

Wojciech Feleszko¹, Jarosław Woron²

Otrzymano: 18.03.2024

Zaakceptowano: 18.04.2024

Opublikowano: 11.07.2024

Bezpieczne nawigowanie w leczeniu alergii: personalizowane rozwiązania w szczególnych okolicznościach – kompleksowy przegląd leków antyhistaminowych

Navigating allergies safely: tailored solutions in special circumstances – a comprehensive review of antihistamines

¹ Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Wojciech Feleszko, Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa, tel./faks: +48 22 317 94 19, e-mail: wojciech.feleszko@wum.edu.pl

<https://doi.org/10.15557/PiMR.2024.0001>

ORCID iDs

1. Wojciech Feleszko <https://orcid.org/0000-0001-6613-2012>

2. Jarosław Woron <https://orcid.org/0000-0003-3688-1877>

Streszczenie

Medycyna spersonalizowana jest kluczowym elementem postępowania terapeutycznego w wielu schorzeniach, w tym w chorobach alergicznych. Dysponujemy dziś wieloma lekami antyhistaminowymi II generacji i konieczne jest ich dostosowanie do indywidualnych potrzeb pacjentów, z uwzględnieniem różnych sytuacji medycznych, takich jak wiek dziecięcy lub podeszły, ciąża, laktacja, niewydolność wątroby i nerek oraz interakcje lekowe. W artykule dokonano przeglądu badań i aktualnych wytycznych dotyczących stosowania leków antyhistaminowych w leczeniu alergii w różnych sytuacjach klinicznych. Omówiono zarówno specyfikę leczenia alergii u dzieci, w tym problemy związane z bezpieczeństwem leków antyhistaminowych I i II generacji, jak i stosowanie tych leków podczas ciąży i laktacji, u osób przyjmujących inne leki i narażonych na interakcje lekowe oraz u osób starszych. Leki antyhistaminowe II generacji są preferowaną opcją w leczeniu alergii ze względu na bezpieczny profil, ograniczone działania niepożądane i skuteczność. Podkreślono konieczność unikania leków antyhistaminowych I generacji z powodu ryzyka poważnych działań niepożądanych. Preferowanymi lekami u niemowląt są cetyryzyna, lewocetyryzyna i desloratadyna, a u dzieci w wieku przedszkolnym i starszych – loratadyna, rupatadyna i bilastyna. Wskazano również na bezpieczeństwo stosowania wybranych leków antyhistaminowych II generacji podczas ciąży (preferowane cetyryzyna, lewocetyryzyna, desloratadyna), w czasie laktacji (loratadyna, desloratadyna, feksofenadyna), w niewydolności nerek oraz u osób starszych (bilastyna, desloratadyna, feksofenadyna) i z niewydolnością wątroby (bilastyna, feksofenadyna). Wybór leku antyhistaminowego II generacji u pacjenta z alergią powinien uwzględniać jego indywidualne potrzeby, gdyż ma to zasadnicze znaczenie dla optymalnych wyników i bezpieczeństwa terapii.

Słowa kluczowe: leki antyhistaminowe, dzieci, alergia, ciąża, leczenie

Abstract

Personalised medicine is critical in managing allergic diseases, with the variety of second-generation antihistamines necessitating tailored approaches to individual patient needs. This encompasses considerations of age, pregnancy, breastfeeding, hepatic and renal failure, drug interactions, and aging. This paper synthesises current research and guidelines on the use of antihistamines across diverse clinical scenarios, paying special attention to paediatric allergy treatment, including safety profiles of first- and second-generation antihistamines, their use during pregnancy, breastfeeding, and interactions with other drugs, as well as considerations for elderly patients. Second-generation antihistamines are preferred for allergy treatment due to their safety, minimal adverse effects, and efficacy, with a strong recommendation against the use of first-generation antihistamines due to their potential to induce severe adverse reactions. Cetirizine, levocetirizine, and desloratadine are favoured in infants; whereas loratadine, rupatadine, and bilastine are recommended for preschoolers and older children. The safety of selected second-generation antihistamines during pregnancy (notably cetirizine, levocetirizine, desloratadine)

and breastfeeding (notably loratadine, desloratadine, fexofenadine), in patients with renal failure and elderly patients (bilastine, desloratadine, fexofenadine), and patients with hepatic failure (bilastine, fexofenadine) is highlighted. The choice of second-generation antihistamines should be based on the patients' individual needs and conditions to achieve optimal therapeutic outcomes and ensure safety, emphasising the importance of drug selection in varying clinical contexts.

Keywords: antihistamine, children, allergy, pregnancy, treatment

WSTĘP

Medycyna spersonalizowana rewolucjonizuje opiekę zdrowotną. Dążymy do indywidualnego dostosowania leczenia do konkretnych potrzeb pacjentów i występujących u nich objawów klinicznych⁽¹⁾. W kontekście stosowania leków antyhistaminowych (*antihistamines*, AH) II generacji, które są powszechnie wykorzystywane w terapii alergii i reakcji alergicznych, kluczowym zagadnieniem staje się uwzględnienie różnych sytuacji medycznych, takich jak wiek dziecięcy lub podeszły, karmienie piersią, ciąża, niewydolność wątroby lub nerek oraz interakcje lekowe.

Przestrzeganie zasad medycyny spersonalizowanej jest szczególnie istotne u dzieci, w przypadku których wiek ma zasadnicze znaczenie przy doborze leczenia, a odpowiednie dawkowanie AH II generacji, uwzględniające masę ciała i inne czynniki, jest niezbędne do osiągnięcia optymalnej skuteczności i minimalizacji potencjalnych działań niepożądanych. Karmienie piersią, ciąża, niewydolność wątroby lub nerek także wymagają specjalnego podejścia przy stosowaniu AH z powodu zwiększonego ryzyka możliwych działań niepożądanych. Należy pamiętać, że zaburzenia czynności wątroby lub nerek mogą zmieniać farmakokinetykę i farmakodynamikę tych leków, co może wpływać na ich dawkowanie i bezpieczeństwo stosowania. W niniejszym artykule przeglądowym skupimy się na medycynie spersonalizowanej w leczeniu chorób alergicznych i zastosowaniu AH II generacji w różnych sytuacjach klinicznych, takich jak wiek dziecięcy lub podeszły, karmienie piersią, ciąża, niewydolność narządów wewnętrznych i interakcje lekowe. Przedstawimy najnowsze dane naukowe i aktualne wytyczne, aby dostarczyć lekarzom kompleksowego spojrzenia na ten temat oraz wspierać podejmowanie bardziej świadomych decyzji terapeutycznych w konkretnych sytuacjach klinicznych.

