

# Gli antistaminici di nuova generazione: quando, come, perché

BIANCA LATTANZI<sup>1</sup>, ARCANGELA GUERRIERI<sup>2</sup>, FERNANDO MARIA DE BENEDICTIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ancona

<sup>2</sup>Pediatra di famiglia, Ancona

*Una rassegna concettuale sugli antistaminici in generale, sugli antistaminici di seconda generazione e infine, e in particolare, sui tre antistaminici di nuova generazione (che sono poi quelli che si usano comunemente). Uno dei tanti progressi quasi-silenziosi della pratica quotidiana che ci consente di utilizzare dei farmaci clinicamente preziosi in totale sicurezza e in assenza di effetti fastidiosi.*

Gli antistaminici sono farmaci ampiamente utilizzati in età pediatrica per il trattamento delle malattie allergiche. Nell'opinione comune sono ritenuti di provata efficacia e sicurezza; tuttavia molti di questi composti non sono stati sufficientemente studiati nel bambino<sup>1</sup>.

Scopo di questo articolo è di discutere le caratteristiche farmacologiche e l'utilizzazione clinica di questi farmaci, con particolare riguardo per le molecole di ultima generazione.

## ISTAMINA E RECETTORI PER L'ISTAMINA

L'istamina, un'ammina primaria rilasciata in seguito alla stimolazione immunologica e non immunologica dei mastociti e dei basofili, gioca un ruolo chiave nella patogenesi delle malattie allergiche, in particolare rinite e orticaria<sup>2</sup>. Diversi studi hanno evidenziato che le concentrazioni di istamina sono aumentate nelle secrezioni nasali di pazienti con rinite allergica dopo esposizione all'allergene e nelle lesioni cuta-

## NEW GENERATION ANTIHISTAMINES: WHEN, HOW, WHY

(Medico e Bambino 2008;27:511-519)

### Key words

Antihistamines, Allergic diseases

### Summary

Second-generation antihistamines differ from first-generation because of their elevated specificity and affinity for peripheral H1-receptors and because of their lower penetration in to the central nervous system, having fewer sedative effects as a result. Over the last few years, new compounds with different pharmacokinetic properties have been synthesized. The majority of these exhibit anti-inflammatory properties that are independent of their action on the H1-receptors. More recent improvements of the molecules, generally in the form of active metabolites, led to the synthesis of new-generation antihistamines. In the past, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of H1 antihistamines were not optimally investigated in the pediatric population, especially in infants and young children. The pharmacology of second-generation H1 antihistamines has been investigated relatively deeper than old antihistamines in children, but a major attention to this aspect should be reserved in future studies. In this article, the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of the new oral antihistamines are described. Furthermore, their side effects, safety and the clinical use in different allergic conditions in childhood are considered.

nee di pazienti con orticaria<sup>2</sup>. È stato inoltre dimostrato che l'istamina influenza l'attività e la maturazione di molte cellule (neutrofili, eosinofili, macrofagi, monociti, linfociti T, cellule epiteliali ed endoteliali) coinvolte nei fe-

nomeni infiammatori e immunologici, ed è pertanto direttamente o indirettamente coinvolta nei fenomeni infiammatori e di immunomodulazione<sup>3,4</sup>.

L'istamina esercita i suoi effetti interagendo principalmente con uno dei

quattro sottotipi di recettori specifici (H1, H2, H3, H4)<sup>1</sup>. Questi recettori differiscono per localizzazione e capacità di legame all'istamina. I recettori H1 e H2 sono molto rappresentati nella specie umana, a differenza dei recettori H3 e H4.

L'istamina esercita i suoi effetti nelle malattie allergiche, interagendo principalmente con i recettori H1 presenti nei vari organi. L'interazione dell'istamina con il recettore H1 induce l'attivazione del segnale intracellulare e del fattore di trascrizione nucleare  $\kappa\beta$ , evocando in tal modo i sintomi classici della reazione istaminica. Nel naso l'istamina stimola le terminazioni nervose sensoriali (prurito e starnuti), aumenta la permeabilità vascolare (edema e ostruzione) e induce la secrezione delle ghiandole (rinorrea). Nella cute provoca vasodilatazione (eritema ed edema) e stimola le terminazioni nervose sensoriali (prurito). Nel polmone la sua azione principale si esercita sulla muscolatura bronchiale (broncostruzione)<sup>2</sup>.

I farmaci attivi sul recettore H1 sono classicamente denominati antistaminici H1. Nel presente articolo questi farmaci verranno convenzionalmente indicati con il termine generico di "antistaminici".

## CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTISTAMINICI

Gli antistaminici differiscono in base alla loro struttura chimica, alle caratteristiche farmacologiche e ai potenziali effetti collaterali<sup>3</sup>. Tradizionalmente sono classificati in 6 categorie: etilendiamine, etanolamine, alchilamine, fenotiazine, piperazine, piperidine (Tabella I).

In base agli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) sono comunemente classificati in molecole di prima e di seconda generazione. Va a riguardo sottolineato che molti antistaminici di seconda generazione sono il risultato di una modificazione chimica di molecole appartenenti alla prima generazione.

Gli antistaminici di prima generazione sono rapidamente assorbiti e me-

tabolizzati; pertanto devono essere somministrati più volte al giorno, soli-

tamente tre o quattro. A causa della particolare struttura molecolare, attraversano la barriera emato-encefalica e si legano facilmente ai recettori H1 cerebrali, con conseguente effetto sedativo.

