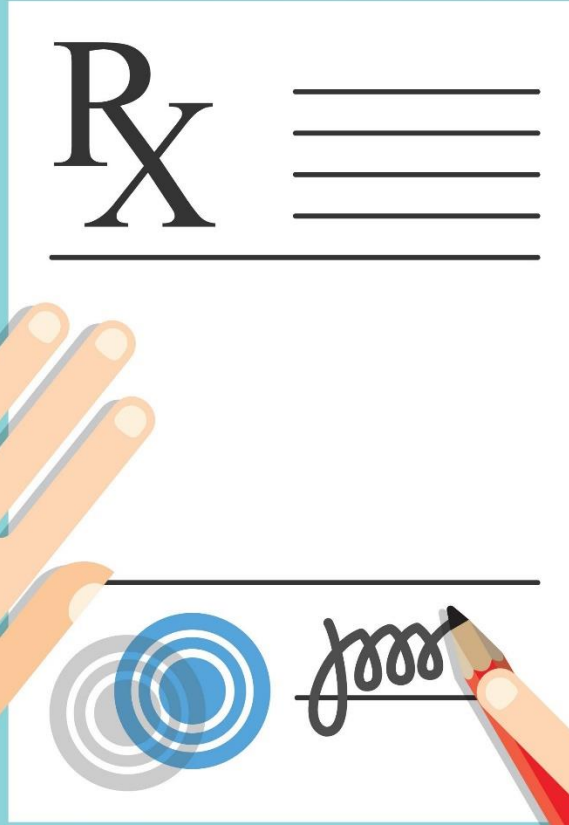


TÜRKİYE AKILCI İLAÇ KULLANIMI BÜLTENİ

MAYIS 2018 CİLT: 5 SAYI: 5



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu



EDİTÖR

Uzm. Ecz. Emre Umut GÜRPINAR

ÇEVİRMEN

Uzm. Ecz. Emre Umut GÜRPINAR

DÜZELTMEN

Uzm. Dr. Fatma İŞLİ

YAYIN KURULU

Dr. Hakkı GÜRSÖZ
Doç. Dr. İsmail Mert VURAL
Ecz. Mesil AKSOY
Dr. Dyt. Pınar GÖBEL
Uzm. Dr. Fatma İŞLİ
Uzm. Ecz. Şerife BEKMEZCİ

İletişim Adresi: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5
06520 Çankaya/ANKARA

Telefon: +90 (312) 218 30 00

Fax: +90 (312) 218 34 60

Soru ve önerilerinizi akilci.ilac@titck.gov.tr e-posta adresine gönderebilirsiniz.

İÇİNDEKİLER

Editörün Önsözü	3
Antihistaminikler ve Alerji	4
Katrina L. Randall ve Carolyn A. Hawkins (Aust Prescr 2018;41:42-5)	

İletişim Adresi: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5
06520 Çankaya/ANKARA

Telefon: +90 (312) 218 30 00

Fax: +90 (312) 218 34 60

Soru ve önerilerinizi akilci.ilac@titck.gov.tr e-posta adresine gönderebilirsiniz.

EDİTÖRÜN ÖNSÖZÜ

Histamin, kişinin alerjik olduğu madde ile karşılaştığında veya iltihap durumlarında ortaya çıkan önemli bir kimyasal ajan olup antihistaminikler bu kimyasalların engellenmesinde kullanılan en önemli ilaç gruplarından birisidir. Klasik antihistaminiklerin en önemli yan etkisi sedasyon halidir. Bu nedenle özellikle araba kullanan ve iş makineleri gibi tehlikeli olabilecek aletleri kullanan kişiler ilaçlarını kullanmadan önce uyarılmalıdır. Yeni kuşak antihistaminiklerde bu etki çok daha azdır ve bu nedenle daha güvenli oldukları kabul edilmektedir.

Bahar aylarının gelmesi ve Ülkemizde çok fazla çim, ağaç veya ot polenleri nedeniyle mevsimsel olarak antihistaminik kullanan hastalarımız bulunması nedeniyle Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni'nin Mayıs 2018 sayısında "Antihistaminikler ve Alerji" makalesinin çevirisi yapılmıştır.