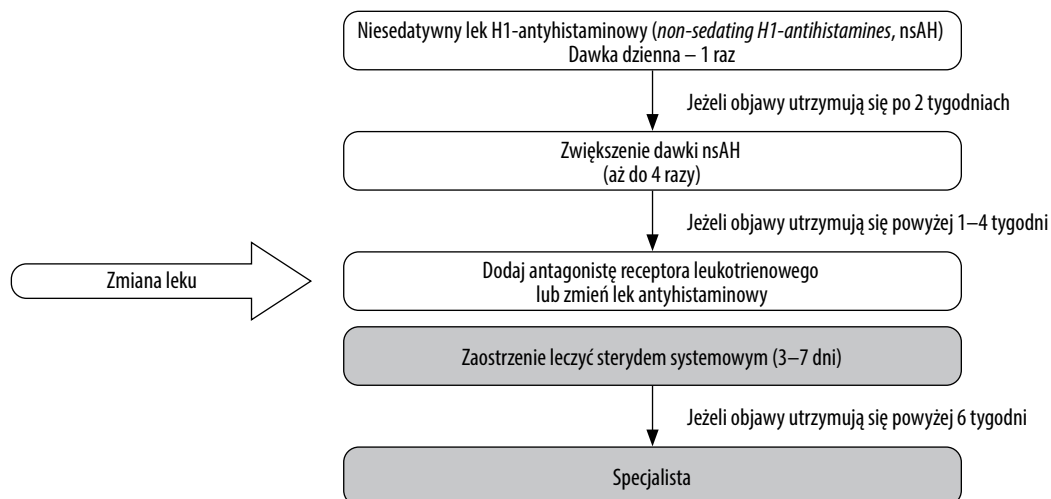
STOSOWANIE LEKÓW ANTYHISTAMINOWYCH U DZIECI

Bezpieczeństwo leczenia alergii u dzieci zakłada stosowanie leków o najwyższym profilu bezpieczeństwa. AH I generacji, takie jak hydroksyzyna czy klemastyna, wykazują działanie sedatywne, co wpływa na zdolności poznawcze dziecka, a ich stosowanie wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, takich jak suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, omamy i depresja ośrodkowego układu nerwowego. Nowsze leki – AH II generacji, takie jak cetyryzyna, loratadyna, lewocetyryzyna, desloratadyna, ebastyna, feksofenadyna, bilastyna, rupatadyna i azelastyna, są bezpieczniejsze u dzieci ze względu na mniejsze prawdopodobieństwo działania sedatywnego i liczbę działań niepożądanych. Tab. 1 przedstawia podział na AH I i II generacji oraz klasyfikację opartą na działaniu sedatywnym na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (silnie sedatywne, umiarkowanie sedatywne oraz niesedatywne) (na podstawie De Benedictis i wsp.)⁽²⁾. Wśród leków silnie sedatywnych znajdują się dwa preparaty (difenhydramina, prometazyna) w przeszłości szczególnie chętnie przepisywane u dzieci.

Stosowanie AH u dzieci napotyka wiele problemów natury rejestracyjnej (ograniczenia wiekowe) i wynikających ze wskazań z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL). Dodatkową barierą jest przyzwyczajenie części pediatrów do stosowania AH I generacji, czyli tzw. starych antyhistaminików, których należy unikać ze względu na liczne działania niepożądane. Leki te (np. dimetynden czy ketotifen) nadal są chętnie przepisywane u niemowląt i mniejszych dzieci (<2. roku życia), gdyż historycznie nie miały one restrykcyjnie wyznaczonych granic wiekowych rejestracji.

	Silnie sedatywne	Umiarkowanie sedatywne	Niesedatywne
Leki antyhistaminowe I generacji	Difenhydramina Dimenhydrinat Doksylamina Hydroksyzyna Klemastyna Prometazyna	Bromfeniramina Cyproheptadyna Meklizyna Ketotifen	Chlorfeniramina Dekschlorfeniramina Dimetynden Triprolidyna
Leki antyhistaminowe II generacji			Azelastyna, bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, ebastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna, terfenadyna

Tab. 1. Leki antyhistaminowe z funkcjonalnym podziałem na leki I i II generacji oraz silnie sedatywne, umiarkowanie sedatywne i niesedatywne^(wg 2)



Ryc. 1. Schemat postępowania terapeutycznego w ostrej pokrzywce wg rekomendacji EAACI z 2022 roku^(wg 5)

Najczęstszymi sytuacjami klinicznymi, w których stosuje się AH u dzieci, są ostra pokrzywka i alergiczny nieżyt nosa (ANN).

Pokrzywka

Najczęstszymi przyczynami ostrej pokrzywki u dzieci są alergie pokarmowe i infekcje, jednak w wielu (do 40%) przypadkach jej etiologia pozostaje nieustalona⁽³⁾. W tej grupie wiekowej leczeniem z wyboru są AH⁽⁴⁾. Leczenie ostrej pokrzywki opisują wytyczne Europejskiej Akademii Alergologii z 2022 roku, których osią jest aż 4-krotne zwiększanie dawki AH II generacji, a w przypadku braku efektu klinicznego – zamiana leku i dalsza eskalacja leczenia (ryc. 1)⁽⁵⁾.

