



Gli antistaminici in dermatologia pediatrica

ERNESTO BONIFAZI

Dermatologia Pediatrica, Bari

Questo è un contributo di farmacologia clinica di impostazione classica; una specie di ABC sulle caratteristiche farmacologiche e biocliniche degli antistaminici e sul loro uso pratico, basato anche sull'esperienza diretta di un cultore della dermatologia pediatrica.

Gli antistaminici sono i farmaci somministrati per via sistemica più frequentemente prescritti in dermatologia pediatrica. Agiscono con meccanismo competitivo nei confronti dell'istamina, legandosi ai recettori H1 senza attivarli.

È interessante notare che nel bambino gli antistaminici sono talora prescritti per degli effetti che invece nell'adulto sono considerati effetti collaterali indesiderabili: basti pensare all'aumento dell'appetito, soprattutto evidente per la ciproetidina, o all'effetto sedativo¹.

UN PO' DI STORIA

Il primo antistaminico per uso clinico, sintetizzato negli anni Cinquanta², è stato la difenidramina cloridrato, che è tuttora in commercio. Variazioni della catena laterale etilaminica e degli anelli aromatici hanno portato alla sintesi di numerosi antistaminici caratterizzati da proprietà farmacologiche simili e, in particolare, dall'essere lipofili (antistaminici di prima generazione), dalla capacità quindi di attraversare la barriera ematoliquorale e di dare, come effetto collaterale, sedazione. Negli anni successivi divenne evidente che i numerosi antistaminici sintetizzati fino a quel momento non erano in grado di antagonizzare tutti gli effetti dell'istamina, e in particolare non erano in grado di blocca-

ANTIHISTAMINES IN PAEDIATRIC DERMATOLOGY

(Medico e Bambino 20, 604-608, 2001)

Key words

Antihistamines, Urticaria, Atopic dermatitis, Mastocytosis

Summary

The Author offers an overview of the pharmacological properties of first, second, and third generation antihistamines and discusses their indications in paediatric dermatology (urticaria, insect bites, atopic dermatitis and mastocytosis). Loratadine (or cetirizine in the first 2 years of age) is indicated for acute urticaria. Severe and acute cases should be treated with parenteral chlorpheniramine and prednisone. Acrivastine can be used for prevention of urticaria when exposure to the trigger is inevitable. When insect bites are recent and particularly numerous a second generation antihistamine should be used. The same class of drugs is indicated in mastocytosis. Atopic dermatitis does not respond well to antihistamines and the use should be confined to treating severe pruritus, particularly at night time. Antihistamines should not be used to treat pruritus in herpetic dermatitis, scabies or lice, where etiologic treatment must be prioritised.

re la secrezione acida gastrica. Nel 1972 Black e collaboratori³ dimostrarono che, oltre ai recettori più diffusi per l'istamina (recettori H1), esistevano degli altri recettori (H2) che mediavano la stimolazione della secrezione gastrica, e che i recettori H2 potevano essere bloccati da antagonisti diversi dagli antistaminici noti fino a quel momento: il primo di questi antagonisti anti-H2 ad essere isolato fu la cimetidina. In seguito sono stati riscontrati anche i recettori H3 e H4^{4,8}.

EFFETTI DELL'ISTAMINA

Gli effetti dell'istamina sono dovuti alla stimolazione dei suddetti recettori da parte dell'istamina. L'effetto più noto dell'istamina è la vasodilatazione, che è legata alla stimolazione sia dei recettori H1 che degli H2, e che si manifesta a livello della cute con eritema ed edema (cioè con la tipica lesione dell'orticaria, il ponfo) ma, se generalizzata, può portare allo shock. A prescindere dall'azio-

ne sui vasi la stimolazione dei recettori H1 e H2 ha importanti azioni dirette sull'attività cardiaca (tra cui il rallentamento della conduzione atrioventricolare e l'induzione di aritmie), sulla muscolatura bronchiale (bronicospasmo) e intestinale, sulla mucosa gastrica (ipersecrezione acida) e sul sistema nervoso centrale (aumento della vigilanza, diminuzione dell'appetito, controllo della pressione arteriosa ecc.).

Per le sue possibili implicazioni cliniche ricordiamo che la stimolazione dei recettori H3 controlla e inibisce con un meccanismo di "feedback" gli effetti della stimolazione dei recettori H1.

EFFETTI DEGLI ANTISTAMINICI

Per antistaminici si intendono gli antagonisti dei recettori H1. Questi sono in grado di bloccare con meccanismo competitivo gli effetti della stimolazione dei recettori H1, e quindi la vasodilatazione, l'eritema, l'edema, lo spasmo bronchiale ecc., tranne l'ipersecrezione della mucosa gastrica, che viene bloccata dagli antagonisti dei recettori H2 (anti-H2).