ANTİHİSTAMİNİKLER VE ALERJİ

Özet

Alerjik koşullarda sedatif antihistaminiklerin artık çok az rolü bulunmaktadır. Daha az sedatif etkileri olan antihistaminikler eşit derecede etkilidir.

Daha az sedasyon yapan antihistaminikler, etkinlik kaybı olmaksızın uzun süreli olarak kullanılabilirler ve iyi bir güvenlik profilleri vardır.

Antihistaminikler, anafilaksinin akut tedavisinde rol oynamamaktadırlar.

Giriş

Antihistaminikler, alerjik durumların yönetiminde kullanılan ilaç grubudur. Histaminin salınımından kaynaklanan irritasyonu tedavi etmek için faydalıdır.

Prometazin gibi ilk “ilk nesil” antihistaminikler, sedasyona neden olmuşlardır. Bu durum, loratadin gibi yeni “ikinci nesil” antihistaminikler ve desloratadin gibi “üçüncü nesil” antihistaminikler için bir problem teşkil etmemektedir.

Avustralya'da alerjik durumları tedavi etmek için kullanılan oral antihistaminikler Şekil 1’de listelenmiştir. Desloratadin ve feksofenadin altı ay ve daha büyük bebeklerde kullanılmak üzere ruhsat almışken, 12 aylıktan itibaren loratadin ve setirizin kullanılabilir. Bazı antihistaminikler mide bulantısını önleyici veya sedatif özellikleri için de kullanılmaktadırlar.

Şekil 1: Avustralya’da Mevcut Olan Oral Antihistaminikler

Sedatif H₁ Antihistaminikleri

- siproheptadin
- deksklorfeniramin
- feniramin
- prometazin

Sedasyonu Düşük H₁ Antihistaminikleri

- setirizin
- desloratadin
- feksofenadin
- loratadin

Farmakoloji

Antihistaminikler, hücrelerin yüzeyinde bulunan histamin reseptörlerine bağlanır. Vücutta dört tip histamin reseptörü vardır (H₁-H₄). H₁ ve H₂ en yaygın olarak görülen histamin reseptörleridir.¹

H₁ histamin reseptörleri, hava yolu ve vasküler düz kas hücreleri, endotelial hücreler, epitelyal hücreler, eozinofiller ve nötrofiller dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipinde bulunmaktadır.² Reseptörler histamine bağlansalar da, aynı zamanda hücre yüzeyine histamine bağlanmadan yapısal olarak sinyal verebilmektedirler. Reseptörün aktif ve inaktif formları arasında bir denge bulunmaktadır.¹ Histaminin varlığı aktif formda reseptörü stabilize ederken, antihistaminikler reseptörün inaktif formunu stabilize etmektedirler. H₁ antihistaminik ilaçlar bu nedenle ters agonist olarak davranırlar.¹

Loratadin karaciğerde metabolize olurken, setirizin, desloratadin ve feksofenadin çoğunlukla metabolize edilemezler. Setirizin idrarda elimine edilir, feksofenadin ise dışkı yoluyla atılır. Ciddi karaciğer veya böbrek disfonksiyonu olan hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir.¹

Sedatif Antihistaminiklerden Kaçınmak

Sedatif etkili ilk kuşak antihistaminiklerin terapötik olarak rolleri artık azalmıştır. İstenmeyen advers etki profilleri, Avrupa Küresel Alerji ve Astım Ağ'ının bu antihistaminiklerin reçetesiz olarak satılmaması, onun yerine reçete ile satılmasını tavsiye etmesine neden olmuştur.³ Bu ilaç grubuyla ilgili temel kaygılar, ilaçların sedatif özelliklerinden kaynaklanmaktadır ve ayrıca hızlı göz hareketlerinin eşlik ettiği uyumaya sebep olmaktadır.^{3,4} Çalışmalar, sedatif antihistaminiklerle tedavi edilen alerjik riniti olan çocuklarda okul performansının, sedatif olmayan antihistaminiklerle tedavi edilen çocuklara ve sağlıklı çocuklara oranla daha düşük olduğunu göstermiştir.⁵ Sedatif antihistaminiklerin ayrıca havacılık kazalarına neden olduğu saptanmıştır.³ Bazı raporlar, sedatif antihistaminiklerle ilişkili olarak trafik kazaları olduğunu gösterirken, ancak hiçbiri trafik kazalarını daha az sedatif etkisi olan antihistaminiklere ilişkilendirmemiştir.³

