze, a zwłaszcza ryby tuńczykowe, makrele, niektóre sery, warzywa (głównie kapusta), owoce, piwo, wino. Histamina stanowi około 10% suchej masy mastocytów, których sumaryczna ilość tworzy narząd większy niż cała wątroba (1,3).

## Działanie histaminy

Histamina należy do autakoidów uwalnianych i działających miejscowo, silnie kurczących mięśnie gładkie oskrzeli i tchawicy poprzez działanie na swoisty receptor metabotropowy typu H<sub>1</sub>. Nieznaczny efekt przeciwny wywiera rozszerzając oskrzela poprzez receptor typu H<sub>2</sub>, który uwidacznia się, ale dopiero po farmakologicznym zablokowaniu receptora H<sub>1</sub>. O wadze problemu najlepiej świadczą nagrody Nobla przyznane D. Bovetowi i J. W. Blackowi za wykrycie antagonistów receptorów H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub>. Pod wpływem rozległych urazów, reakcji alergicznej, działania niektórych lektyn czy polianionów dochodzi do masywnego uwalniania histaminy, czego konsekwencją jest zwykle zapasć. Histamina inicjuje rozwój zapalenia aler-

gicznego, wpływa też na wydzielanie innych mediatorów reakcji alergicznej, zwłaszcza niektórych cytokin (kontrolujących przebieg ważnych procesów zapalnych) (1,3).

## Receptory histaminowe

Terapia chorób alergicznych jest procesem niezwykle złożonym i polega na stosowaniu leków należących do kilku grup farmakologicznych, a jedną z nich są właśnie leki przeciwhistaminowe. Istotą ich działania jest związanie się substancji czynnej z receptorem komórkowym. Natomiast skuteczność działania takich leków zależy od wygrania konkurencji z histaminą o receptor. To właśnie receptory histaminowe stanowią chemiczny „zamek” dla wielu komórek, który histamina skutecznie otwiera swoim tajemnym póki co kluczem (2,3).

## Leki przeciwhistaminowe

Najczęściej stosowane są leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H<sub>1</sub>, które likwidują typowe objawy alergii i powinny być stosowane przez cały okres występowania tych symptomów. Leki te znajdują zastosowanie w chorobach alergicznych, np. w sezonowym i całorocznym nieżycie górnych dróg oddechowych (zwłaszcza w alergicznym nieżycie nosa), alergicznym zapaleniu spojówek, astmie siennej, atopowym zapaleniu skóry, pokrzywkach, obrzękach alergicznych, itp. Wśród leków przeciwhistaminowych (H<sub>1</sub> blokerów) wyróżniono preparaty pierwszej (I) i drugiej (II) generacji.

## Leki przeciwhistaminowe I generacji

Leki przeciwhistaminowe I generacji są niewybiórczymi blokerami receptorów H<sub>1</sub>, ale hamując także receptory cholinergiczne, serotoninowe, dopaminergiczne oraz alfa-adrenergiczne mają wpływ na ośrodek

kowy układ nerwowy i przewod pokarmowy. To właśnie dlatego mają działanie uspokajające, nasenne i przeciwłękowe co może być przydatne w leczeniu nie tylko atopowego zapalenia skóry (4).

Leki przeciwhistaminowe I generacji, np. pochodne fenotiazyny, etanoloaminy, etylenodwuaminy, alkilaminy, piperazyny czy piperydyny można stosować u dzieci zwłaszcza przed snem, bowiem wspomniani świad skóry w atopowym zapaleniu skóry nasila się zwykle nocą. Niestety są one mało selektywne i poza histaminowymi receptorami blokują również inne receptory co jest bezpośrednią przyczyną występowania działań niepożądanych (5,6).

### **Rodzaje klasycznych blokerów H<sub>1</sub>**

#### **(I generacji) (7,8):**

- prometazyna (Diphergan – chlorowoderek prometazyny), lek zaliczany do najstarszej grupy leków przeciwhistaminowych, jeden z pierwszych leków I generacji; (Pipolphen);
- cyproheptadyna (Peritol);
- dimetynden (Fenistil);
- hydroksyzyna (Hydroxizinum, Atarax);
- klemastyna (Clemastin);
- antazolina (Phenazolina).

