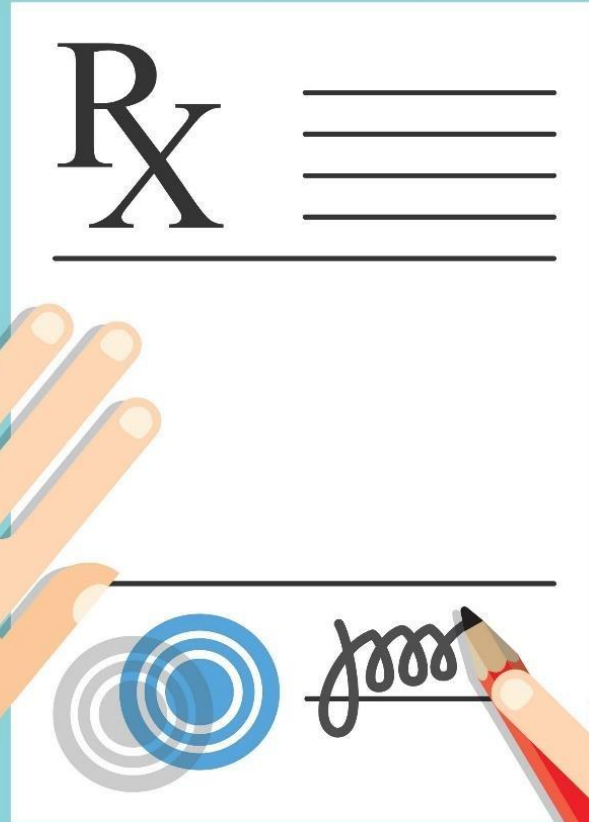


TÜRKİYE AKILCI İLAÇ KULLANIMI BÜLTENİ

CİLT: 6 SAYI: 5 MAYIS 2019



EDİTÖR

Uzm. Dr. Fatma İŞLİ

ÇEVİRMEN

Ecz. Özgecan Gül HIZAL

DÜZELTMEN

Uzm. Dr. Fatma İŞLİ

YAYIN KURULU

Dr. Hakkı GÜRSÖZ
Dr. Ecz. Harun KIZILAY
Ecz. Mesil AKSOY
Dr. Dyt. Pınar GÖBEL
Ecz. Özgecan Gül HIZAL

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	4
Antihistaminikler ve Alerji Katrina L Randall, Carolyn A Hawkins (Aust. Prescr. 2018;41:42–5, Volume 41 Number 2 April 2018)	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

Antihistaminikler alerjik durumların tedavisinde kullanılır. Histamin salınımı sonucu ortaya çıkan kaşıntının tedavisinde yararlıdırlar. Alerjik rinit, alerjik konjonktivit ve ürtiker tedavisinde de rol oynar ancak akut anafilaksi, soğuk algınlığı ve grip tedavisinde yeri yoktur.

Sedatif etkinliği yüksek birinci kuşak antihistaminiklerin çocuklarda, dikkat gerektiren makine ve araç kullanan kişilerde ve özellikle antikolinergik etkileri sebebiyle yaşlı hastalarda kullanılması önerilmez. Bu sebeple tedavideki yerlerini yan etki potansiyeli az, güvenlik profilleri iyi olan ve uzun süreli kullanımında etkinlik kaybı oluşturmayan yeni kuşak antihistaminikler almıştır.

Baharın gelmesiyle birlikte havada yayılan ağaç, çiçek ve çimenlerin oluşturdukları polenler sebebiyle alerjik hastalıkların görülme sıklığında büyük bir artış olur. Ülkemizde de yaygın bir problem olan alerjiye dikkat çekmek amacıyla Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni'nin Mayıs ayı sayısında "Antihistaminikler ve Alerji" konulu makalesinin çevirisine yer verilmiştir.

Antihistaminikler ve Alerji

Özet

Günümüzde alerjik durumların tedavisinde sedatif anihistaminiklerin rolü azdır. Sedatif etkinliği daha az olan antihistaminikler de eşit derecede etkinliğe sahiptir.

Sedatif etkinliği daha az olan antihistaminikler, etkinlik kaybına neden olmadan, iyi bir güvenlik profili sağlayarak uzun vadede kullanılabilen ilaçlardır.

Antihistaminiklerin akut anafilaksi tedavisinde yeri yoktur.