Negli ultimi 20 anni l'industria farmaceutica ha sviluppato antistaminici con elevata potenza, notevole affinità recettoriale, lunga emivita e minimi effetti collaterali. Questi composti di seconda generazione non passano facil-

### CLASSIFICAZIONE CHIMICA DEGLI ANTISTAMINICI

<b>Etilendiamine</b>	Antazolina Pirilamina Tripelinamina
<b>Etanolamine</b>	Difenidramina Clemastina Dimenidrinato Doxilamina Feniltossamina
<b>Alchilamine</b>	Feniramina Bromofeniramina Clorfeniramina Deslorfeniramina Triprolidina Acrivastina
<b>Fenotiazine</b>	Prometazina Mequitazina Trimeprazina
<b>Piperazine</b>	Ciclizina Buclizina Idrossizina Meclizina Oxatomide Cetirizina Levocetirizina
<b>Piperidine</b>	Cipropeptadina Azatidina Ketotifene Loratadina Desloratadina Terfenadina Fexofenadina Elastina Mizolastina

Tabella I

### CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTISTAMINICI PER GENERAZIONE

<b>Prima generazione</b>	Pirilamina Antazolina Tripeleinamina Difenidramina Clemastina Clorfeniramina Triprolidina Prometazina Mequitazina Idrossizina Chetotifene Ciclizina Azatadina Cipropeptadina
<b>Seconda generazione</b>	Acrivastina Cetirizina Ebastina Loratadina Mizolastina
<b>Nuova generazione</b>	Desloratadina Fexofenadina Levocetirizina

Tabella II

### CARATTERISTICHE DEGLI ANTISTAMINICI DI DIVERSA GENERAZIONE

Antistaminici di 1° generazione	Antistaminici di 2° generazione
Attraversano la barriera emato-encefalica (alta lipofilia, basso peso molecolare, bassa affinità per la pompa di efflusso)	Non attraversano (o poco) la barriera emato-encefalica (bassa lipofilia, alto peso molecolare, alta affinità per la pompa di efflusso)
Potenziali effetti collaterali (sedazione, iperattività, insonnia, convulsioni)	Scarsi effetti collaterali (sedazione, astenia)
Assenza di studi clinici in età pediatrica	Presenza di studi clinici in età pediatrica
Frequenti segnalazioni di effetti tossici	Assenza di segnalazioni di effetti tossici
Dose letale accertata	Sovradosaggio non letale

Tabella III

mente la barriera emato-encefalica e quindi raramente inducono sedazione. Come conseguenza delle loro caratteristiche chimiche, tali farmaci possono essere somministrati una o due volte al giorno.

Con l'intento di migliorare gli effetti terapeutici degli antistaminici di seconda generazione, sono stati sintetizzati nel corso degli anni nuovi composti, la maggior parte dei quali sotto forma di metaboliti attivi delle molecole di partenza. Questi farmaci sono stati erroneamente considerati antistaminici di terza generazione, creando non poca confusione. Per questo motivo si è reso necessario istituire un Gruppo di esperti (*Consensus Group on New Generation Antihistamines*, CONGA), con l'obiettivo primario di stabilire i criteri minimi necessari affinché un farmaco, pur rimanendo nell'ambito dei composti di seconda generazione, possa essere classificato come "antistaminico di nuova generazione"<sup>6</sup>. La suddivisione e le caratteristiche di classe degli antistaminici sono evidenziate nelle *Tabelle II e III*.

## EFFETTI SUL RECETTORE H1

Per anni si è ritenuto che gli antistaminici agissero come antagonisti competitivi dell'istamina, bloccando il sito di legame al recettore. Recentemente è

stato dimostrato che il recettore dell'istamina esiste sia in forma attiva che inattiva: tali forme sono in equilibrio sulla superficie cellulare e interagiscono rispettivamente con l'agonista (istamina) o con gli "agonisti inversi" (antistaminici) (*Figura 1*)<sup>7</sup>.

L'efficacia degli antistaminici nel trattamento delle malattie allergiche è stata tradizionalmente attribuita alla loro capacità di ridurre l'attività dell'istamina sui recettori H1 localizzati sulle cellule endoteliali, sulla muscolatura liscia delle vie aeree e sulle terminazioni nervose sensoriali. Pertanto gli antistaminici sono in grado di:

- ridurre la permeabilità vascolare e la secrezione ghiandolare;
- migliorare la rinorrea, l'eritema e l'edema cutaneo;
- promuovere la broncodilatazione;
- ridurre gli starnuti, il prurito nasale e quello cutaneo<sup>5</sup>.

I meccanismi di azione e i potenziali effetti avversi degli antistaminici H1 sono evidenziati nella *Figura 2*.

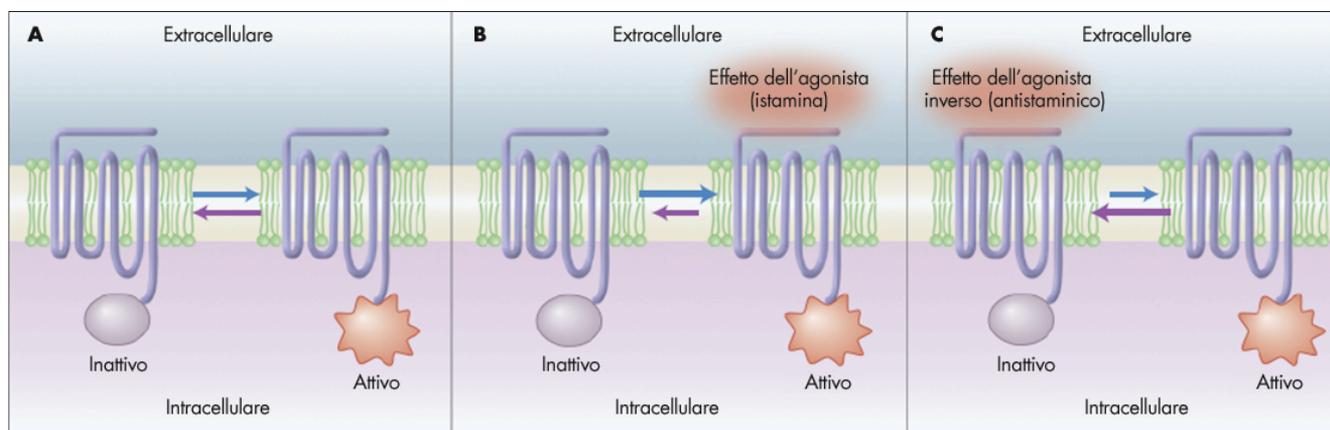
## EFFETTI ANTINFIAMMATORI

Oltre all'effetto sui recettori H1, alcuni antistaminici manifestano anche attività antinfiammatoria e antiallergica. Queste proprietà, dimostrate in studi in vivo e in vitro spesso a dosaggi su-

periori a quelli utilizzati nella pratica corrente, evidenziano la capacità di questi farmaci di modulare l'attività dei mastociti e dei basofili, inibendo il rilascio di mediatori quali l'istamina, la triptasi, i leucotrieni ecc. Alcuni antistaminici di seconda generazione hanno proprietà antiallergiche, indipendentemente dalla loro interazione con il recettore H1: questi composti sono capaci di inibire l'afflusso degli eosinofili sul sito del challenge allergenico negli individui sensibilizzati, di ridurre l'espressione delle molecole di adesione sull'epitelio, di ridurre la sopravvivenza degli eosinofili e di modulare la produzione di citochine infiammatorie, quali ad esempio IL-4, IL-13, TNF- $\alpha$ <sup>8-13</sup>. Che queste modificazioni abbiano però di fatto un reale significato clinico è tutt'altro che scontato e ulteriori studi, in particolare indirizzati al confronto tra diversi farmaci, sono necessari al riguardo.

## FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA

La farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione) e la farmacodinamica degli antistaminici non sono state ben studiate in età pediatrica, in particolare nella prima infanzia. La carenza di dati è da attribuire soprattutto al fatto che studi di



**Figura 1.** Il colore viola rappresenta il recettore H1 trans-membrana; il colore verde rappresenta la membrana cellulare. Nel pannello A lo stato inattivo del recettore H1 dell'istamina è in equilibrio con lo stato attivo. Nel pannello B l'agonista (istamina), che ha un'attività preferenziale per lo stato attivo, stabilizza il recettore in questa conformazione e conseguentemente causa un mutamento dell'equilibrio verso lo stato attivo. Nel pannello C un agonista inverso (antistaminico), che ha un'attività preferenziale per lo stato inattivo, stabilizza il recettore in questa conformazione e conseguentemente causa un mutamento dell'equilibrio verso lo stato inattivo (da: Simons FE. *Advances in H1-antihistamines*. *N Engl J Med* 2004;251:2203-17, modificata).

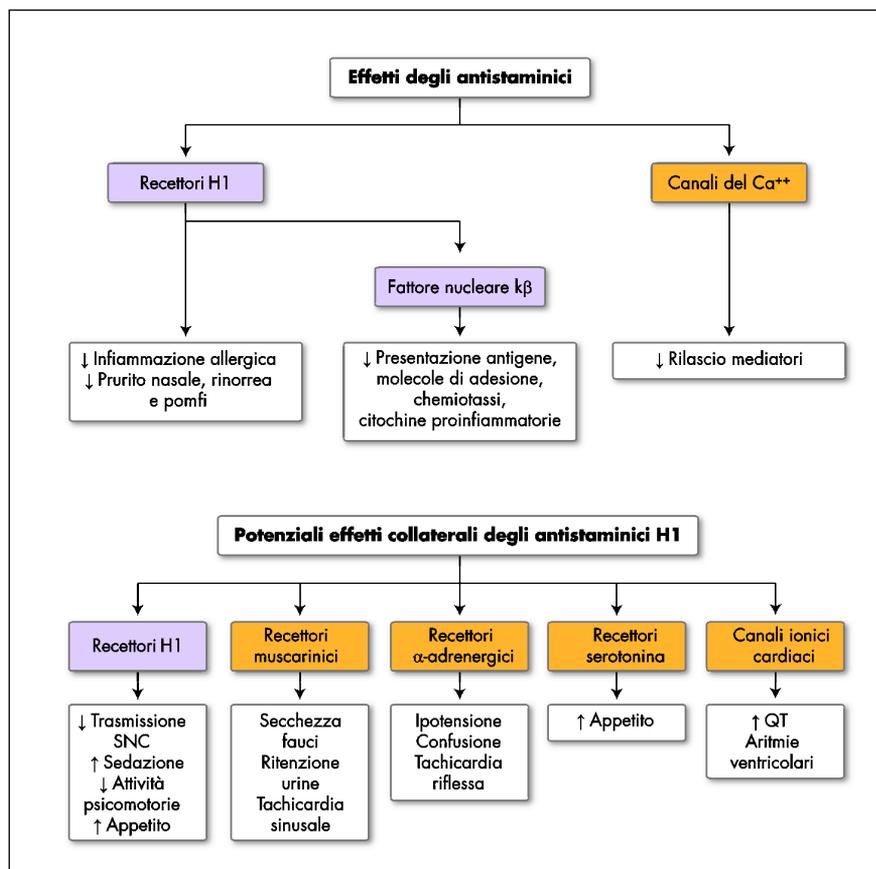


Figura 2. Il colore viola si riferisce alle azioni mediate attraverso il recettore H1; il colore giallo alle azioni mediate attraverso altri recettori o attraverso i canali ionici (↑ aumentato; ↓ ridotto).

questo tipo sono piuttosto invasivi e richiedono una compliance non facile da ottenere nel bambino.

In assenza di dati farmacologici adeguati, i dosaggi e gli intervalli di somministrazione di molti antistaminici in età pediatrica sono stati spesso estrapolati da quelli raccomandati per l'adulto. Poiché nel bambino la farmacocinetica è influenzata dalla maturazione delle funzioni d'organo (es. svuotamento gastrico, motilità intestinale, maturazione enzimatica, funzione renale), le dosi utilizzate in età pediatrica potrebbero non sempre essere ottimali in termini di sicurezza ed efficacia<sup>14</sup>. Negli ultimi anni, tuttavia, alcuni antistaminici di seconda generazione sono stati studiati con maggiore attenzione rispetto a quanto effettuato in passato con i composti di prima generazione ed è stato pertanto possibile ottenere dati farmacocinetici nelle specifiche età pediatriche<sup>15</sup>.

### GLI ANTISTAMINICI DI NUOVA GENERAZIONE

La desloratadina (DSL), la fexofenadina (FXF) e la levocetirizina (LCT) sono considerati antistaminici di nuova generazione. Durante il processo di sintesi dai loro precursori sono stati perseguiti specifici obiettivi di sviluppo: in particolare, il miglioramento della farmacocinetica nella trasformazione della loratadina in DSL; l'eliminazione della cardiotoxicità nella trasformazione della terfenadina in FXF; il miglioramento della selettività e dell'affinità recettoriale nella trasformazione della cetirizina in LCT.