### **Działanie leków przeciwhistaminowych I generacji**

Blokery H<sub>1</sub> I generacji takie jak: prometazyna, np. Diphergan, dimenhydrinat (Aviomarin), klemastyna (Clemastinum) czy hydroksyzyna (Hydroxizinum) poza działaniem cholinolitycznym blokują kanały wapniowe. To dlatego są zalecane u pacjentów z nudnościami i wymiotami w przypadkach choroby lokomocyjnej, a także innych kinezoj oraz w zaburzeniach funkcjonowania błędniaka. **Wprowadzie w profilaktyce choroby lokomocyjnej najczęściej podawany jest Aviomarin, ale u dzieci bardziej bezpieczny jest Diphergan w syropie** (9). Jako lek uspokajający i przeciwwymiotny bywa stosowany w premedykacji przed zabiegami inwazyjnymi oraz w okresie pooperacyjnym.

Diphergan dość łatwo i w znacznym stopniu przedostaje się do ośrodkowego układu nerwowego pokonując barierę krew-mózg, wywierając działanie uspokajające poprzez hamowanie N-metylotransferazy histaminowej, blokowanie receptorów histaminowych i receptorów odpowiedzialnych za wychwyty serotoniny, acetylocholino oraz pobudzanie receptorów adrenergicznych. Uwzględniając wspomniane działania cholinolityczne, które umożliwiają blokowanie re-

ceptorów muskarynowych oraz zmniejsza pobudzenie przedsionkowe (hamując tym samym działanie błędniakowe), Diphergan może być z powodzeniem stosowany także w objawowym leczeniu ostrej fazy zawrotów głowy. Wykazano, że pod względem skuteczności w wyciszeniu zawrotów głowy leki te plasują się tuż za neuroleptykami (10). Poza tym Diphergan wykazuje o wiele mniej działań niepożądanych niż dimenhydrinat. Warto zaznaczyć, że prometazyna, podobnie jak anksjolityki i neuroleptyki, działa jedynie objawowo (11).

Prometazyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, a jej działanie w takich okolicznościach rozpoczyna się na około 20 minut po doustnym i doodbytniczym podaniu, podobnie jak po domięśniowym wstrzyknięciu. Ten czas skraca się do 3–5 minut po iniekcji dożylniej. Steżenie leku utrzymuje się w okresie 4–6 godzin, a niekiedy nawet 12 godzin. Aż w 93% lek wiąże się z białkami osocza. Przenika przez łożysko i barierę krew-mózg. T<sub>1/2</sub> w fazie eliminacji wynosi 7–15 godz. Prometazyna jest metabolizowana w wątrobie. Głównymi metabolitami są sulfotlenki prometazyny i N-demetiloprometazyna. Wydalana jest z moczem, głównie w postaci nieczynnych metabolitów (12).

### **Wskazania do stosowania leków przeciwhistaminowych I generacji**

Leki przeciwhistaminowe I generacji znajdują zastosowanie w różnego rodzaju reakcjach alergicznych, w których mediatorem jest histamina, a więc w objawowym leczeniu stanów alergicznych górnych dróg oddechowych i skóry, reakcji anafilaktycznej, odczynów poprzetoczeniowych (13).

Do najważniejszych wskazań należy ostra reakcja alergiczna, a szczególnie pokrzywka z dużym świądem, alergiczne nieżyty nosa, katar sienny, zapalenia spojówek, zmiany skórne o małym nasileniu, dermatografizm. Powodem do ich stosowania są również odczyny polekowe oraz dolegliwości alergiczne ze strony układu oddechowego. Leki przeciwhistaminowe mogą być również podawane jako pomocnicze we wstrząsie anafilaktycznym i chorobie posurowiczej. Ograniczają wpływ czynników drażniących i prowokujących zaostrzenie zmian skórnych i wykazują skuteczność w miejscowej terapii przeciwzapalnej poprawiającej barierę ochronną skóry (5,6).

Prometazyna nie jest skuteczna w hamowaniu reakcji alergicznych, w których poza histaminą występują i inne mediatory, np. w astmie oskrzelowej czy cze-