Bezpieczeństwo leków antyhistaminowych I generacji u dzieci

Od 2007 roku nie rekomenduje się już stosowania AH I generacji w żadnej grupie wiekowej z uwagi na ich bardzo niekorzystny profil bezpieczeństwa i odnotowane przypadki zgonów dzieci⁽⁶⁾. Działaniem bez precedensu było usunięcie przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food

and Drug Administration, FDA) z rynku w USA wszystkich preparatów na przeziębienie zawierających substancje czynne tych leków⁽⁷⁻⁹⁾. Niestety w praktyce klinicznej często spotykamy dzieci z pokrzywką leczone AH I generacji (np. klemastyną, dimetyndenem czy hydroksyzyną), co wynika prawdopodobnie z przyzwyczajenia wielu lekarzy oraz historycznie usankcjonowanego wieku rejestracji (np. dimetynden >1. miesiąca życia, ketotifen >7. miesiąca życia), niepopartych rzetelnymi badaniami nad bezpieczeństwem stosowania u dzieci⁽¹⁰⁾. Brakuje dobrze zaplanowanych badań nad bezpieczeństwem u tak małych dzieci. Dawkowanie tych leków w grupie pacjentów <2. roku życia nie jest do końca jasne i wynika nie tyle z ChPL, ile z przyzwyczajenia – w świetle raportów Europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA) i Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) leczenie takie nie powinno być zalecane^(11,12). Wiele z tych leków wykazuje poważne działania niepożądane, takie jak sedacja, senność i trudności poznawcze, omamy, a nawet depresja ośrodka oddechowego, i nie powinny być stosowane w chorobach alergicznych u dzieci <2. roku życia⁽¹³⁾. W leczeniu wspomnianych wyżej schorzeń u małych dzieci (2–6 lat) rekomenduje się obecnie wyłącznie AH II generacji: cetyryzynę, lewocetyryzynę, loratadynę, desloratadynę, rupatadynę i bilastynę (wiek rejestracji dla poszczególnych leków przedstawiono w tab. 2).

Warto w tym miejscu przypomnieć, że chociaż cetyryzyna i lewocetyryzyna są lekami zarejestrowanymi do terapii ANN, to jednak ChPL sugeruje, że mogą one być stosowane u dzieci z alergią pokarmową, reakcją anafilaktyczną oraz pokrzywką już >6. miesiąca życia. Leki te zostały objęte refundacją również we wskazaniach pozarejestacyjnych, co umożliwi ich przepisanie ze zniżką. Podobnie możemy stosować **desloratadynę**, która ma szersze wskazania rejestracyjne oraz bardzo szerokie opcje dawkowania w zależności od wieku dziecka (5 mg/d dla młodzieży

Lek	Granica i wiek rejestracji
Cetyryzyna	≥6 miesięcy
Lewocetyryzyna	≥6 miesięcy
Desloratadyna	≥6 miesięcy*
Loratadyna	≥2 lat
Rupatadyna	≥2 lat
Bilastyna	≥6 lat
Ebastyna	≥12 lat
Feksofenadyna	≥12 lat

* W Polsce preparat zarejestrowany od 1. roku życia.

Tab. 2. Wiek rejestracji leków antyhistaminowych II generacji (wg charakterystyki produktu leczniczego każdego leku)

>12 lat i dorosłych, 2,5 mg/d dla dzieci w wieku 6–11 lat oraz 1,25 mg/d dla dzieci w wieku 1–5 lat, ułatwione postacią farmaceutyczną w syropie).

W tym kontekście należy dodać, że AH, mimo powszechności ich używania, nie są rekomendowane przez EAACI w zapobieganiu ani leczeniu reakcji anafilaktycznej⁽¹⁴⁾.

Atopowe zapalenie skóry

Szczególną uwagę chcielibyśmy poświęcić stosunkowo powszechnemu ordynowaniu AH w atopowym zapaleniu skóry (AZS). Praktyka ta wiąże się z nieuzasadnionym przekonaniem, że przyczyną zmian skórnych w AZS jest nadmierne uwalnianie histaminy. Według współczesnego spojrzenia na tę chorobę świąd w przebiegu AZS wynika z nasilonego stanu zapalnego związanego ze zwiększonym wydzielaniem interleukin typu Th2 (IL-4, IL-5, IL-13 i IL-31) i Th17 (Th17, Th22) oraz zaburzeniem bariery skórnej i wydzielaniem cytokin z grupy alarmin (TSLP, IL-33, IL-25), a więc innych mediatorów niż histamina^(15,16). Dlatego błędny jest pogląd, zgodnie z którym leki z tej grupy mogły przyczyniać się do szybkiego ustępowania zmian skórnych i uporczywego świadu⁽¹⁵⁾. W praktyce często spotyka się niemowlęta leczone z powodu AZS AH I generacji – ketotifenem lub dimetyndenem. Należy podkreślić, że jest to postępowanie całkowicie błędne i nieoparte wiedzą o mechanizmach patogenetycznych w tej chorobie^(15–17). Świąd wynika ze stanu zapalnego w skórze, który najskuteczniej poddaje się leczeniu miejscowemu (steroidami, inhibitorami kalcyneuryny)⁽¹⁶⁾. Wprawdzie ostatnie zalecenia brytyjskie z 2023 roku sugerują możliwość wykonania **1-miesięcznej próby z niesedatywnym AH** (np. **cetyryzyną, lewocetyryzyną lub desloratadyną**), ale trzeba pamiętać o konieczności jego odstawienia w przypadku braku widocznego efektu ponad dotychczasowe leczenie miejscowe, które jest rekomendowane jako podstawa postępowania⁽¹⁸⁾.

W tym miejscu należy jeszcze raz przypomnieć, jakie szkody dla czynności OUN i funkcji poznawczych wiążą się ze stosowaniem sedatywnych AH I generacji.

Działanie sedatywnych leków antyhistaminowych na ośrodkowy układ nerwowy u dziecka

Częstym niezrozumieniem istoty działania sedatywnych AH jest błędne przypisywanie im roli podobnej do „małych benzodiazepin”⁽¹⁷⁾. Uważa się, że działają one uspokajająco, nasennie i przeciwlękowo. Szczególnie chętnie sięga się w tym kontekście po hydroksyzyne. Tymczasem obserwowana sedacja wynika z zupełnie innego mechanizmu. Po pierwsze, po przeniknięciu przez barierę krew–mózg lek interferuje z aktywnością REM mózgu podczas snu, zubażając ją, nawet do 25%, o fazy snu REM^(12,19). Po drugie, dodatkowym aspektem obciążającym jest opóźnione zasypianie, co

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Senność • Niewyraźne widzenie • Zawroty głowy • Bóle głowy • Uczucie zmęczenia • Podwójne widzenie • Szum w uszach • Spadki ciśnienia tętniczego • Zaburzenia rytmu serca – szczególnie w grupie pacjentów, u których niezależnie od przyjmowania leku zaburzenia takie już występują |
|---|

Tab. 3. Działania niepożądane leków przeciwhistaminowych penetrujących do OUN^(wg.31)

sprawia, że dziecko po przyjęciu dawki takiego leku wskutek niewystarczającej długości snu ma problemy z koncentracją i poważnie zaburzone zdolności poznawcze w okresie czuwania^(12,20). Efektu tego nie obserwowano po stosowaniu niesedatywnych AH II generacji. Ośrodkowe działania niepożądane AH penetrujących do OUN, których wystąpienie może być przyczyną niepożądanych następstw w przedszkolu lub szkole u dzieci bądź w pracy lub w czasie prowadzenia pojazdów mechanicznych u dorosłych, przedstawiono w tab. 3.