Giriş

Antihistaminikler alerjik durumların tedavisinde kullanılır. Histamin salınımı sonucu ortaya çıkan kaşıntının tedavisinde yararlıdırlar.

Prometazin gibi "ilk kuşak" antihistaminikler sedasyona neden olur. Bu, loratadin gibi yeni "ikinci kuşak" antihistaminikler ve desloratadin gibi "üçüncü kuşak" antihistaminiklerde daha az karşılaşılan bir problemdir.

Avustralya'da alerjik durumların tedavisinde kullanılan oral antihistaminikler tabloda gösterilmiştir. Desloratadin ve feksofenadin, altı aylık ve daha büyük bebeklerde kullanılırken; loratadin ve setirizin 12 aydan itibaren güvenle kullanılabilir. Bazı antihistaminikler, bulantı önleyici veya yatıştırıcı özelliklerinden dolayı kullanılır.

Tablo 1: Avustralya'da kullanılan oral antihistaminikler

Sedatif H1 Antihistaminikler	Sedatif Etkinliği Daha Az Olan Antihistaminikler
Siproheptadin Deksklorofeniramin Feniramin Prometazin Trimeprazin	Setirizin Desloratadin Feksofenadin Loratadin
<i>Doksilamin ve difenhidramin gibi antihistaminikler sedatif, siklizin ise antiemetik olarak kullanılır.</i>	

Farmakoloji

Antihistaminikler hücre yüzeyinde histamin reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Vücutta dört tip histamin reseptörü (H1-H4) vardır. En yaygın eksprese edilenler H1 ve H2'dir.¹

H1 histamin reseptörleri, hava yolu ve düz kas hücreleri, endotel hücreleri, epitel hücreleri, eozinofiller ve nötrofilleri içeren çeşitli hücrelerde bulunur.²

Reseptörler histamin hücre yüzeyine bağlanmadan da sinyal üretebilirler. Reseptörün aktif ve inaktif formları arasında bir denge söz konusudur.¹ Antihistaminikler reseptörün aktif olmayan formunu stabilize ederken, histamin reseptörü aktif formunda stabilize eder. Bu nedenle H1 antihistaminik ilaçlar inverse agonist olarak görev yapar.¹

Loratadin karaciğerde metabolize olurken; setirizin, desloratadin ve feksofenadin fazla metabolize edilmez. Setirizin idrarda elimine edilirken feksofenadin dışkı ile atılır. Bu nedenle şiddetli karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.¹

Sedatif Antihistaminiklerin Kullanımından Kaçınmak

Sedatif etkinliği yüksek birinci kuşak antihistaminikler güncel tedavide çok az rol oynamaktadır. Advers etki profilleri nedeniyle Avrupa Astım ve Alerji Ağı tarafından yalnızca reçeteli kullanımı önerilmiştir.³ Kaygıların asıl nedeni oluşturdukları sedasyonun REM uykusu ile karışmasıdır.^{3,4} Yapılan çalışmalarda alerjik riniti olan ve sedatif antihistaminiklerle tedavi gören çocukların okul başarısı; sedatif etkinliği daha az olan antihistaminiklerle tedavi gören öğrencilerden daha düşük bulunmuştur.⁵

Prometazinin davranış bozukluğu ve diğer olumsuz etkileri nedeniyle iki yaş altı çocuklarda kullanımı konusunda endişeler vardır.³ Bu endişeler, 2004 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi Başkanlığı (FDA) tarafından siyah çerçeve uyarısına yol açmıştır. Ayrıca sedatif antihistaminikler ağız kuruluğu, idrar retansiyonu ve deliryum gibi özellikle yaşlı hastalarda ciddi problemlere sebep olan antikolinergik etkilere sahiptir.⁶

Bazı sedatif antihistaminiklerin parenteral formülasyonları tedavide tercih edilmektedir. Bununla birlikte prometazinin, intramüsküler ve intravenöz uygulama ile birlikte kangren dâhil doku hasarı riski vardır.⁷ Risk, intravenöz kullanımda daha yüksektir ve bu konuda FDA uyarısına yol açmıştır.⁸