#### Desloratadina

La desloratadina (DSL) è il metabolita attivo della loratadina e ha una elevata affinità per i recettori H1. Il farmaco interagisce con 5 sottotipi di recettori muscarinici e pertanto ha una

selettività per i recettori H1 inferiore rispetto ad altri farmaci della stessa generazione<sup>16</sup>. La DSL è rapidamente assorbita e viene metabolizzata dal citocromo P450 a livello epatico<sup>17</sup>. Sebbene sia ipotizzabile una potenziale interazione con farmaci metabolizzati per la stessa via (es. eritromicina e ketoconazolo), non ci sono chiare evidenze cliniche su questo aspetto<sup>18,19</sup>.

Nella popolazione pediatrica gli studi di farmacocinetica con la DSL sono stati condotti nella prima infanzia, in età prescolare e scolare (Tabella IV).

Dosi di 1,25 mg e di 2,5 mg, rispettivamente in età compresa tra 2-5 anni e tra 6-11 anni, inducono valori farmacocinetici simili a quelli riscontrabili in adulti che assumono dosi di 5 mg<sup>20</sup>. In uno studio effettuato in bambini della prima infanzia sono risultate appropriate dosi giornaliere di 1 mg per l'età compresa tra 6 mesi e 1 anno, e di 1,25 mg per l'età tra 1 e 2 anni<sup>21</sup>. Gli studi di farmacodinamica con la DSL sono stati condotti esclusivamente in adulti e in adolescenti<sup>22</sup>.

Non esistono studi di farmacodinamica con la DSL in età pediatrica utilizzando il modello nasale. Tuttavia, in adulti con rinite allergica sottoposti a test di provocazione antigenico, è stato osservato un evidente miglioramento dei sintomi nasali rispetto al placebo<sup>23,24</sup>.

#### Fexofenadina

La fexofenadina (FXF), metabolita attivo della terfenadina, ha una grande affinità e selettività per i recettori H1. Il farmaco è assorbito rapidamente ed è metabolizzato in minima quantità<sup>25</sup>.

Nella popolazione pediatrica la farmacocinetica e la farmacodinamica della FXF sono state valutate solo in bambini in età scolare e negli adolescenti (Tabella IV). In questi pazienti i parametri farmacocinetici risultano simili a quelli degli adulti e suggerirebbero pertanto l'utilizzazione del farmaco in un'unica dose giornaliera<sup>26</sup>.

Gli studi di farmacodinamica con la FXF sono stati condotti nella popolazione pediatrica utilizzando il modello cutaneo. In bambini in età scolare, 30 mg di FXF sopprimono solo parzial-

**PARAMETRI FARMACOCINETICI DEGLI ANTISTAMINICI DI NUOVA GENERAZIONE IN BASE ALL'ETÀ**

	Adulti	Bambini	Lattanti
<b>Desloratadina</b>			
T <sub>max</sub> (h)	3,2	3,1 - 3,6	3,1 - 3,2
T 1/2 (h)	12,2	16,4 - 19,4	12,4 - 14,6
AUC (ng/h/ml)	43,2	42,0 - 48,6	34,4 - 38,7
<b>Fexofenadina</b>			
T <sub>max</sub> (h)	2,6	2,4	-
T 1/2 (h)	14,4	18,3	-
Clearance (ml/min/kg)	15,3	14,4	-
<b>Levocetirizina</b>			
T <sub>max</sub> (h)	1,2	1,2	1,0
T 1/2 (h)	7,8	5,7	4,1
Clearance (ml/min/kg)	0,6	0,8	1,1

T<sub>max</sub>: tempo in cui è raggiunta la massima concentrazione; T 1/2: emivita; AUC: area sotto la curva.

Tabella IV

mente la reazione infiammatoria dell'iperemia e del pomfo<sup>27</sup>; tale dato suggerisce che la dose giornaliera da utilizzare nel bambino dovrebbe essere superiore rispetto a quanto generalmente raccomandato (30 mg) e da somministrare due volte al giorno<sup>27</sup>. Negli adolescenti, 180 mg di FFXF riducono la reazione istaminica cutanea in misura maggiore rispetto al placebo in tempi compresi tra 2 e 24 ore<sup>24</sup>. Non esistono studi di farmacodinamica condotti con FFXF nell'infanzia utilizzando il modello nasale. Tuttavia, negli adulti con rinite allergica sottoposti a test di provocazione antigenico, la FFXF induce un miglioramento dei sintomi nasali significativamente superiore rispetto al placebo<sup>26</sup>.

**Levocetirizina**

La levocetirizina (LCT) è l'enantiomero R della cetirizina racemica. Ha un'elevata selettività e affinità per i recettori H1. La molecola ha una conformazione stabile e non è convertita in destro-cetirizina. La LCT è rapidamente assorbita e poco metabolizzata. Come conseguenza delle caratteristiche farmacocinetiche, la LCT ha un basso potenziale di interazione con altri farmaci<sup>28</sup>.

La farmacocinetica della LCT è stata studiata nelle varie età pediatriche (Tabella IV). I parametri farmacocine-

tici in bambini in età scolare differiscono poco da quelli degli adulti<sup>29</sup> e pertanto un'unica somministrazione giornaliera è da considerare adeguata in questa età. I dati farmacocinetici sono invece diversi nei bambini della prima infanzia<sup>30,31</sup> e suggeriscono l'opportunità di utilizzare in questa fascia di età due somministrazioni giornaliere e dosi pro kg più elevate<sup>31</sup>. Le peculiarità farmacocinetiche della LCT possono comunque consentire il frazionamento bi-giornaliero della dose anche nel bambino in età prescolare quando si desidera un effetto più marcato e duraturo. Nella popolazione pediatrica sono stati condotti studi farmacodinamici con la LCT utilizzando il modello cutaneo. In bambini in età scolare il farmaco ha evidenziato un effetto soppressivo molto potente e duraturo (fino a 24 ore) sull'iperemia e sul pomfo indotti dall'istamina<sup>31</sup>. Le risposte cutanee indotte dall'istamina sono state inibite anche nei bambini di età inferiore a 2 anni che ricevevano una dose di 0,125 mg/kg due volte al giorno per 90 giorni<sup>30</sup>. In età pediatrica non esistono studi farmacodinamici con LCT utilizzando il modello nasale. Tuttavia, negli adulti con rinite allergica sottoposti a test di provocazione specifico, la LCT induce un miglioramento della pervietà nasale e dello score dei sintomi superiore rispetto al placebo<sup>23,24</sup>.