ALERGICZNY NIEŻYT NOSA

W kontekście ANN stosowanie AH systemowych (doustnych) jest możliwe na równi z AH donosowymi (**azelastyna i olopatadyna**), steroidami donosowymi oraz skojarzeniem steroidu donosowego z AH miejscowym (donosowym)⁽²¹⁾. Praktyka kliniczna wskazuje jednak, że większość pacjentów preferuje postać doustną leku AH. W przypadku dzieci i młodzieży z ANN (a więc większych dzieci, zazwyczaj niebędących niemowlętami) rekomenduje się stosowanie doustnych niesedatywnych AH II generacji, w szczególności **lewocetyryzyny, loratadyny, desloratadyny, rupatadyny, bilastyny** oraz **feksofenadyny**.

Ciekawą nową opcją są połączenia AH donosowych ze steroidem. Na rynku znajdują się dwa takie skojarzenia: metazon z olopatadyną i flutikazon z azelastyną. Takie połączenie wykazuje efekt synergistyczny w zwalczaniu objawów ANN w porównaniu z każdym z tych leków z osobna⁽²²⁾.

Pora dnia dla najlepszego efektu klinicznego leku antyhistaminowego

Warto podkreślić, że z farmakokinetyki i okresu półtrwania tych leków (między 6 godzin dla cetyryzyny i do 17 godzin dla feksofenadyny) wynika, że dla uzyskania najlepszego efektu klinicznego **najlepiej stosować je w godzinach porannych**⁽²³⁾. Niestety nierzadko obserwuje się pacjentów, którzy z obawy o działania niepożądane (senność) przyjmują te leki wieczorem. Jest to błędna i całkowicie bezzasadna praktyka, gdyż wszystkie doustne AH osiągają stężenie maksymalne już po 1–2 godzinach, a więc w czasie, kiedy chcemy korzystać w największym stopniu z aktywności umysłowej i fizycznej i jednocześnie najbardziej potrzebujemy ochrony przed alergenami⁽²⁴⁾.

Klasa A	X
Klasa B	Cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna
Klasa C	Desloratadyna, feksofenadyna, bilastyna, rupatadyna, ebastyna, azelastyna, olopatadyna
Klasa X	Wszystkie AH I generacji (sedatywne) (hydroksyzyna, klemastyna i inne)

Tab. 4. Bezpieczeństwo AH w ciąży wg klasyfikacji FDA. Klasa A i B – najwyższy profil bezpieczeństwa. Klasa X – bezwzględnie przeciwwskazane (wg FDA.gov)

CIĄŻA I LAKTACJA

Stosowanie leków doustnych podczas ciąży może być obciążone ryzykiem uszkodzenia płodu. Z uwagi na znaczące rozpowszechnienie alergii w społeczeństwach europejskich AH plasują się na 4. miejscu wśród najczęściej przyjmowanych leków doustnych podczas ciąży⁽²⁵⁾. Dlatego w przypadku każdej ciężarnej z alergią konieczne jest wnikliwe rozważenie bezpieczeństwa i skuteczności tych leków dla matki i płodu.

Badania nad bezpieczeństwem stosowania AH podczas ciąży są ograniczone, głównie ze względu na etyczne i praktyczne trudności związane z przeprowadzaniem badań klinicznych z udziałem ciężarnych. Ocena ryzyka i korzyści stosowania AH podczas ciąży jest jednak możliwa dzięki informacjom z baz danych dotyczących kobiet, które przyjmowały AH podczas ciąży. Analizując dużą liczbę przypadków oraz wyniki badań na zwierzętach, stwierdzono, że stosowanie cetyryzyny, lewocetyryzyny i loratadyny nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem teratogennym^(26,27), dzięki czemu te trzy leki uzyskały klasę bezpieczeństwa B, co pozwala na ich stosowanie u kobiet w ciąży (tab. 4). Zakłada się tym samym, że pozostałe leki z tej grupy, mające klasę C (można stosować, gdy korzyści przewyższają ryzyko), ustępują wymienionym cząsteczkom.

Stosowanie leków antyhistaminowych podczas laktacji

Również podczas karmienia piersią należy z ostrożnością podchodzić do stosowania AH, aby zapewnić bezpieczeństwo zarówno matce, jak i dziecku. W literaturze można znaleźć coraz więcej badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania AH w okresie laktacji. Zgodnie z rekomendacjami EAACI oraz GA²LEN AH II generacji, takie jak **loratadyna i desloratadyna**, są preferowane podczas karmienia piersią ze względu na ograniczone przenikanie do mleka matki i pomijalne działanie sedatywne⁽²⁸⁾. **Terfenadynę i feksofenadynę** wykrywano w mleku matki, ale ich obecność nie wiązała się z działaniami niepożądanymi dla niemowląt, co wskazuje na ich stosunkowe bezpieczeństwo podczas laktacji^(29,30). Decyzje dotyczące stosowania AH podczas laktacji powinny być oparte na indywidualnej ocenie lekarza, uwzględniającej stan zdrowia matki, potencjalne ryzyko dla dziecka i dostępne alternatywne metody leczenia.