Antihistaminikler güçlü güvenlik profiline sahip oldukları için gebelikte güvenle kullanılabilir. Malformasyonlarda herhangi bir artışa neden olmadan veya fetüse zarar vermeden çok sayıda gebe ve doğurganlık çağındaki kadın tarafından kullanılmıştır. Ancak gebeler sedatif etkileri hakkında uyarılmalı ve bu ilaçları alırken araç ve dikkat gerektiren makine kullanmamaları hatırlatılmalıdır. Yeni kuşak antihistaminiklerin gebelikte güvenli olmaları muhtemeldir ancak yeterince kadın tarafından kullanılmamıştır, bu nedenle güvenlikleri ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Yeni Kuşak Antihistaminikler

Yeni kuşak H1 antihistaminiklerin sedatif etkinlikleri daha düşüktür. Etkinliklerinin birbiriyle benzer olduğuyla ilgili çalışmalar mevcuttur.⁹ Bu nedenle hastalar daha önce kullanıp etkisini gördüğü veya kendilerine uygun formülasyonu (tablet boyutu vb.) seçebilir. Pediyatrik süspansiyonlar için tercih ilacın tadına göre belirlenebilir.

Alerjik Rinit

Alerjik rinit, burundaki IgE aracılı mast hücre degranülasyonundan histamin ve diğer mediyatörlerin salınması sonucu gelişen burun iltihabıdır. Diğer durumlar benzer semptomlara neden olabilir, ancak spesifik tetikleyicilere karşı alerjene özgü IgE'yi doğrulayan alerji testi ile alerjik rinitten ayırt edilebilir.

Alerjik rinit mevsimsel (genellikle ot, ağaç veya polenler nedeniyle) veya kalıcı (evcil hayvan kılları, ev tozu akarı veya küf gibi tetikleyiciler nedeniyle) olabilir. Hastaya ayrıca alerjik rinitte kötüleşen solunum semptomları olup olmadığını sormak önemlidir, çünkü astım semptomlarında artışa yol açabilir.

Alerjik rinit tedavisinde ilk adım tetikleyici faktörlerden kaçınmaktır. Ancak bazı tetikleyicileri önlemek zor olabilir. Bu nedenle ilaç tedavisi gerekebilir ve tedavinin temel dayanak noktalarından biri oral antihistaminik kullanılmasıdır. Burun kaşıntısı, hapşırma ve burun ağrısı için özellikle faydalıdır ancak burun tıkanıklığında etkinlikleri daha azdır. Oral antihistaminikler aynı zamanda ilişkili konjonktival semptomların tedavisine de yarar sağlar. Azelastin gibi topikal nazal antihistaminikler mevcuttur ve burun bölgesiyle sınırlı hafif hastalıklarda ve isteğe bağlı tedavilerde önerilmektedir.¹⁰ Alerjik rinitte oral antihistaminiklerin etkinliğini arttırmak için kortikosteroid içeren burun spreyleri ile topikal tedavi de uygulanabilir. Bu spreyler orta ila şiddetli alerjik rinitlerde birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir.¹⁰ Hem kortikosteroid hem de antihistaminik içeren kombinasyon tedavileri de mevcuttur. İntranasal ipratropiyum bromür gibi ek tedaviler, alerjik rinitli hastalarda rinorenenin azaltılmasında kullanılırken¹¹; salin çözeltisi ile nazal irrigasyon yapılması semptomları iyileştirebilir ve oral antihistaminik ihtiyacını azaltabilir.¹²

Alerjik Konjonktivit

Alerjik rinit gibi, alerjik konjonktivit de IgE aracılığı ile meydana gelir. Polenlere bağlı olarak geçici olabileceği gibi mevcut alerjenler sebebiyle tüm yıl boyunca görülebilir.¹³ Mevsimsel alerjik konjonktivit tipik olarak bir dereceye kadar alerjik rinit ile ilişkilidir. Bu nedenle tedavide ilk adım alerjenleri uzaklaştırmaktır.

Oral antihistaminikler alerjik konjonktivit tedavisinde kullanılabilir. Semptomlar sadece gözle sınırlıysa, mast hücre stabilizatörleri veya 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

Gözle sınırlı durumların tedavisi için güncel kılavuzlar topikal antihistaminik, mast hücre stabilizatörleri veya çift etkili ilaçların kullanımını önermektedir.¹³ Bir Cochrane çalışması, hem antihistaminiklerin hem de mast hücre stabilizatörlerinin mevsimsel ve kronik alerjik konjonktivit için plaseboya göre daha etkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte mast hücre stabilizatörlerini antihistaminiklerle karşılaştıran çalışmaların sayısı yetersizdir.¹⁴

Akut Alerjik Reaksiyonlar

Yeni kuşak H1 antihistaminikler, alerjene özgü mast hücre degranülasyonuna yol açan hafif ve orta şiddette alerjik reaksiyonların tedavisinde ilk seçenektir. Gıda alerjisi olduğu bilinen hastalara, tedavilerinin bir parçası olarak sedatif etkinliği daha az H1 antihistaminikleri sürekli yanlarında bulundurmaları önerilir.