Prometazinin iki yaşından küçük çocuklarda ciddi davranışsal sorunlara ve başka advers etkilere neden olabileceği endişesi de bulunmaktadır.³ Bu, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 2004 yılında bir kara kutu uyarısına yol açmıştır. Ayrıca sedatif antihistaminiklerin antikolinerjik etkileri de bulunmakta olup bu durum kuru ağız, idrar retansiyonu ve deliryum gibi yan etkilere daha duyarlı olan yaşlı hastalarda özellikle sorun yaratabilmektedir.⁶

Parenteral formülasyonları mevcut olduğundan dolayı bazı klinisyenler hala sedatif antihistaminikleri tercih edebilmektedir. Bununla birlikte, prometazin için, hem intramüsküler hem de intravenöz uygulama ile gangren dâhil olmak üzere ciddi doku hasarı riski bulunmaktadır.⁷ İntravenöz kullanım için risk daha yüksektir ve FDA uyarısına yol açmıştır.⁸

Sedatif antihistaminiklerin ana rolü hamileliktedir ve hamilelikte en sık karşılaşılan antihistaminik endikasyonları için kullanılabilirler, çünkü bu grup ilaçlar en güçlü güvenlik kanıtlarına sahiptirler. Çok sayıda gebe kadın ve doğurganlık çağındaki kadın tarafından, malformasyon veya fetüste zarar konularında risk artışı olmaksızın sıkça kullanılmıştır. Bu duruma bir istisna, hayvan çalışmalarında (çok yüksek dozlarda) advers olayların bildirildiği prometazindir. Bununla birlikte, hamile kadınlar, sedasyon gibi diğer yan etkiler hakkında uyarılmalı ve bu ilaçları kullanırken araba sürmemeleri gerektiği belirtilmelidir. Daha yeni antihistaminiklerin de gebelikte güvenli olduğu varsayılmaktadır ancak pek çok kadın tarafından kullanılmamıştır, dolayısıyla aynı oranda güvenlik kanıtı yoktur.

Daha Yeni Antihistaminikler

Yeni H₁ antihistaminikleri daha az sedasyona sahiptirler. Tüm yeni antihistaminikler sınırlı çalışmalarda eşit derecede etkili görünürken, uzun süreli bire bir kıyaslamaların yapıldığı çalışmaların sayısı azdır.⁹ Hasta bu nedenle, en iyi bulduğu ilacı veya bunlara uyan formülasyonu seçebilir. Pediatrik süspansiyonlar için, tercih edilen bir tatlandırıcı ile seçim yapılabilir.

Alerjik Rinit

Alerjik rinit, burunda IgE aracılı mast hücresi degranülasyonunu sonucu histamin ve diğer mediyatörlerin salınmasına bağlı olarak ortaya çıkan nazal enflamasyon olarak tanımlanır. Diğer birçok durum da benzer semptomlara neden olabilir, ancak alerjik rinit çeşitli uyarılara bağlı olarak gerçekleşen alerjen spesifik pozitif IgE alerji testiyle ayırt edilebilmektedir. Alerjik rinit mevsimsel (genellikle çim, ağaç veya ot polenleri nedeniyle) veya uzun ömürlü olabilir (evcil hayvan kılı, ev tozu akarı veya küf gibi tetikleyiciler nedeniyle). Alerjik rinit respiratuar problemleri kötüleştirdiğinden ve astım semptomlarını arttırdığından dolayı hastaya solunum yolları ile ilgili problemi olup olmadığını sormak önemlidir.

Tetikleyici faktörlerden kaçınmak, alerjik rinit tedavisinde ilk adımdır, ancak bazı tetikleyicilerin önlenmesi zor olabilir. İlaçlar hastaya yardımcı olabilir ve oral antihistaminikler tedavinin temellerinden biridir. Nazal kaşıntı, hapşırma ve burun akıntısı için özellikle yararlıdır, ancak burun tıkanıklığı için daha az etkilidirler. Oral antihistaminikler ayrıca rinit ilişkili konjunktival semptomları tedavi etme avantajına da sahiptir.