INTERAKCJE LEKOWE

W odniesieniu do AH największe znaczenie mają interakcje farmakokinetyczne zachodzące na etapie metabolizmu, który dokonuje się przy udziale izoenzymów cytochromu P450 (CYP 450). Dlatego przy wyborze leku należy kierować się potencjalnym ryzykiem występowania niekorzystnych interakcji pomiędzy AH a innymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta⁽³¹⁾. Ryzyko to rośnie, gdy stosowany AH jest metabolizowany z udziałem cytochromu P450. Aby zapobiec interakcjom lekowym i ich klinicznym konsekwencjom oraz uniknąć konieczności modyfikowania leczenia, należy wybierać leki, które nie są metabolizowane z udziałem CYP 450. Można wręcz zaryzykować stwierdzenie, że ryzyko interakcji w politerapii jest **najistotniejszym kryterium** wyboru AH. **Choroby alergiczne i astma oskrzelowa należą do najczęstszych chorób o charakterze przewlekłym** i wiąże się z nimi **szczególnie wysokie ryzyko polipragmatyzacji**⁽³²⁾. W dostępnych badaniach farmakoepidemiologicznych wykazano, że u osób z chorobami alergicznymi ryzyko nadmiernej politerapii wzrasta 4,5-krotnie⁽³²⁾. Także w innych obserwacjach zagrożenie politerapią było szczególnie duże przy leczeniu chorób układu krążenia, leczeniu przeciwbólowym oraz w przypadku terapii chorób alergicznych⁽³³⁾.

Na zwiększenie zagrożenia politerapią znacząco wpływa model wielospecjalistycznego leczenia. Im więcej leczących lekarzy, tym większe ryzyko polipragmatyzacji, która najczęściej kojarzy się z brakiem koordynacji zalecanych preparatów, a szczególnie brakiem koordynacji farmakoterapii w ramach opieki lekarza rodzinnego nad pacjentem. Warto pamiętać, że w grupie AH mamy do czynienia ze zróżnicowanym ryzykiem interakcji, co jest związane z charakterystyką poszczególnych leków z tej grupy.

Interakcje loratadyny

Pokarm opóźnia wchłanianie tego leku. Z objawów niepożądanych mogą wystąpić: suchość w jamie ustnej, wypadanie włosów, zaburzenia czynności wątroby, reakcje alergiczne, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca oraz sedacja, która może mieć większe nasilenie niż w przypadku desloratadyny. Lek jest metabolizowany przy udziale izoenzymów cytochromu P450: CYP3A4 i CYP2D6, co powoduje realne ryzyko interakcji farmakokinetycznych z lekami będącymi inhibitorami CYP3A4 (azolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna) oraz sokiem grejpfrutowym. Ich konsekwencją może być wzrost ryzyka zaburzeń rytmu serca⁽³⁴⁾. Istnieje też ryzyko interakcji z lekami będącymi inhibitorami CYP2D6, co ma szczególne znaczenie u osób cechujących się wolnym metabolizmem CYP2D6; w populacji polskiej ich odsetek wynosi 6–14%⁽²⁴⁾.

Interakcje desloratadyny

U osób z niewydolnością wątroby lub nerek stężenie leku może wzrastać nawet 2,5-krotnie (tab. 5). Okres półtrwania

Lek przeciwhistaminowy	Drogi eliminacji z ustroju	Implikacje dla dawkowania u pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby i/lub nerek
Cetyryzyna	Cetyryzyna jest wydalana z organizmu głównie z moczem (około 70% dawki, przede wszystkim w postaci niezmienionej) oraz w mniejszym stopniu z kałem (około 10%)	Łagodnie upośledzenie czynności nerek nie wpływa w istotny sposób na klirens cetyryzyny. U osób z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek oraz poddawanych hemodializie $t_{1/2}$ wydłuża się 3-krotnie, a klirens zmniejsza się o 70%. Przewlekłe choroby wątroby powodują wydłużenie $t_{1/2}$ o 50% i zmniejszenie klirensu o 40%
Lewocetyryzyna	Lewocetyryzyna i jej metabolity w 85% wydalane są z moczem w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego, w 13% – z kałem	U osób z upośledzoną czynnością wątroby modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. U dorosłych z klirens kreatyniny 30–49 ml/min 5 mg co 2 dni, 10–30 ml/min – 5 mg co 3 dni. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek; dawkę należy dostosować indywidualnie, uwzględniając klirens nerkowy i masę ciała pacjenta
Loratadyna	80% dawki wydalane jest w postaci metabolitów z moczem i kałem do 10 dni po podaniu. $t_{1/2}$ loratadyny wynosi 8,4 h (3–20 h), $t_{1/2}$ desloratadyny – 27 h (9–92 h). U chorych w podeszłym wieku $t_{1/2}$ loratadyny wynosi 18,2 h, a jej głównego metabolitu – 17,5 h. U chorych z upośledzeniem czynności wątroby $t_{1/2}$ – 24 h (37 h dla głównego metabolitu)	U osób z zaburzeniem czynności nerek oraz osób w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawki. W przypadku niewydolności nerek lub wątroby oraz u pacjentów w podeszłym wieku dochodzi do przedłużenia czasu działania leku, co należy uwzględnić w schemacie dawkowania
Desloratadyna	Lek wydalany w podobnych proporcjach zarówno z moczem, jak i z kałem	Należy zachować ostrożność w przypadku niewydolności wątroby lub nerek
Feksofenadyna	Wydalanie następuje głównie z żółcią, a do 10% w postaci niezmienionej z moczem	Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u osób z niewydolnością wątroby lub nerek
Rupatadyna	Ulega wydalaniu z moczem i kałem	Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby i nerek
Bilastyna	95% dawki jednorazowej ulega wydalaniu z postaci niezmienionej, w tym około 28% z moczem i około 66% z kałem	Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku lub z zaburzeniem czynności nerek albo wątroby
Ebastyna	Z moczem jest wydalane około 66% przyjętej dawki, głównie w postaci metabolitów. Nie obserwuje się istotnych zmian profilu farmakokinetycznego cerebastyiny – metabolit ebastyny u osób w podeszłym wieku	U chorych z niewydolnością nerek $t_{1/2}$ cerebastyiny wydłuża się do 23–26 h, a w przypadku niewydolności wątroby do około 27 h. Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u osób z zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby

Tab. 5. Stosowanie AH u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby i/lub nerek

i zdolność do wiązania z białkami krwi mają w praktyce znaczenie w zakresie zarówno ilościowej, jak i jakościowej (natężenie występujących objawów niepożądanych) oceny interakcji leków. Z objawów niepożądanych mogą wystąpić: bóle głowy, suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, bardzo rzadko sedacja. Lek nie nasila niekorzystnego działania alkoholu etylowego na OUN. Dotychczas nie stwierdzono interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami, a ryzyko interakcji farmakokinetycznych określa się jako nieznaczne⁽³⁴⁾. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów stosujących polifarmakoterapię, gdy mamy do czynienia ze wzrostem ryzyka niekorzystnych interakcji lekowych.