Ci si aspettava che questi ultimi (cimetidina, ranitidina) avessero un effetto anche sulla vasodilatazione, che è mediata dai recettori H2 oltre che dai recettori H1, ma il loro impiego clinico nell'orticaria è stato deludente⁹.

Bisogna infine discutere l'azione anti-allergica degli antistaminici, riferendoci a quella indipendente dai recettori H1 e non ascrivibile quindi al blocco dei recettori per l'istamina¹⁰. Questa azione anti-allergica, che sarebbe più evidente per chetotifene, cetirizina, loratadina e fexofenadina, sembra da attribuire a un'azione inibitrice sulle cellule della flogosi¹¹. La cetirizina inibirebbe l'accumulo e la funzione degli eosinofili^{12,13} e di altri fattori della flogosi^{14,15}.

EFFETTI INDESIDERATI DEGLI ANTISTAMINICI

Tutti gli antagonisti H1 possono provocare disturbi dispeptici e aumento dell'appetito: quest'ultimo effetto è particolarmente evidente per la ciproepatadina e, tra gli antistaminici di seconda generazione, per l'astemizolo¹⁶.

Molti antagonisti H1 hanno azione simil-atropinica, provocando quindi secchezza delle fauci e delle mucose respi-

ratorie, visione indistinta, stitichezza, talvolta disuria e ritenzione urinaria.

Effetti mutageni e teratogeni sono stati osservati in via sperimentale¹⁷ con alcuni antagonisti H1, ma l'esperienza clinica non sembra indicare una sostanziale pericolosità in tal senso degli anti-H1. È comunque meglio non somministrare antistaminici nel primo trimestre di gravidanza. Quando è necessario, è meglio somministrare gli antistaminici impiegati da maggior tempo in terapia, come la clorfeniramina.

La possibilità che si instauri una tolleranza nei confronti degli antagonisti H1 si basa soprattutto sull'osservazione clinica della progressiva riduzione dell'effetto sedativo centrale negli anti-H1 di prima generazione^{9,18,19}.

Un discorso a parte merita la possibilità che anti-H1 del gruppo para, soprattutto la prometazina, possano provocare reazioni allergiche da contatto dopo assorbimento percutaneo: questi effetti sono ben documentati nella letteratura allergologica²⁰, e devono portare alla proibizione dell'uso topico, purtroppo ancora diffuso, di questi prodotti.

Gli antistaminici lipofili, di prima generazione, sono gravati da un importante effetto collaterale, la sedazione centrale²¹, che può interferire con l'attività lavorativa del soggetto.

Questa si manifesta con sonnolenza, diminuzione della vigilanza e rallentamento dei riflessi. Ma gli antagonisti H1 possono paradossalmente avere un effetto stimolante sul sistema nervoso centrale: questo effetto si verifica di solito in caso di sovradosaggio che, soprattutto nel bambino, può provocare convulsioni. L'effetto stimolante si verifica occasionalmente anche con dosi terapeutiche, manifestandosi con agitazione e insonnia. Gli effetti sul sistema nervoso centrale degli antagonisti H1 sono variabili da farmaco a farmaco e secondo la diversa suscettibilità individuale: essi comprendono anche vertigini, incoordinazione, tremori, visione indistinta e diplopia.

ANTISTAMINICI DI SECONDA GENERAZIONE

Un notevole passo avanti è stato l'introduzione degli antistaminici di seconda generazione, che sono poco o nulla lipofili, non superano la barriera emato-encefalica²², e quindi non provocano seda-

zione né effetti parasimpaticolitici.

Ricordiamo la terfenadina, la cetirizina, la loratadina, l'acrivastina, l'astemizolo e la mizolastina. La sedazione centrale è pressoché inesistente con gli antistaminici di seconda generazione, anche se talora osservabile con la cetirizina, metabolita attivo dell'idrossizina cloruro, cioè dell'antistaminico di prima generazione, dotato di maggiore potere sedativo centrale.

Mentre la cetirizina e l'acrivastina, assorbite a livello gastrointestinale, sono escrete per via renale immutate, la terfenadina, l'astemizolo, la loratadina e la mizolastina sono metabolizzate nel fegato dal sistema microsomiale P450, prima di essere escrete per via renale: conseguentemente il loro metabolismo è influenzato da altri farmaci che competono per il P450. Terfenadina²³ e astemizolo²⁴ possono provocare tachicardia ventricolare per sovradosaggio, insufficienza epatica o contemporanea somministrazione di farmaci inibitori del CYP3A4²⁵, lo specifico citocromo P450 deputato al metabolismo della terfenadina: tra questi i più comuni sono eritromicina etilsuccinato, claritromicina, itraconazolo e cimetidina (attenzione all'associazione anti-H1/anti-H2). In questa situazione la conversione epatica della terfenadina nel suo metabolita attivo carbossilato o fexofenadina, responsabile dell'azione antistaminica, è incompleta: il profarmaco blocca il recupero dei canali lenti del potassio allungando l'intervallo QT e potendo provocare torsioni di punta. La terfenadina è stata sospesa dal commercio in molti Paesi, dopo che le sono stati attribuiti 14 casi di morte. La loratadina, nonostante sia metabolizzata dallo stesso enzima, non sembra avere questo effetto collaterale²⁶; acrivastina e cetirizina ovviamente ne sono prive perché non metabolizzate nel fegato, ma escrete come tali con le urine.