**EFFETTI COLLATERALI**

**Sistema nervoso centrale**

I recettori H1 sono ampiamente distribuiti su tutto il SNC, anche se il loro ruolo fisiologico in questa sede non è ancora completamente chiaro. Gli antistaminici possono causare numerosi effetti collaterali sul SNC, tra i quali sedazione (da una modesta sonnolenza fino al sonno profondo), depressione (disturbi della coordinazione, vertigini, perdita di concentrazione) e occasionalmente agitazione<sup>32</sup>.

Per un antistaminico, il principale determinante per la comparsa di effetti sul SNC è costituito dalla maggiore o minore capacità di attraversare la barriera emato-encefalica. Tale capacità è influenzata da vari fattori, quali la lipofilia, il peso molecolare, l'esistenza di un meccanismo di trasporto attivo, la capacità di legame con la glicoproteina P della pompa di efflusso (che è espressa sulla superficie delle cellule endoteliali non fenestrate dei vasi del SNC), il grado di affinità per i recettori H1 nel SNC<sup>32</sup>.

Come conseguenza della elevata lipofilia, del basso peso molecolare, della bassa affinità per la glicoproteina P della pompa di efflusso e dell'alto grado di affinità per i recettori cerebrali H1, gli antistaminici di prima generazione hanno un'elevata capacità di penetrare la barriera emato-encefalica. La sedazione è pertanto frequente, anche a dosi terapeutiche. Al contrario, gli antistaminici di seconda generazione penetrano poco nel SNC, grazie al loro alto peso molecolare, alla bassa lipofilia, all'elevata affinità per la glicoproteina P e alla bassa affinità per i recettori cerebrali H1. Come conseguenza, la maggior parte delle molecole di questa generazione sono esenti da significativi effetti collaterali sul SNC<sup>32,33</sup>.

**Apparato cardiovascolare**

Gli effetti cardi tossici degli antistaminici sono apparentemente dose-dipendenti. Ciò è di estrema importanza in relazione alla metabolizzazione di questi farmaci a opera del citocromo P450. Infatti, la concomitante somministrazione di molecole che competono per lo stesso enzima potrebbe ridurre

la frazione metabolizzata dell'antistaminico, aumentandone la concentrazione plasmatica e conseguentemente la tossicità<sup>32</sup>. Come per ogni farmaco, particolare attenzione ai dosaggi deve essere rivolta in caso di insufficienza renale o epatica. Gli antistaminici di prima generazione possiedono anche un'attività antimuscarinica e  $\alpha$ -bloccante e possono pertanto causare un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT. Effetti avversi cardiaci (torsione di punta, aritmie, prolungamento dell'intervallo QTc) sono stati riportati anche con due antistaminici di seconda generazione, l'astemizolo e la terfenadina<sup>32,34</sup>. Questi effetti non sono il risultato dell'azione sul recettore H1, ma sono conseguenti al blocco diretto dei canali del potassio che controllano la fase di ripolarizzazione cardiaca. Per questi motivi, l'astemizolo e la terfenadina sono stati ritirati dal commercio. Gli antistaminici di nuova generazione hanno una potenza nel bloccare le correnti del potassio circa mille volte inferiore e pertanto non manifestano effetti cardiotoxici.

## ALTRI EFFETTI

La maggior parte degli antistaminici di prima generazione mostrano effetti farmacologici non correlati al legame con i recettori H1. Il principale di questi effetti è quello anticolinergico, derivante dalla capacità degli antistaminici di legarsi ai recettori muscarinici. Ne derivano secchezza delle fauci, tachicardia e ritenzione urinaria. Gli effetti anticolinergici sono notevolmente ridotti o assenti con gli antistaminici di seconda generazione<sup>32</sup>.

## SICUREZZA

DSL, FFX e LCT sono metabolizzati solo in minima parte e pertanto sono potenzialmente più sicuri di altri antistaminici. Sulla sicurezza di questi farmaci sono stati condotti diversi studi anche in età pediatrica; non sono stati registrati eventi avversi o reazioni gravi, né segnalate variazioni significative dei parametri di laboratorio e dei trac-

ciati elettrocardiografici. Bisogna tuttavia segnalare che la maggior parte degli studi hanno una durata piuttosto breve, solitamente alcune settimane. I risultati sulla sicurezza della utilizzazione di antistaminici a lungo termine sono disponibili solo per la cetirizina (studio ETAC)<sup>35</sup> e la LCT (studio EPAAC)<sup>36</sup>. In entrambi gli studi, dopo 18 mesi di trattamento, non sono state osservate differenze significative negli eventi avversi, nei parametri della crescita, nello sviluppo psichico e nei test ematochimici.

## UTILIZZO CLINICO

Le peculiari caratteristiche farmacocinetiche, la facilità di somministrazione e i minori effetti collaterali degli antistaminici di seconda e di nuova generazione dovrebbero far pressoché totalmente eliminare l'uso nella pratica corrente dei composti di prima generazione. Nonostante i notevoli vantaggi in termini di sicurezza di impiego, mancano tuttavia studi a sostegno della maggiore efficacia clinica dei nuovi antistaminici rispetto ai vecchi composti. Per ciò che riguarda i nuovi antistaminici non esistono studi di confronto con i loro precursori. A parte gli aspetti della sicurezza, non esistono elementi concettuali che inducono a ritenere plausibile una loro maggiore efficacia.

Negli adulti l'utilizzo degli antistaminici di nuova generazione nelle malattie allergiche è supportato da un numero adeguato di trial clinici controlla-

ti. Una recente revisione critica degli studi di confronto tra DSL e LCT evidenzia un'azione più rapida e un'efficacia maggiore della LCT<sup>17</sup>. Gli studi in età pediatrica sono invece pochi e quasi sempre di breve durata; inoltre, la mancanza di studi di confronto tra composti diversi non permette di ottenere informazioni su eventuali differenze nell'azione terapeutica e negli effetti collaterali. I livelli di evidenza di efficacia dei vari antistaminici nelle malattie allergiche sono illustrati nella *Tabella V*. Nel bambino, come nell'adulto, gli antistaminici hanno un'elevata efficacia nella rinite allergica e nell'orticaria, mentre non c'è alcuna evidenza di efficacia nell'asma, nell'otite e nel raffreddore comune.