ściowo w obręgu naczynioruchowym. Leki te polecane są także jako składowe preparatów złożonych w objawowym leczeniu przeziębienia i kaszlu (poprzez blokowanie receptorów muskarynowych w przypadkach nadmiernego wytwarzania wydzieliny w drogach oddechowych) (5, 6, 12). Są one zalecane u pacjentów z nudnościami i wymiotami profilaktyce choroby lokomocyjnej, a również innych kinetoz oraz zaburzeniach funkcjonowania błędnika. Mogą być z powodzeniem stosowane w objawowym leczeniu ostrej fazy zawrotów głowy (11). Skojarzenie właściwości klemastyny (leku przeciwhistaminowego I generacji) z działaniem ketotifenu (o właściwościach pozareceptorowych) jest wykorzystywane w zwalczaniu objawów nadwrażliwości pokarmowej (13). Celowość działania przeciwwymiotnego w ostrych biegunkach znajduje potwierdzenie w badaniach ankietowych i retrospektywnych. W badaniach ankietowych w grupie lekarzy (n = 593) – pediatrów i lekarzy placówek pomocy doraźnej – aż 60,9% ankietowanych przynajmniej raz w roku zaleciło lek przeciwwymiotny przynajmniej jednemu dziecku. Prometazynę co najmniej raz w roku zastosowało 65% wspomnianych ankietowanych lekarzy (14).

Analiza retrospektywna w dużej grupie, bo liczącej aż 20 222 pacjentów, w wieku od 1. m.ż. do 18. r.ż. (leczonych z powodu ostrej biegunki z wymiotami przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej) wykazała, że leki przeciwwymiotne stosowane były u 8.9% owych pacjentów, a wśród nich najczęściej stosowanym lekiem była prometazyna, którą otrzymywało 92% chorych (15).

## Antagoniści II generacji receptora histaminowego H<sub>1</sub> (7)

Jedną z głównych przyczyn wprowadzenia leków przeciwhistaminowych II (nowej) generacji było spostrzeżenie, że to właśnie one obciążone są niepożądanymi objawami o znacznie mniejszym nasileniu niż w przypadku leków I generacji. Objawy te dotyczyły suchości w ustach, zaburzeń gastrycznych, senności, a nieraz pobudzenia, bólów i zawrotów głowy, uczucia zmęczenia. Niekiedy leki II generacji były w ogóle pozbawione wspomnianych, niekorzystnych dla pacjenta działań. Owe pozytywne właściwości są skutkiem selektywności działania i utrudnionego przechodzenia do ośrodkowego układu nerwowego tych blokerów (4). Blokery przeciwhistaminowe II generacji charakteryzują się wysoką skutecznością i dobrą tolerancją, a przedłużony czas ich działania sprawia, że są

stosowane w jednej dawce na dobę. Warto też wiedzieć, że ketotyfen i oksatomid tworzą pośrednią grupę pomiędzy lekami przeciwhistaminowymi I i II generacji wykazując także działanie serotonergiczne i cholinergiczne. Ketotyfen wywiera też działanie przeciwanafilaktyczne w wyniku stabilizacji błony komórkowej mastocytów, co skutecznie hamuje uwalnianie mediatorów reakcji zapalnej (6).

## Rodzaje blokerów H<sub>1</sub> II generacji (4, 6):

- loratadina (Claritine, Flonidan, Rotadin, Aleric, Loratine, Nalergine, Rotadin, Lisino);
- dezloratadyna (metabolit loratadyny);
- cetyryzyna (Allertec, Amertil, Cetalergerin, Cirrus, Zyrtec, Letizen, Virlix);
- feksofenadyna (Telfast);
- azelastyna (Allergodil);
- lewokabastyna (Histimet);
- ketotifen (Ketotifen, Zaditen, Pozitan);
- mizolastyna (Mizollen).

Spośród badanych leków przeciwhistaminowych II generacji cetyryzyna znacząco częściej niż feksofenadyna i loratadyna wywołuje wydłużenie czasu reakcji prostej i subiektywne objawy senności (14).

## Blokery receptora H<sub>2</sub>

Wprowadzono również H<sub>2</sub> blokery, do których należą: cemetetydyna (Cimegast, Cimetadinum), famotydyna (Ulfamid, Famogast), ranitydyna (Ranigast) (7).

Wykazano, że doksepina (trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny) mocniej blokuje receptory histaminowe H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> niż klasyczne leki przeciwhistaminowe I generacji. Jednak działania niepożądane w postaci senności i suchości w jamie ustnej niekiedy eliminują zastosowanie tego leku (7).