Interakcje cetyryzyny

Cetyryzyna jest aktywnym metabolitem hydroksyzyny, powstającym w reakcji oksydacji. Cetyryzyna penetruje do OUN w mniejszym zakresie niż hydroksyzyna i jest uznawana za lek II generacji, jednak jej efekt sedacyjny w stosunku do OUN jest wyraźnie większy od innych AH II generacji⁽²⁴⁾. Teofilina zmniejsza nieznacznie klirens cetyryzyny. Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania leków hamujących czynność OUN. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z erytromycyną, pseudoefedryną, azytromycyną, ketokonazolem, cymetydyną, diazepamem ani glipizydem⁽³⁴⁾. Rytonawir zwiększa ekspozycję

na cetyryzynę. Nie odnotowano klinicznie istotnych interakcji z alkoholem, jednak należy unikać jego spożywania podczas stosowania cetyryzyny, ze względu na możliwość nasilenia objawów niepożądanych ze strony OUN.

Interakcje lewocetyryzyny

Ponieważ lewocetyryzyna [enancjomer (R) cetyryzyny] cechuje się dwukrotnie silniejszym powinowactwem do receptora H_1 w stosunku do cetyryzyny, można ją stosować w dawce 5 mg, co z kolei wpływa na zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych, takich jak sedacja czy objawy antycholinergiczne⁽³¹⁾. Zarówno cetyryzyna, jak i lewocetyryzyna mogą nasilać depresyjny wobec OUN wpływ innych równocześnie stosowanych leków (uspokajające, nasenne, przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym, przeciwpyschotyczne, opioidowe leki przeciwbólowe). Obydwa leki mogą upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności złożonych⁽³⁴⁾.

Interakcje feksofenadyny

Feksofenadyna jest metabolitem AH – terfenadyny, jednak jest pozbawiona działań niepożądanych charakterystycznych dla leku macierzystego. Feksofenadyny nie należy przyjmować z silnymi inhibitorami CYP3A4 i z lekami

zobojętniającymi, które mogą zmniejszać wchłanianie leku z przewodu pokarmowego^(31,34).

Interakcje rupatadyny

Rupatadyna to AH, który równocześnie hamuje czynnik aktywujący płytki (*platelet-activating factor*, PAF). Nie powoduje sedacji, nie wpływa również na długość odstępu QTc. Ze względu na brak badań klinicznych u osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy zachować ostrożność u pacjentów z tymi schorzeniami⁽³¹⁾. Ponieważ lek jest metabolizowany przy udziale CYP3A4, należy wzmocnić czujność, stosując go u chorych przyjmujących inhibitory CYP3A4 (np. erytromycynę, flukonazol, diltiazem) oraz statyny metabolizowane przez ten izoenzym (lowastatynę, simwastatynę, atorwastatynę). Podczas leczenia rupatadyną nie wolno pić soku grejpfrutowego, który zwiększa 3,5-krotnie układową ekspozycję na ten lek. Konieczne może być dostosowanie dawki leków wrażliwych na izoenzym CYP3A4 (atorwastatyny, simwastatyny, lowastatyny) oraz leków o wąskim indeksie terapeutycznym, będących substratami dla izoenzymu CYP3A4 (np. cyklosporyny, takrolimusu, syrolimusu, everolimusu, cisaprydu), ponieważ rupatadyna może zwiększać stężenie tych leków w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania rupatadyny z innymi metabolizowanymi lekami o wąskim indeksie terapeutycznym. Rupatadyna w dawce 20 mg przyjęta równocześnie z alkoholem istotnie nasila zaburzenia psychomotoryczne przez niego powodowane; w przypadku dawki 10 mg nasilenie tych zaburzeń było zbliżone do obserwowanych po przyjęciu samego alkoholu^(31,34).

Interakcje bilastyny

Bilastyna jest lekiem o wysokim powinowactwie do receptora H₁. Nie działa na receptory muskarynowe ani nie wykazuje działania sedatywnego. **Pokarm upośledza wchłanianie leku z przewodu pokarmowego**, stąd zalecenie przyjmowania leku przed posiłkiem lub 2 godziny po⁽¹⁰⁾. Ponieważ bilastyna nie ulega metabolizmowi wątrobowemu, nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Wydała się z kałem w postaci niezmienionej, niewielka ilość leku jest wydalana drogą nerkową. Dawkowanie bilastyny nie wymaga modyfikacji w niewydolności wątroby i nerek. Może być bezpiecznie stosowana przez prowadzących pojazdy mechaniczne. Nie wpływa na długość QTc, stąd też może być bezpiecznie stosowana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Jednoczesne stosowanie leków wpływających na aktywność glikoproteiny P lub polipeptydów transportujących aniony organiczne, albo będących ich substratami, może powodować zmiany stężeń bilastyny. Równoległe podanie ketokonazolu lub erytromycyny zwiększa AUC i C_{max} bilastyny, a diltiazem zwiększa stężenie osoczowe leku. Rytonawir i rifampicyna mogą zmniejszać stężenie bilastyny w osoczu. Bilastyna nie nasila depresyjnego wpływu na OUN wywołanego przez lorazepam, jak również zaburzeń wywołanych przez alkohol⁽³¹⁾.

Interakcje ebastyny

Równoległe podawanie ebastyny z inhibitorami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 wiąże się ze wzrostem jej stężenia w surowicy. Podczas jednoczesnego podawania ebastyny z inhibitorami CYP3A4 obserwowano zwiększenie stężenia ebastyny i w mniejszym stopniu cerebastyny w osoczu, jednak wpływ na efekt farmakodynamiczny nie był istotny klinicznie. Z kolei induktory CYP3A4 – ryfampicyna, karbamazepina, wyciągi z dziurawca, barbiturany i deksametazon – zmniejszają stężenie ebastyny w osoczu i osłabiają jej działanie przeciwhistaminowe.