## Rinocongiuntivite allergica

Gli antistaminici migliorano il prurito, gli starnuti, la rinorrea e i sintomi oculari, ma sono meno efficaci sull'ostruzione nasale. Nell'adulto non esistono sostanziali differenze di efficacia tra i vari antistaminici sui sintomi nasali e oculari. In età pediatrica gli studi controllati sono invece tuttora scarsi.

La DSL (5 mg/die) è risultata efficace sia nella rinite allergica stagionale<sup>37</sup> che in quella perenne<sup>38,39</sup>. Il farmaco è infatti in grado di migliorare i sintomi nasali compresi l'ostruzione<sup>17,38</sup>, gli altri sintomi associati<sup>38</sup> e la qualità di vita<sup>17</sup>.

Nei bambini tra 6 e 11 anni, la FFX (30 mg due volte/die) è risultata superiore al placebo nel ridurre i sintomi della rinite allergica stagionale, inclusa la congestione nasale<sup>40,41</sup>.

In due studi multicentrici, la LCT (5

### LIVELLI DI EVIDENZA DELL'EFFICACIA DEGLI ANTISTAMINICI IN ETÀ PEDIATRICA

Rinocongiuntivite allergica	1 - A
Orticaria	1 - A
Dermatite atopica (prurito)	1 - C
Asma	1 - C
Otite media	1 - C
Raffreddore comune	1 - C
Altre (punture di insetto ecc.)	1 - B

1. Studio clinico randomizzato
2. Studio caso-controllo
3. Consensus di esperti

- A. Buone evidenze scientifiche
- B. Sporadiche evidenze scientifiche
- C. Nessuna evidenza scientifica

Tabella V

mg/die) è risultata efficace nel migliorare i sintomi nasali, inclusa l'ostruzione, e ha indotto un notevole miglioramento della qualità di vita rispetto al placebo, sia in bambini in età scolare con rinite allergica stagionale<sup>42</sup> o perenne<sup>43</sup> sia in adolescenti con rinite perenne<sup>44</sup>.

Alcuni studi evidenziano che l'uso regolare degli antistaminici offre maggiori vantaggi nel controllo dei sintomi rinitici rispetto all'uso occasionale<sup>4</sup>, ma uno studio recente in età pediatrica evidenzia risultati contrastanti<sup>45</sup>. Un trattamento regolare sembra comunque indurre un più efficace controllo dei sintomi respiratori e una migliore qualità di vita, se prolungato nel tempo<sup>46</sup>.

### Orticaria

Gli antistaminici sono indiscutibilmente efficaci nel ridurre il numero, la dimensione e la durata dei pomfi, e nell'alleviare il prurito nell'orticaria dell'adulto. Sorprendentemente, nonostante il largo utilizzo nella pratica pediatrica corrente, gli studi a sostegno dell'efficacia di questi farmaci nell'orticaria del bambino sono carenti.

L'effetto degli antistaminici sull'orticaria in età pediatrica è stato valutato formalmente solo in due studi. Nello EPAAC, la LCT (0,125 mg due volte al giorno), somministrata per 18 mesi a lattanti con dermatite atopica, è risultata più efficace del placebo nel ridurre il numero dei soggetti che svilupparono orticaria (27,5% vs 41,6%), il numero degli episodi per paziente (0,71 vs 1,71) e il numero dei giorni con orticaria (4,43 vs 5,36)<sup>47</sup>. I risultati hanno sostanzialmente confermato quelli ottenuti utilizzando la cetirizina nello studio ETAC<sup>48</sup>.

Le attuali linee guida sull'orticaria cronica in età pediatrica prevedono l'uso degli antistaminici come trattamento cardine, con ovvia preferenza per i composti di seconda generazione<sup>49,50</sup>. La combinazione di due antistaminici (es. due composti di seconda generazione, o in alternativa un composto di seconda generazione al mattino e uno di prima generazione alla sera) può migliorare il controllo dei sintomi e può costituire una ragionevole opzione terapeutica in caso di mancato effetto. Le

### DOSAGGI CONSIGLIATI DEI PRINCIPALI ANTISTAMINICI DI NUOVA GENERAZIONE

Età	2-5 anni	6-12 anni	13-18 anni
Desloratadina	1,25 mg 1 volta/die	2,5 mg 1 volta/die	5 mg 1 volta/die
Fexofenadina			120 mg 1 volta/die
Levocetirizina	1,25 mg 2 volte/die	5 mg 1 volta/die	5 mg 1 volta/die

Tabella VI

dosi richieste sono solitamente più elevate di quelle solite (aneddoticamente, nell'adulto sono state utilizzate dosi fino a quattro volte superiori, ma mancano studi controllati in tal senso).

### Dermatite atopica

Il prurito è il sintomo della dermatite atopica più comune e meno tollerato. Una sua riduzione, anche parziale, potrebbe pertanto indurre un significativo miglioramento della qualità di vita. Poiché l'istamina è solo uno dei molti mediatori che scatenano il prurito, il ruolo degli antistaminici nel trattamento della dermatite atopica è stato oggetto di controversia. Tradizionalmente, per il sollievo del prurito, sono stati prescritti antistaminici di prima generazione con l'obiettivo di sfruttare il loro effetto sedativo. In mancanza di studi controllati, tale uso è da ritenersi empirico, anche se potenzialmente efficace. Gli antistaminici di seconda generazione sono considerati sostanzialmente inefficaci nel trattamento del prurito associato alla dermatite atopica<sup>51</sup>.

### Asma

L'evidenza scientifica non considera l'uso degli antistaminici nell'asma. Tuttavia, in adulti con asma e rinite consensuale alcuni antistaminici sono risultati in grado di ridurre lievemente i sintomi respiratori, di limitare l'uso dei broncodilatatori e di migliorare la funzionalità polmonare<sup>1,52</sup>. Non esistono studi in tal senso in età pediatrica.

La possibilità di prevenire l'insorgenza di asma in bambini ad alto rischio di sviluppare questa malattia utilizzando farmaci antistaminici è stata oggetto di due studi multicentrici controllati. Mentre la cetirizina somministrata regolarmente per 18 mesi è stata

efficace nel ritardare l'insorgenza dell'asma solo nei bambini sensibilizzati ai pollini e in misura minore in quelli sensibilizzati alla polvere domestica<sup>53</sup>, gli stessi risultati non sono stati confermati in uno studio simile condotto con LCT<sup>54</sup>. Con lo studio EPAAC appare pertanto definitivamente tramontata la possibilità di prevenire l'asma con l'utilizzazione di un antistaminico nei soggetti a rischio<sup>36</sup>.

### DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

In Europa, la DSL è approvata per il trattamento della rinite allergica e dell'orticaria cronica in adulti, adolescenti e bambini di età compresa tra 2 e 11 anni<sup>55</sup>.

L'uso della FFX in età pediatrica è previsto al momento solo in alcune nazioni europee. In Italia, il dosaggio raccomandato per il trattamento della rinite allergica e dell'orticaria è di 120 mg una volta al giorno per adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni<sup>56</sup>.

La LCT è approvata in Europa per il trattamento della rinite allergica e dell'orticaria, sia per bambini di età superiore a 2 anni (gocce orali), sia per quelli di età superiore a 6 anni (compresse)<sup>57</sup>. Nell'Unione Europea è in corso l'approvazione anche per la formulazione in soluzione. I dosaggi consigliati per gli antistaminici di ultima generazione sono evidenziati nella *Tabella VI*.

Il fenomeno della tolleranza (cioè la capacità di una minore risposta clinica dell'individuo in seguito alla somministrazione prolungata di un farmaco) agli antistaminici, documentato in passato con i composti di prima generazione, non è stato mai documentato con quelli di seconda e di ultima generazione.

## MESSAGGI CHIAVE

□ Gli antistaminici funzionano sui recettori H1 dell'istamina ma non solo: hanno anche effetti farmacologici su altre funzioni riguardanti direttamente il traffico e la funzione degli eosinofili, i mediatori della flogosi e così via. Questi effetti derivano dalle caratteristiche delle molecole specifiche e possono in parte spiegare le differenze tra i diversi prodotti.

□ La differenza principale tra gli antistaminici di seconda generazione e i prodotti meno recenti consiste nella maggiore specificità del legame col recettore e specialmente nel loro blocco a livello di barriera emato-encefalica, che permette di evitare la sonnolenza dovuta al legame coi recettori H1 dell'encefalo.

□ Gli antistaminici di nuova generazione sono tre, ottenuti da un miglioramento di molecole utilizzate in precedenza: la desloratadina (DSL), la fexofenadina (FXF) e la levocetirizina (LCT): la prima mostra un miglioramento della farmacocinetica rispetto al precursore loratadina; la seconda un miglioramento della già bassa cardiotoxicità rispetto alla terfenadina; la terza una maggiore specificità e affinità recettoriale rispetto alla cetirizina.

□ Gli antistaminici di nuova generazione, a differenza degli altri, sono stati sperimentati nel bambino di età inferiore ai 2 anni e presentano indici di sicurezza molto soddisfacenti.

□ Gli antistaminici sono efficaci contro la rinocongiuntivite allergica e l'orticaria, meno efficaci contro il prurito della dermatite atopica, non efficaci nell'asma.

ne<sup>1</sup>. L'indice terapeutico dei prodotti più recenti è abbastanza ampio, come dimostrato nei casi in cui sono state erroneamente assunte dosi elevate<sup>1</sup>.

## COMMENTO

Nonostante gli antistaminici siano tutti utili nel trattamento delle malattie allergiche, i diversi principi attivi possono non essere equivalenti nel con-

## PRINCIPALI ASPETTI DEGLI ANTISTAMINICI IN ETÀ PEDIATRICA

### 2° generazione vs 1° generazione

- Superiori solo per sicurezza, verosimilmente non per efficacia (migliore indice terapeutico: IT = efficacia/sicurezza)
- No interferenza con altri farmaci (minima metabolizzazione)
- Attività antiallergica evidente soprattutto in studi sperimentali

### Farmacocinetica e farmacodinamica

- Dati in età pediatrica disponibili solo per alcuni composti di 2° generazione
- Dati in età < 2 anni disponibili solo per cetirizina, levocetirizina, desloratadina

### Studi clinici

- In età pediatrica relativamente pochi
- In età < 2 anni solo con cetirizina e levocetirizina

### Efficacia

- Pochissimi studi clinici di confronto tra diverse molecole

### Sicurezza

- Dati su uso prolungato disponibili solo per cetirizina e levocetirizina
- Dati in età < 2 anni disponibili solo per cetirizina e levocetirizina

### Tabella VII

trollo dei sintomi cutanei, nasali e polmonari, come conseguenza delle diverse proprietà farmacocinetiche, farmacodinamiche, antiallergiche e antinfiammatorie. Non tutti i pazienti, inoltre, mostrano la stessa risposta al medesimo antistaminico e quelli che non hanno benefici da una molecola potrebbero averne da altre.

Molti antistaminici non sono stati adeguatamente studiati nei bambini. Inoltre la maggior parte degli studi risultano essere stati finanziati dall'industria farmaceutica e talora sono stati condotti con metodologia subottimale, tale da potere sovrastimare i benefici del trattamento. Per queste ragioni, la scelta di un antistaminico in età pediatrica dovrebbe essere effettuata tenendo conto innanzitutto della sicurezza e dell'esperienza esistente con quella molecola nella specifica fascia di età, specialmente quando si prevede un trattamento prolungato.

Una sintesi dei principali aspetti riguardanti gli antistaminici in età pediatrica è contenuta nella *Tabella VII*.