## Blokery receptora H<sub>3</sub>

Już ponad 20 lat temu wykryto receptor histaminowy H<sub>3</sub>, zlokalizowany w ośrodkowym układzie nerwowym. Najprawdopodobniej antagoniści owego receptora H<sub>3</sub> mogą być użyteczni w walce z padaczką, narkolepsją i otyłością, a agoniści receptora H<sub>3</sub> – w terapii bezsenności, migreny i niepokoju. Receptory H<sub>3</sub> mogą hamować uwalnianie noradrenaliny i wydzielanie cytokin, w tym także nieraz potrzebnej TNF- $\alpha$  oraz substancji P (1). Wykazano uzasadnione zastosowanie loratydyny i desloratydyny w terapii schorzeń górnych dróg oddechowych wywołanych przez rinowirusy oraz w terapii poinfekcyjnego kaszlu i zapalenia ucha środkowego (22). Zasadniczym przeciwwskaza-

niem do stosowania leków przeciwhistaminowych są reakcje nadwrażliwości (23), ale nie tej pokarmowej (13) i okres karmienia piersią (24). Trzecia generacja leków przeciwhistaminowych wykazuje nie tylko dużą skuteczność działania, ale nie wpływa na ośrodkowy układ nerwowy, no i nie ma działania toksycznego na mięsień sercowy (25).

### Na co trzeba zwrócić szczególną uwagę, stosując leki I generacji

Przeciwwskazania do stosowania prometazyny to nadwrażliwość na jakikolwiek składnik preparatu, zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego, śpiączka lub stosowanie inhibitorów MAO równoległe lub w ciągu ostatnich 14 dni, schorzenia dolnych dróg oddechowych (np. astma oskrzelowa), niektóre choroby układu krążenia (np. ciężka postać choroby wieńcowej). Ograniczenia dotyczą też osób z upośledzoną funkcją wątroby, z jaskrą o wąskim kącie przesączania, uszkodzoną czynnością szpiku kostnego, wzrostem gruczołu krokowego czy wrzodem żołądka. Przeciwwskazania dotyczą również dzieci do 2. roku życia oraz dzieci i młodzieży z zespołem Reye'a.

Najczęstszym działaniem niepożądanym jest sedacja, która może mieć wpływ na zdolność koncentracji czy przyswajanie wiedzy.

Niekiedy znajduje ona zastosowanie w uspokajaniu pacjenta, pobudzonego w związku z dużym świądem w przebiegu atopowego zapalenia skóry. Działanie przeciwserotoninowe leków przeciwhistaminowych I generacji sprzyja wzmagananiu apetytu, co może powodować przyrost masy ciała (21). Działania deprymujące w postaci zaburzeń koordynacji ruchowej powodowane są przede wszystkim przez pochodne fenotiazyny i piperazyny, wykazujące synergizm z lekami psychotropowymi, sedatywnymi, nasennymi i alkoholem.

### Idealny lek przeciwhistaminowy

Jak na razie tylko w sferze marzeń jawi nam się „idealny” lek przeciwhistaminowy odznaczający się między innymi następującymi właściwościami (13, 26):

- silne i wybiórcze działanie przeciwhistaminowe z dodatkowym działaniem przeciwwzapalnym (przeciwalergicznym);

- szybki początek działania;
- duża rozpiętość między dawką leczniczą a toksyczną;
- krótki okres półtrwania, ale dawkowanie raz na dobę;
- brak kumulacji w ustroju, szybki zanik działania po odstawieniu;
- brak wpływu na układ nerwowy i działania przeciwocholinergicznego;
- krótkotrwałe tłumienie odczynów skórnych po odstawieniu;
- brak metabolizmu wątrobowego;
- brak działań ubocznych przy zaburzeniach metabolizacji lub eliminacji leku;
- brak wpływu na mięsień sercowy;
- brak istotnych interakcji z innymi lekami, alkoholem i pokarmami;
- brak tachyfilaksji przy długim stosowaniu.

### Podsumowanie

#### Właściwości leków przeciwhistaminowych I generacji do wykorzystania w praktyce pediatrycznej:

- blokowanie obwodowych receptorów H<sub>1</sub>: pokrzywka, atopowe zapalenie skóry;
- blokowanie ośrodkowych receptorów H<sub>1</sub>: sedacja w stanach przebiegających z niepokojem czy świądem;
- blokowanie receptorów muskarynowych: nadprodukcja wydzieliny w drogach oddechowych;
- działanie przeciwwymiotne: choroba lokomocyjna.

#### Właściwości leków przeciwhistaminowych II generacji do wykorzystania w praktyce pediatrycznej:

- hamowanie uwalniania mediatorów reakcji zapalnej: działanie przeciwanafilaktyczne;
- leczenie alergicznych chorób górnych dróg oddechowych i zapalenia spojówek;
- utrudnione przechodzenie do ośrodkowego układu nerwowego: rzadko dochodzi do senności.