PACJENCI W PODESZŁYM WIEKU

W populacji senioralnej z uwagi na możliwe działania niepożądane AH oraz zmiany w farmakokinetyce zachodzące wraz z wiekiem najistotniejsze z praktycznego punktu widzenia są trzy problemy:

1. sedacja lub jej nasilenie z uwagi na przyjmowanie AH w polifarmakoterapii;
2. bezpieczeństwo kardiologiczne AH;
3. wpływ leków na bezpieczeństwo ruchu drogowego, wynikający z możliwych interakcji lekowych w tym wieku i dalsze upośledzenie sprawności psychofizycznej kierujących pojazdami⁽³³⁾.

Leki antyhistaminowe a sedacja

Sedacja będąca konsekwencją przyjmowania AH może być przyczyną upadków i urazów wynikających nierzadko z zespołu kruchości. W populacji geriatrycznej w przypadku występowania wskazań do stosowania AH zaleca się przyjmowanie **bilastyny, desloratadyny lub feksofenadyny**⁽³¹⁾.

Bezpieczeństwo kardiologiczne leków antyhistaminowych

AH II generacji charakteryzują się optymalnym ryzykiem w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego⁽²⁴⁾. Wynika to z ich selektywności receptorowej i stosowania scentralizowanej oceny elektrokardiogramu (EKG) przez ekspertów kardiologów podczas badań klinicznych nad nowymi lekami we wszystkich fazach badań klinicznych. Lekiem, który jako pierwszy zwrócił uwagę na wpływ AH na serce, był astemizol. Dopiero późniejsze badania kliniczne u ludzi i eksperymenty na zwierzętach wykazały, że astemizol i terfenadyna silnie hamują kanały potasowe w komórkach mięśnia sercowego, co opóźnia repolaryzację mięśnia komór, a klinicznie jest związane z wydłużeniem odstępu QTc. Bezpośrednią konsekwencją tego zjawiska jest znaczący wzrost ryzyka zagrażających życiu arytmii komorowych, co w praktyce opisuje się jako ryzyko torsadogenności po tych AH⁽³³⁾. Dlatego wspomniane leki ze względu na stosunkowo duże ryzyko sercowo-naczyniowych

objawów niepożądanych zostały wycofane z rynku farmaceutycznego. Ryzyko torsadogenności nie dotyczy innych AH niż astemizol i terfenadyna, a więc nie jest efektem klasy, a od czasu tego odkrycia w badaniach klinicznych dotyczących wszystkich AH ocenia się ich wpływ na odstęp QTc.

Nowe wytyczne dotyczące leczenia pokrzywek przewlekłych zmieniły spojrzenie na potencjalne i rzeczywiste bezpieczeństwo AH. Ustalone w nich postępowanie polegające na zwiększaniu standardowej dawki AH do dawki poczwórnej może wydłużać odstęp QTc, lecz ryzyko to powinno być oceniane indywidualnie.

W badaniach wykazano, że **bilastyna** cechuje się stosunkowo **najlepszym bezpieczeństwem kardiologicznym**⁽³¹⁾. Stosowana w dawkach 20–100 mg (pięciokrotność dawki zarejestrowanej) nie wpływała ani na morfologię EKG, ani na czas trwania odstępu QTc⁽³¹⁾. W żadnym badaniu klinicznym nie stwierdzono także jej wpływu na morfologię EKG ani czas trwania QTc, co ma szczególnie istotne znaczenie w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca.

Stosowanie leków antyhistaminowych a bezpieczeństwo ruchu drogowego

AH, w szczególności I generacji, penetrujące do OUN przez barierę krew–mózg mogą znacząco upośledzać sprawność psychofizyczną, co w szczególności dotyczy osób prowadzących pojazdy mechaniczne⁽³³⁾. Działania niepożądane tych leków zwiększające ryzyko nieprawidłowych zachowań związanych z prowadzeniem pojazdu wymieniono w tab. 6. Warto przypomnieć, że AH z uwagi na swoje parametry farmakokinetyczne w odniesieniu do bezpieczeństwa ruchu drogowego **mogą być groźniejsze od alkoholu**⁽³⁵⁾.

U kierowców lub pilotów, którzy z powodu alergii wziewnej muszą być leczeni AH, **zaleca się stosowanie bilastyny, desloratadyny lub feksofenadyny**.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Wydłużenie czasu reakcji, zwykle o 3–5 sekund w zależności od cech rezydujących pacjenta, chorób współistniejących i innych jednocześnie stosowanych leków • Nieprawidłowa ocena odległości – możliwość najechania na pojazd poprzedzający czy uderzenia w przeszkodę statyczną • Rozmycie pola widzenia • Pogorszenie widzenia w ciemności – efekt antycholinergiczny • Zaśnięcie za kierownicą • Niekontrolowana zmiana pasa jazdy – możliwość zjechania na przeciwległy pas ruchu, nieprawidłowe pokonywanie zakrętów • Nagłe zaburzenie toru jazdy – działanie antycholinergiczne, indukowanie zawrotów głowy, efekt hipotensyjny • Brak prawidłowej reakcji na nagłe sytuacje i zagrożenia w ruchu drogowym, w tym nieprawidłowe reakcje na pojazd uprzywilejowany – szumy uszne, zaburzenie pola widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, wydłużenie czasu reakcji w wyniku sedacji |
|---|

Tab. 6. Działania niepożądane AH I generacji o ośrodkowym działaniu przeciwhistaminowym i ich skutki prowadzące do upośledzonej sprawności bezpiecznego prowadzenia pojazdów^(wg 31)

Sytuacja	Zalecane	Niezalecane
Niemowlęta Małe dzieci (<2 lat)	Cetyryzyna Lewocetyryzyna Desloratadyna	Dimetynden Ketotifen Klemastyna
Dzieci w wieku przedszkolnym (2–6 lat)	Jw. + Loratadyna Rupatadyna	Prometazyna Difenhydramina
Dzieci w wieku szkolnym	Jw. + Feksofenadyna Bilastyna	Jw.
Ciąża	Cetyryzyna Lewocetyryzyna Loratadyna	Desloratadyna Feksofenadyna Bilastyna Rupatadyna Ebastyna Azelastyna Olopatadyna Wszystkie AH I generacji
Karmienie piersią	Loratadyna Desloratadyna Feksofenadyna	Wszystkie inne
Niewydolność nerek	Bilastyna Desloratadyna Feksofenadyna	Wszystkie pozostałe
Niewydolność wątroby	Bilastyna Feksofenadyna	Cetyryzyna Loratadyna Ebastyna Lewocetyryzyna Desloratadyna Rupatadyna (konieczność adiacji dawki w niewydolności wątroby)
Wiek podeszły	Bilastyna Desloratadyna Feksofenadyna	Wszystkie pozostałe

Tab. 7. Rekomendacje i przeciwwskazania do stosowania AH w różnych grupach wiekowych oraz w zależności od innych cech klinicznych

PODSUMOWANIE

Wiek XXI to czas medycyny spersonalizowanej także w leczeniu alergii i stosowaniu AH. Dzisiaj nie poprzestajemy na zaleceniu „jakiegoś leku antyhistaminowego”, lecz staramy się dopasować go do konkretnej sytuacji klinicznej, wieku pacjenta (niemowlę, dziecko w wieku przedszkolnym, nastolatek), chorób współistniejących (niewydolność narządów wewnętrznych, wielochorobowość), a nawet stanów perinatalnych u pacjentek z alergią (ciąża, laktacja) (tab. 7)⁽³³⁾.