### Indirizzo per corrispondenza:

Fernando Maria de Benedictis

e-mail: [debenedictis@ao-salesi.marche.it](mailto:debenedictis@ao-salesi.marche.it)

### Bibliografia

1. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-17.
2. Bachert C. The role of histamine in allergic disease: re-appraisal of its inflammatory potential. *Allergy* 2002;57:287-96.
3. Marone G, Granata F, Spadaro G, Genovese A, Triggiani M. The histamine-cytokine network in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(Suppl 4):583-8.
4. Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:15-22.
5. Simons FE. Comparative pharmacology of H1 antihistamines: clinical relevance. *Am J Med* 2002;113(Suppl 9):38S-46S.
6. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, et al. Consensus Group on New Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1305-24.
7. Leurs R, Church MK, Tagliabue M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:489-98.
8. Mullol J, Roca-Ferrer J, Alobid I, et al. Effect of desloratadine on epithelial cell granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secretion and eosinophil survival. *Clin Exp Allergy* 2006;36:52-8.
9. Cyr MM, Hayes LM, Crawford L, Baatjes AJ, Keith PK, Denburg JA. The effect of desloratadine on eosinophil/basophil progenitors and other inflammatory markers in seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled randomized study. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:209-16.
10. Agrawal DK. Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1342-8.
11. Asano K, Kanai KI, Suzaki H. Suppressiveness of fexofenadine hydrochloride on me-

- talloproteinase production from nasal fibroblasts in vitro. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1890-8.
12. Wu P, Mitchell S, Walsh GM. A new antihistamine levocetirizine inhibits eosinophil adhesion to vascular cell adhesion molecule-1 under flow conditions. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1073-9.
13. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2004;34:958-64.
14. Steinbrook R. Testing medication in children. *N Engl J Med* 2002;347:1462-70.
15. Simons FE. H1 antihistamines in children. In: Simons FE (Ed). *Histamine and H1 antihistamines in allergic diseases*. 2nd Ed, New York: Marcel Dekker Inc, 2002:437-64.
16. Gillard M, Christophe B, Wels B, Peck M, Massingham R, Chatelain P. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res* 2003;52:S49-50.
17. Passalacqua G, Canonica GW. A review of the evidence from comparative studies of levocetirizine and desloratadine for the symptoms of allergic rhinitis. *Clin Ther* 2005;27: 979-92.
18. Banfield C, Hunt T, Reyderman L, Statkevich P, Padhi D, Afrime M. Lack of clinically relevant interaction between desloratadine and erythromycin. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:29-35.
19. Banfield C, Herron J, Keung A, Padhi D, Afrime M. Desloratadine has no clinically relevant electrocardiographic or pharmacodynamic interactions with ketoconazole. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:37-44.
20. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Brit J Clin Pharmacol* 2007;63:534-40.
21. Gupta S, Kantesaria B, Banfield C, Wang Z. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Brit J Clin Pharmacol* 2007;64:174-84.
22. Meltzer EO, Gillman SA. Efficacy of fexofenadine vs desloratadine in suppressing histamine-induced wheal and flare. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:67-73.
23. Deruaz C, Leimgruber A, Berney M, Praderwand E, Spertini F. Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:669-76.
24. Lee DK, Gardiner M, Haggart K, Fujihara S, Lipworth BJ. Comparative effects of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine on nasal adenosine monophosphate challenge in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:650-3.
25. Russell T, Stoltz M, Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single- and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:612-21.
26. Simons FER, Bergman JN, Watson WTA, Simons KJ. The clinical pharmacology of fexofenadine in children. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1062-4.
27. Simons FE, Semus MJ, Goritz SS, Simons KJ. H1 antihistaminic activity of cetirizine and fexofenadine in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:207-11.
28. Strolin-Benedetti M, Plisnier M, Kaise J, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [<sup>14</sup>C] levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:571-82.
29. Simons FE, Simons KJ. Levocetirizine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in children age 6 to 11 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:355-61.
30. Cranswick NE, Turzikova J, Fuchs M, Hulhoven R. Levocetirizine in 1-2 year old children: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43:172-7.
31. Simons FE, for the ETAC Study Group. Population pharmacokinetics of levocetirizine in very young children: the pediatricians' perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:97-103.
32. Simons FE. H1 antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: S147-334.
33. Hindmarch I, Shamsi Z, Stanley N, Fairweather DB. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of fexofenadine, loratadine and promethazine on cognitive and psychomotor function. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:200-6.
34. Barbey JT, Anderson M, Ciprandi G, et al. Cardiovascular safety of second-generation antihistamines. *Am J Rhinol* 1999;13:235-43.
35. Simons FER, on behalf of the ETAC Study Group. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:703-6.
36. Simons FE, for the Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-42.
37. Meltzer EO, Jalowayski AA, Vogt K, Iezzoni D, Harris AG. Effect of desloratadine therapy on symptom scores and measures of nasal patency in seasonal allergic rhinitis: results of a single-center, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:363-8.
38. Simons FE, Prenner BM, Finn A, for the Desloratadine Study Group. Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:617-22.
39. Kim K, Sussman G, Hebert J, Lumry W, Lutsky B, Gates D. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:460-5.
40. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis - a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:253-60.
41. Milgrom H, Kittner B, Lanier R, Hanpel F. Safety and tolerability of fexofenadine for the treatment of allergic rhinitis in children to 2 to 5 old. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:358-63.
42. de Blic J, Wahn U, Billard E, Alt R, Pujazon MC. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:267-75.
43. Potter PC, for the Paediatric Levocetirizine Study Group. Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:175-80.
44. Potter PC, Bailey MJ, Bateman M, et al. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites. *Allergy* 2003;58:893-9.
45. Dizdar EA, Sekere BE, Keshin O, et al. The effect of regular versus on demand desloratadine treatment in children with allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorinolaryngol* 2007;71: 843-9.
46. Canonica GW, Compalati E, Guerra L, et al. Efficacy and safety of levocetirizine 5 mg as continuous or on-demand treatment for persistent allergic rhinitis over 6 months. XIX Congress of WAO. Munich, June 26-July 1, 2005 (Abstract).
47. Simons FE. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann Allergy* 2007;99:261-6.
48. Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multicountry, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13: 278-86.
49. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006;61:321-31.
50. Powell RJ, Du Toitw GL, Siddiquez N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631-50.
51. Klein PA, Clarke RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;135:1522-5.
52. Baena Cagnani CE, Berger WE, DuBuske LM, et al. Comparative effects of desloratadine vs montelukast on asthma symptoms and use of beta2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130:307-13.
53. Warner JO. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' post treatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:929-37.
54. Warner J. Annual Congress of EAACI. Vienna, June 10-14, 2006. Personal communication.
55. Murdoch D, Goa KL, Keam SJ. Desloratadine: an update of its efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2003;63: 2051-77.
56. Simpson KJ, Jarvis B. Fexofenadine: a review of its use in the management of seasonal allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Drugs* 2000;59:301-22.
57. Hair PI, Scott LJ. Levocetirizine. A review of its use in the management of allergic rhinitis and skin allergies. *Drugs* 2006;66:973-96.