## Piśmiennictwo

1. Fogel W.A., Maśliński C.: Endogenne związki biologicznie czynne, w: *Patofizjologia*, pod red. S. Maślińskiego i J. Dyżewskiego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2002, 6: 245–283.
2. Jutel M.: Mastocyty, w: *Choroby alergiczne i astma*, pod red. J. Małolepszego. VOLUMED, Wrocław, 1996: 45–56.
3. Trzebski A.: Fizjologia oddychania, w: *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*, pod red. W.Z. Traczyka i A. Trzebskiego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2004, 20: 629–716.
4. Kurowski M., Kowalski M.L.: Farmakogenetyka astmy. Leki przeciwhistaminowe, w: *Alergia, choroby alergiczne, astma*, pod red. A.M. Fala. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków, 2011, t. II: 54–58.
5. Kuna P.: Postępowanie lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. *Terapia*, Nr. 3. z. 2 (135), 2003.
6. Kurzawa R., Wanat-Krzak M., Wilderska-Kurzawa A.: *Atopowe zapalenie skóry*. Wydawnictwo Help – Med., Kraków, 2009: 76–80.
7. Gliński W.: Alergiczne choroby skóry, w: *Choroby wewnętrzne*, pod red. A. Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2006, II t.: 1841–1856.
8. Szybeyko – Machaj G., Machaj Z.: *Atopowe zapalenie skóry*, w: *Podstawy alergologii*, pod red. Wojciecha Mędrala. Górnicki Wydawnictwo Medyczne Wrocław 2006: 267.
9. Timmerman H.: Pharmacotherapy of vertigo. Any news to be expected? *Acta Otolaryngol.* 1994, 513 (suppl): 28–32.
10. Sienkiewicz-Jarosz H.: Farmakoterapia zawrotów głowy. *Terapia*. 2004, 146, 1: 38–41: 117.
11. Tarchalska-Kryńska B.: Leki stosowane w terapii zawrotów głowy, w: *Zawroty głowy*, pod red. A. Pruskiego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2002: 100 – 117.
12. Podlewski J., Chwalibogowska – Podlewska A.: *Leki współczesnej terapii*. Redakcja naukowa A. Członkowski. Medical Tribune Polska, Warszawa, 2010, tom II: 710–711.
13. Bobrus-Chociej A., Kaczmarski M.: Leczenie farmakologiczne nadwrażliwości pokarmowej u dzieci i młodzieży – zastosowanie leków przeciwhistaminowych. *TERAPIA*, 2006, 185, 10: 23–26.
14. Kwon K., Rudkin S., Langdorf M.: Antiemetic use in pediatric gastroenteritis: a national survey of emergency physician, pediatricians, and pediatric emergency physicians. *Clin Pediatr.* 2002, 41: 641–652).
15. Li S.T., DiGiuseppe D., Christakis D.: Antiemetic Use for Acute Gastroenteritis in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157 (5): 475–479).
16. Rapiejko P., Lipiec A., Białek S. i wsp. Czas reakcji prostej po lekach przeciwhistaminowych. *Alergoprofil*, 2005, vol. 1, 1: 28–35.
17. Kruszewski J. Bezpieczeństwo leków przeciwhistaminowych. The UCB Institute of Allergy. Belgium 2002.
18. Sale M.E., Barbey J.T., Woosley R.L., i wsp. The electrocardiographic effects of cetirizine in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 295–301.
19. Nicholson A.N., Pascoe TA, Turner C., i wsp. Sedation and histamine H1 receptor antagonism: studies in man with the enantiomers of chlorpheniramine and dimenthindene. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 270–6.
20. Tillement J–P., Albengres E.: Can the distribution of a drug in the body be directed towards its site-specific targets? *Allergie & Immunol* 1996; 28: 2–10.
21. Spicak V., Dab I., Hulhoven R., i wsp.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cetirizine in infants and toddlers. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 325–330.
22. Zawisza E., Bardadin J.: Leki antyhistaminowe w terapii chorób infekcyjnych górnych dróg oddechowych. *Alergoprofil*, 2006, vol. 2, 1 (3): 15–18.
23. Demoly P., Messard D., Benahmed S., i wsp. Hypersensitivity to H1-antihistamines. *Allergy* 2000; 55: 679–680.
24. Russel T., Stoltz M., Weir S.: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single- and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers, *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 612–621.
25. Kruszewski J.: Leki przeciwhistaminowe – dziś i jutro. *Mag. Med.* 2001, 4: 11–21.
26. Kruszewski J.: Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwhistaminowych. *Praktyka Lekarska*, 2007, 28, 16–18.