Sedatif antihistaminiklerin kullanımından kaçınılmalıdır çünkü oluşturdukları sedasyon alerjik reaksiyonun neden olduğu anafilaksi başlangıcını ve adrenalin (epinefrin) uygulaması gerektiren bir bozulmayı maskeleyebilir.

Antihistaminiklerin akut anafilaksi tedavisinde rolü yoktur, çünkü bu durumda intramüsküler adrenalin (epinefrin) verilmelidir. Parenteral antihistaminikler hipotansiyonu tetikleyip anafilaksiyi kötüleştirebilir.¹⁵ Akut anafilaksi tedavi edildikten sonra ürtikerin yatıştırılması için sedatif etkinliği daha az olan antihistaminikler ve steroidler kullanılabilir.

Ürtiker

Vakaların yaklaşık %50'sinde akut ürtiker IgE aracılı mast hücre degranülasyonuna bağlı olmayıp spontan aktivasyon veya enfeksiyon sonrası mast hücre degranülasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Çocuklarda ürtikerin en sık görülme nedeni IgE aracılı alerjik reaksiyonlardan ziyade enfeksiyonlardır. Nedeni ne olursa olsun ürtiker tedavisinde ilk seçenek ilaçlar sedatif etkinliği daha az olan antihistaminiklerdir. Eğer antihistaminik kullandıktan sonra kızarıklık geçmezse bu kızarıklığın gerçekten ürtiker kaynaklı olup olmadığı yeniden değerlendirilmelidir.

Kronik spontan ürtiker, spontan mast hücre degranülasyonunun uzun süreli bir durumudur ve aşağıdakilere maruz kalmanın neden olduğu çeşitli fiziksel ürtiker formları ile birlikte oluşabilir:

- Su (akuajenik)
- Ter (kolinergik)
- Güneş (solar)
- Soğuk
- Uzun süreli basınç

Bu hastalarda dermagrafizm görülebilir. Bu hafif bir baskı veya tahriş sonucu cilde iz kalmasıdır.

Fiziksel ürtikeri olan hastalar tedavi veya profilaksi amacıyla yeni kuşak antihistaminikleri kullanabilir. Bu bazen tedavi için önerilen dozun günde 4 kez kullanılmasını gerektirebilir.

Sedatif etkinliği daha az olan H1 antihistaminikler kronik spontan ürtikerde tedavinin temelini oluşturur. Bu ürtikerin bir haftada birden çok kez meydana gelmesi ve 6 haftadan uzun sürmesi anlamına gelir.¹⁶

Antihistaminikler ürtiker görünümü ortaya çıkınca kullanılmasındansa oluşumunu önlemek için düzenli olarak (günde 2 kez) kullanıldığında daha etkilidir. Gerektiğinde önerilen tedavi dozunun 4 katına kadar kullanılabilirler.^{16,17} Eğer bu dozlarda H1 antihistaminikler yeterli gelmezse; ranitidin ve famotidin gibi (midede, düz kaslarda vb. bulunan H2 reseptör blokerleri) ilaçlar tedaviye eklenebilir.² Gastroözofageal reflüde olduğu gibi günde 2 kez kullanılması önerilir. H2 antihistaminikler ürtiker tedavisinde tek başlarına kullanılmaz ancak kombine kullanımda H1 antihistaminiklerin etkisini arttırırlar.

Kronik spontan ürtiker tekrarlayan, alevlenen ve kendiliğinden iyileşebilen bir hastalıktır. Bu nedenle, hastaların ilaçları gerektiğinde kullanılabilmesini sağlamak için antihistaminikleri aralıklı olarak azaltması veya almaması

konusunda teşvik edilir. Kronik spontan ürtiker otoimmün bir hastalık olabilir.¹⁷ Tiroid gibi diğer otoimmün hastalıkların bir belirtisi olabileceğinden hastalıkla ilişkili tüm durumlar göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmalıdır.