Azelastin gibi topikal nazal antihistaminikler de mevcuttur ve sadece nazal bölgeyle sınırlı hafif durumlarda tedavi için önerilmektedir.¹⁰ Semptomları devam eden hastalar için oral antihistaminiklerin alerjik rinitte etkinliğini arttırmak amacıyla tedaviye topikal kortikosteroid nazal sprey eklenebilir. Bu spreler, orta ila şiddetli alerjik rinit tedavisinde birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir.¹⁰ Hem kortikosteroidleri hem de antihistaminikleri içeren kombinasyon tedavileri de mevcuttur. İntranazal ipratropiyum bromür gibi yardımcı tedaviler, uzun süreli alerjik rinitli hastalarda rinorenin azaltılmasında yararlı olabilir.¹¹ Salin solüsyonu kullanılmasıyla nazal irrigasyon semptomları iyileştirebilir ve oral antihistaminiklere olan ihtiyacı azaltabilir.¹²

Alerjik Konjunktivit

Alerjik rinit gibi, alerjik konjunktivit de IgE aracılıdır. Polenlere bağlı olarak mevsimsel veya alerjenlere bağlı olarak tüm sezon boyu sürebilir.¹³ Mevsimsel alerjik konjunktivit genel olarak bir dereceye kadar alerjik rinit ile ilişkilidir, bu nedenle alerjenlerden uzak durmak hastalığın yönetiminde ilk adımdır.

Oral antihistaminikler, alerjik konjunktivit için kullanılabilir veya semptomlar sadece gözle ilişkiliyse, mast hücre stabilizatörleri olan veya olmayan topikal antihistaminikler önerilir.¹³ Ketotifen, azelastin ve olopatadin gibi bazı topikal ürünler hem antihistaminik hem de mast hücre stabilize edici etkilere sahiptir. Sodyum kromoglikat gibi mast hücre stabilizatörleri de mevcuttur. Topikal antihistaminikler hemen rahatlama sağlarken, mast hücre stabilizatörleri daha uzun süreli koruma sağlar.¹³

Oküler-sınırlı konjunktivit için güncel kılavuzlar ya topikal antihistaminikleri, ya mast hücre stabilizatörlerini ya da çifte etkili ilaçların kullanılmasını belirlemektedir.¹³ Cochrane incelemesi, hem antihistaminiklerin hem de mast hücre stabilizatörlerinin mevsimsel ve uzun süreli alerjik konjunktivit için plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir ancak mast hücre stabilizatörlerini antihistaminiklerle karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Akut Alerjik Reaksiyonlar

Yeni H₁ antihistaminikleri, alerjene spesifik mast hücresi degranülasyonuna yol açan hafif ila orta dereceli alerjik reaksiyonların temel tedavisidir. Bilinen bir gıda alerjisi olan hastalara, bu daha az sedatif etkili H₁ antihistaminiklerini, alerji eylem planlarının bir parçası olarak taşıması önerilir. Özellikle sedatif etkileri, altta yatan alerjik reaksiyonun neden olduğu, anafilaksi başlangıcını ve adrenalin gereksinimini (epinefrin) gösteren bilinçsel durumda meydana gelebilecek bir bozulmayı maskeleyebildiğinden, sedatif antihistaminiklerin kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Antihistaminikler, anafilaksinin akut tedavisinde hiçbir rol oynamaz, çünkü bu durumlarda intramüsküler adrenalin (epinefrin) verilmelidir. Parenteral antihistaminikler, hipotansiyonu hızlandırabilir ve anafilaksiyi kötüleştirebilir.¹⁵ Akut anafilaksi tedavi edildikten sonra, ürtikerin semptomatik rahatlaması için daha az sedatif olan antihistaminikler ve steroidler kullanılabilir.

Ürtiker

Olguların yaklaşık % 50'sinde, akut ürtiker IgE aracılı mast hücre degranülasyonuna bağlı değildir; spontan aktivasyona veya enfeksiyona bağlı olarak direkt mast hücre degranülasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Çocuklarda en sık ürtiker nedeni IgE aracılı alerjik reaksiyonlardan ziyade enfeksiyondur.