Konflikt interesów

WF otrzymał wynagrodzenie za prowadzenie wykładów od firm: Polpharma, Glenmark, Adamed, Berlin Chemie.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: WF. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: WF. Analiza i interpretacja danych: WF, JW. Napisanie artykułu: WF, JW. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: WF, JW. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: WF, JW.

Piśmiennictwo

1. Jameson JL, Longo DL: Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 2015; 372: 2229–2234.
2. de Benedictis FM, de Benedictis D, Canonica GW: New oral H1 antihistamines in children: facts and unmet needs. *Allergy* 2008; 63: 1395–1404.
3. Kim EJ, Zhang Z, Hlobik M et al.: Urticaria in infants: a single-institution retrospective study. *Pediatr Dermatol* 2024; 41: 260–262.
4. Jamjanya S, Danpanichkul P, Ongsupankul S et al.: Evaluation of pharmacological treatments for acute urticaria: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; S2213-2198(24)00074-6.
5. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M et al.: The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022; 77: 734–766.
6. Dart RC, Paul IM, Bond GR et al.: Pediatric fatalities associated with over the counter (nonprescription) cough and cold medications. *Ann Emerg Med* 2009; 53: 411–417.
7. Lazarus SG, Lanski SL, Smith AS et al.: Cold preparation use in young children after FDA warnings: do concerns still exist? *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52: 534–539.
8. Yehya A, Numan M, Matalqah L: No time for lullabies: tracing down pharmacological effects & uses of H1-antihistamines in children younger than 6 years. *Glob Pediatr Health* 2021; 8: 2333794X21992170.
9. Sharfstein JM, North M, Serwint JR: Over the counter but no longer under the radar – pediatric cough and cold medications. *N Engl J Med* 2007; 357: 2321–2324.
10. Parisi GF, Licari A, Papale M et al.: Antihistamines: ABC for the pediatricians. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31 Suppl 24: 34–36.
11. European Medicines Agency: PRAC recommends new measures to minimise known heart risks of hydroxyzine-containing medicines. European Medicines Agency, 2015. EMA/85678/2015.
12. Church MK, Maurer M, Simons FER et al.: Risk of first-generation H₁-antihistamines: a GA²LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459–466.
13. Pampura AN, Papadopoulos NG, Spičák V et al.: Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 367–378.
14. Muraro A, Worm M, Alviani C et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group: EAACI guidelines: anaphylaxis (2021 update). *Allergy* 2022; 77: 357–377.
15. Osinka K, Dumycz K, Kwiek B et al.: Novel therapeutic approaches to atopic dermatitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2018; 66: 171–181.
16. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B et al.: First update of the living European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; 37: e1283–e1287.
17. He A, Feldman SR, Fleischer AB Jr: An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 92–96.
18. Matthews SJ, Housam N, Lawton S et al.: Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management-summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2023; 382: 1538.
19. Boyle J, Eriksson M, Stanley N et al.: 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: 1343–1351.
20. Church MK: Allergy, histamine and antihistamines. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 241: 321–331.
21. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al.: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58 (Suppl S29): 1–464.
22. Gross GN, Berman G, Amar NJ et al.: Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122: 630–638.e3.
23. Delgado J, Dávila IJ, Domínguez-Ortega J; Severe Asthma Group (SEAG): Clinical recommendations for the management of biological treatments in severe asthma patients: a consensus statement. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 31: 36–43.
24. Li L, Liu R, Peng C et al.: Pharmacogenomics for the efficacy and side effects of antihistamines. *Exp Dermatol* 2022; 31: 993–1004.
25. Dávila I, del Cuvillo A, Mullol J et al.: Use of second generation H₁ antihistamines in special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23 Suppl 1: 1–16.
26. Etwel F, Djokanovic N, Moretti ME et al.: The fetal safety of cetirizine: an observational cohort study and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34: 392–399.
27. Seto A, Einarson T, Koren G: Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14: 119–124.
28. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al.; endorsed by the following societies: AAAAI, AAD, AAIITO, ACAAI, AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, ELAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA²LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, ÖGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGDV, SIAAIC, SIDeMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV and WAO: The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393–1414.
29. Van de Perre P, Molès JP, Nagot N et al.: Revisiting Koch's postulate to determine the plausibility of viral transmission by human milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32: 835–842.
30. Gade EJ, Tidemandsen C, Hansen AV et al.: Challenges in the successful management of asthma during conception, pregnancy and delivery. *Breathe (Sheff)* 2022; 18: 220013.
31. Woron J: Wybór leku przeciwhistaminowego w farmakoterapii chorób alergicznych. O czym warto pamiętać stosując bilastynę? *Terapia* 2023; 31 (1): 40–45.
32. Shakhova NV, Kashinskaya TS, Kamaltynova EM: Prevalence of bronchial asthma and allergic diseases among children. *Allergology and Immunology in Pediatrics* 2022; 69: 5–12.
33. Kuna P, Jurkiewicz D, Czarnecka-Operacz MM et al.: The role and choice criteria of antihistamines in allergy management – expert opinion. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2017; 4: 7–19.
34. Pawłowska I, Kuźbicka K, Krzyżaniak N et al.: Interactions between selected over-the-counter drugs and food: clinical relevance and prevention. *Int J Food Sci Nutr* 2022; 73: 1005–1018.
35. Verster JC, Mets MA: Psychoactive medication and traffic safety. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 1041–1054.