Soğuk Algınlığı ve Grip

Soğuk algınlığı ve grip tedavisinde antihistaminiklerin rolü yoktur.

Taşıt Tutmasının Önlenmesi

Özellikle taşıt tutmasının tedavisinde sedatif antihistaminik olan siklizin kullanılır. Prometazin gibi diğer sedatif antihistaminikler de taşıt tutmasına bağlı bulantı ve kusmanın tedavisinde kullanılabilir.

Taşiflaksi

Halk arasında uzun süre boyunca antihistaminik kullanımının etkinliğini azalttığına ve farklı bir antihistaminikle değiştirilmesi gerektiğine dair yaygın bir görüş mevcuttur. Yeni kuşak H1 antihistaminiklerin taşiflaksiye neden olduğuna dair ikna edici bir çalışma yoktur.¹ Meslek örgütleri tarafından yapılan herhangi bir yayında tedavide ilaç değişikliği önerilmemektedir. Birçok çalışma yeni ilaçların derideki histamin salınımı üzerindeki etkilerinin 30-180 gün boyunca değişmeden devam ettiğini göstermiştir.

Hastalar altta yatan semptomların alevlenmesini, antihistaminik etkinliğinin azalmasından kaynaklandığını düşünebilir. Tetikleyici bir etken ile karşılaştıktan sonra veya ilkbaharda polen mevsimi başlamadan önce tedavide kullanılan antihistaminik dozunun artırılması gerekebilir. Doz arttırdıktan sonra da alevlenme meydana gelebilir ancak idiyosenkratik reaksiyona sebep olabileceğinden ilacın yeni bir antihistaminikle değiştirilmesine gerek yoktur.

Advers Etkileri ve Doz Aşımı

Yeni kuşak antihistaminiklerin advers etki oluşturma riski düşüktür. Setirizinin sedasyon oluşturma potansiyeli özellikle yüksek dozlarda muhtemeldir.²⁰ Nadiren de olsa tüm antihistaminikler için idiosenkratik aşırı duyarlılık reaksiyonu riski vardır. Bildirilen diğer advers etkiler arasında baş ağrısı, halsizlik, uyku hali, insomnia ve döküntü yer alır.⁴⁵

Sedatif antihistaminiklerin nöbet eşiğini azalttığına dair görüşler mevcuttur. Sedatif etkinliği daha az olan antihistaminikleri kullanan hastaların da nöbet geçirdiğine dair raporlar olsa da nöbet ile antihistaminik kullanımı arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır.²¹

Sedatif etkinliği daha az olan antihistaminiklerin doz aşımında taşikardi, uyuşukluk, ajitasyon, gastrointestinal yan etkiler ve baş ağrısı görülür. Bu gibi durumlarda EKG önerilir. Sedatif antihistaminiklerin doz aşımında antikolinergik etkilerin yanı sıra tehlikeli sedasyon, nöbet ve kardiyak iletim bozuklukları meydana gelebilir.²²

Sonuç

Antihistaminikler histamin salınımı sonucu ortaya çıkan kaşıntının hafifletilmesinde etkilidir. Alerjik rinit, alerjik konjonktivit ve ürtiker tedavisinde de rol oynar. Daha eski antihistaminikler sedasyona sebep olduğundan tedavideki yerlerini sedatif etkinliği daha az olan yeni antihistaminikler 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. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318186fb3a>
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. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x>
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. <https://doi.org/10.1185/030079906X112660>
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. <https://doi.org/10.1177/014107680009300903>
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/> <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm182169.htm> [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.
10. 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. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x>
11. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.047>
12. 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. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3787>
13. 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. <https://doi.org/10.1111/all.12009>
14. 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. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009566.pub2>

15. Ellis BC, Brown SG. Parenteral antihistamines cause hypotension in anaphylaxis. *Emerg Med Australas* 2013;25:92-3. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.12028>
16. 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. <https://doi.org/10.1111/cea.12494>
17. 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. <https://doi.org/10.1111/all.12313>
18. 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.
19. Kłos K, Kruszewski J. [Do new antihistamines characterize tachyphylaxis phenomenon?]. *Otolaryngol Pol* 2007;61:898-901. Polish.
20. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7243.1184>
21. World Health Organization. Convulsions with newer generation anti-histamines. *WHO Drug Inf* 2002;16:287-8.
22. Thomas SH. Antihistamine poisoning. *Medicine* 2012;40:109-10. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.12.012>