Ürtiker nedenine bakılmaksızın, daha az sedatif olan antihistaminikler tedavinin temel dayanağıdır. Döküntülerin bu antihistaminiklerle (sadece geçici olarak olsa bile) tedavi edilememesi, döküntünün gerçekten ürtiker olup olmadığının yeniden değerlendirilmesini gerektirir.

Kronik spontan ürtiker, spontan mast hücre degranülasyonunun uzun süreli bir durumudur ve aşağıdakilere maruz kalmanın neden olduğu çeşitli fiziksel ürtikerlerle birlikte ortaya çıkabilir:

- su (akuajenik)
- ter (kolinerjik)
- güneş (solar)
- soğuk
- uzun süreli basınç (gecikmeli basınç ürtikeri)

Bu hastalarda dermatografi gözlenebilir. Bu çizik veya hafif bir baskıdan sonra ciltte izin kalmasıdır.

Fiziksel ürtikeri olan hastalarda, yeni antihistaminikler tedavi veya profilaksi için kullanılabilir. Bu hastalar tedavi için bazen önerilen dozun dört katına kadar artan miktarlarda ilaca ihtiyaç duyabilmektedirler.

Daha az sedasyon gösteren H₁ antihistaminikler de kronik spontan ürtiker tedavisinin temelleri arasındadır. Bu, haftada en az altı haftadan fazla kurdeşenlerin ortaya çıkmasıyla tanımlanır.¹⁶ Antihistaminikler, kurdeşenlerin görünmesini beklemek yerine, düzenli olarak (günde iki kez) kurdeşenin başlangıcını önlemek için dozlandırıldığında en etkilidir. Gerekirse antihistaminikler önerilen dozun dört katına kadar kullanılabilir.^{16,17} H₁ antihistaminikler bu dozda etkili değilse, ranitidin ve famotidin gibi H₂ antihistaminikleri (midede, vasküler düz kaslarda ve vücudun başka yerindeki H₂ reseptörlerini bloke ederler) eklenebilir.² Bunlar, günde iki kez gastroözofageal reflü ile aynı toplam dozla verilir. H₂ antihistaminikleri ürtikerlere kendi başlarına yardımcı olmazlar, fakat H₁ antihistaminiklerinin etkisini artırabilirler.

Kronik spontan ürtiker tekrarlayan, alevlenebilen ve kendiliğinden iyileşebilen bir hastalıktır. Hastalar bu nedenle ilaçların hala gerekli olduğundan emin olmak için antihistaminiklerini aralıklı olarak azaltmaya veya durdurmaya teşvik edilmelidir. Kronik spontan ürtiker bir otoimmün hastalık olabilir.¹⁷ Ayrıca tiroit otoimmünitesi gibi diğer otoimmün hastalıklarının bir belirteci olabilir, bu nedenle hastalar hastalıkla ilişkili olabilecek koşulları elemeye çalışarak değerlendirilmelidir.

Soğuk Algınlığı ve Grip

Soğuk algınlığı ve grip semptomları için antihistaminiklerin rolü yoktur.

Taşıt Tutmasının Önlenmesi

Siklizin, özellikle taşıt tutmasının önlenmesi için kullanılan sedatif bir antihistaminiktir. Prometazin gibi diğer sedatif antihistaminikler de taşıt tutmasından kaynaklanan bulantı ve kusmayı tedavi etmek için kullanılabilir.

Taşiflaksi

Toplumda uzun süreli antihistaminikleri almanın onları daha az etkili hale getirdiğine ve en iyi etki için farklı antihistaminik türleri arasında belli aralıklarla değişim yapılmasının daha iyi olduğuna dair yaygın bir inanış bulunmaktadır. Daha yeni H₁ antihistaminiklerle taşiflaksinin ortaya çıkacağına dair bir kanıt yoktur.¹ Antihistaminik kullanımı konusunda tavsiyede bulunan ana meslek örgütlerinin herhangi bir yayınında takas tedavisi önerilmemektedir. Birçok çalışma, yeni ilaçların derideki histamin salınımının etkisini iyileştirmedeki etkinliğinin 30 ile 180 gün arasında değişmeden devam ettiğini göstermiştir.¹⁹

Hastalar, altta yatan semptomların ağırlaşmasını kullanılan antihistamininin etkinliğinin azalması ile karıştırabilirler. Bilinen bir tetikleyici ile temastan önce veya ilkbahar polen mevsiminin başlangıcından önceki haftalarda olduğu gibi, tedavinin önceden arttırılması gereken durumlar olabilir. Bununla birlikte,

bu tedavinin yoğunlaştırılması hastanın normal antihistaminik dozlarının artmasıyla elde edilebilir ve idiosenkratik reaksiyonlara neden olabilecek yeni bir antihistaminige geçilmesine gerek yoktur.

Advers Etkiler ve Doz Aşımı

Daha yeni, daha az sedatif etkileri olan antihistaminikler çok az yan etki gösterir. Setirizin özellikle yüksek dozlarda sedasyona en çok neden olan antihistaminiktir. Çok nadir olmakla birlikte, antihistaminiklerin hepsinde idiosenkratik aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilmektedir. Diğer bildirilen yan etkiler baş ağrısı, yorgunluk, uyuşukluk, uykusuzluk ve döküntüdür. Sedatif olan antihistaminikler hastalık nöbeti geçiren hastalarda nöbet eşiğinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Daha az sedatif etkisi olan antihistaminikleri alan hastalarda da nöbet geçirildiğine dair raporlamalar yapılmış olsa da bu nöbetler ile antihistaminikler arasındaki ilişki onaylanmamıştır.²¹

Daha yeni, daha az sedatif antihistaminiklerin doz aşımalarında taşikardi, uyuşukluk, ajitasyon, gastrointestinal etkiler ve baş ağrısına ortaya çıkabilir. Bu durumlarda EKG önerilir. Sedatif antihistaminiklerin doz aşımında, antikolinerjik belirtilerin yanı sıra tehlikeli sedasyon durumları meydana gelebilir. Nöbetler ve kardiyak ileti anormallikleri de oluşabilir.²²

Sonuç

Antihistaminikler, histaminin serbest kalmasının neden olduğu kaşıntıyı hafifletmede etkilidir. Alerjik rinit, alerjik konjunktivit ve ürtiker tedavisinde rol alırlar. Daha eski antihistaminikler sedasyona neden olduklarından dolayı artık daha yeni, daha az sedasyona sahip antihistaminikler yerlerini almaktadır.

KAYNAKLAR

1. del Cuvillo A, Mullol J, Bartra J, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, et al. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16 Suppl 1:3-12.
2. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J* 2008;1:145-55.
3. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al.; Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459-66.
4. Boyle J, Eriksson M, Stanley N, Fujita T, Kumagi Y. Allergy medication in Japanese volunteers: treatment effect of single doses on nocturnal sleep architecture and next day residual effects. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1343-51.
5. Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993;71:121-6.
6. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med* 2000;93:457-62.
7. Grissinger M. Preventing serious tissue injury with intravenous promethazine (phenergan). *P T* 2009;34:175-6.
8. US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: intravenous promethazine and severe tissue injury, including gangrene. 2009 Sep 16. Updated 2013 Aug 15. <http://wayback.archive-it.org/7993/20170722191553/> [cited 2018 Mar 1]
9. Carson S, Lee N, Thakurta S. Drug class review: Newer antihistamines: Final report update 2 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2010.
1. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al.; European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-34.
2. Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
3. Hermelingmeier KE, Weber RK, Hellmich M, Heubach CP, Mösges R. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:e119-25.
4. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012;67:1327-37.
5. Castillo M, Scott NW, Mustafa MZ, Mustafa MS, Azuara-Blanco A. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD009566.
6. Ellis BC, Brown SG. Parenteral antihistamines cause hypotension in anaphylaxis. *Emerg Med Australas* 2013;25:92-3.

7. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015;45:547-65.
8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. 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.
9. Roman IJ, Kassem N, Gural RP, Herron J. Suppression of histamine-induced wheal response by loratadine (SCH 29851) over 28 days in man. *Ann Allergy* 1986;57:253-6.
10. Kłos K, Kruszewski J. [Do new antihistamines characterize tachyphylaxis phenomenon?]. *Otolaryngol Pol* 2007;61:898-901. Polish.
11. Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with “non-sedating” antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ* 2000;320:1184-6.
12. World Health Organization. Convulsions with newer generation anti-histamines. *WHO Drug Inf* 2002;16:287-8.
13. Thomas SH. Antihistamine poisoning. *Medicine* 2012;40:109-10.