ANTISTAMINICI DI TERZA GENERAZIONE

A questo grave inconveniente ovvia- no i cosiddetti antistaminici di terza generazione, che sono i metaboliti attivi di terfenadina (fexofenadina o terfenadina carbossilato), astemizolo (norastemizolo) e loratadina (descarboetossiloratadina)²⁷.

Gli antistaminici di terza generazione,

altamente lipofili, accentuano le caratteristiche degli antistaminici di seconda generazione da cui derivano; sono cioè sprovvisti di sedazione centrale e attività parasimpaticolitica; inoltre, non utilizzando il CYP3A4, non provocano allungamento del QT.

CARATTERISTICHE BIOCLINICHE DEGLI ANTISTAMINICI

Nella *Tabella I* sono riassunte le caratteristiche di alcuni antistaminici di prima generazione e degli antistaminici di seconda generazione. Nelle prime due colonne sono segnate le ore necessarie per raggiungere la massima concentrazione plasmatica e per ottenerne il dimezzamento.

L'acrivastina è l'antistaminico a mi-

nore durata di attività, visto che l'intervallo tra picco plasmatico ed emivita è soltanto di 1,5 ore; poiché l'acrivastina non è metabolizzata nel fegato, ma escreta tal quale nelle urine, non è neppure ipotizzabile il persistere di alcuni suoi metaboliti nei tessuti: l'acrivastina potrebbe quindi essere utile in quelle condizioni, come ad esempio l'orticaria acuta da causa nota, che regrediscono in poche ore.

Gli altri antistaminici di seconda generazione raggiungono rapidamente la massima concentrazione plasmatica, ma persistono più a lungo nel plasma in concentrazioni significative: per gli antistaminici di seconda generazione viene in genere consigliata la monosomministrazione. Per gli antistaminici di prima generazione invece, pur essendo l'emivita plasmatica più lunga, viene consi-

gliata la doppia somministrazione (oxatomide) o addirittura una triplice somministrazione (ciproepetadina e idrossizina), ma anche per questi ultimi molti medici preferiscono la monosomministrazione serotina, sia per evitare una eccessiva sedazione durante il giorno sia perché nei tessuti periferici gli antistaminici e loro metaboliti attivi persistono certamente più a lungo che nel plasma. Soprattutto nel bambino in età scolare, se si vuole ottenere un effetto sedativo durante la notte e un blocco dei recettori H1 senza sedazione durante il giorno, si può associare un antistaminico di prima generazione alla sera con un antistaminico lipofobo di seconda generazione al mattino.

Nella terza colonna della stessa tabella sono evidenziate le attività aggiuntive degli antagonisti H1, a prescindere

CARATTERISTICHE BIOCHIMICHE E CLINICHE DEGLI ANTISTAMINICI

Prima generazione	Picco plasmatico (ore)	Emivita plasmatica (ore)	Altre attività	Metabolismo epatico	Sedazione	Effetto atropino-simile	Altri effetti	Età minima (anni)	N° dosi
CIPROEPTADINA (Periactin)	6	1	Antisero-toninica	sì	sì	sì	Aumento appetito	2	3
IDROSSIZINA (Atarax)	2	20	Ansiolitica	sì	sì	sì	Eccitazione	0	3
CLORFENIRAMINA (Trimeton)	3	30		sì	sì	sì	sì	12	3
OXATOMIDE (Tinset)		25		sì	sì	sì	Aumento appetito	0	2
DIMENTIDENE (Fenistil)				sì	sì	sì		0	3
CHETOTIFENE (Zaditen, Alleal)			Canali Ca+ Antiallergica	sì	sì	sì		0,6	3
Seconda generazione									
CETIRIZINA (Formistin, Zirtec, Virlix)	0,9	7,4	Antiallergica	no	Minima	Minimo		0	1
LORATADINA (Cleritin, Fristamin, Alorin)	1	9	Antiallergica	sì	no	no		2	1
ACRIVASTINA (Semprex)	1,5	3		no	no	no		12	3
FEXOFENADINA (Telfast, Kalicet)	1,3	14,4	Antiallergica	no	no	no		12	1
MIZOLASTINA (Asolegyl, Mizollen, Zolistam)		13		sì	no	no		12	1

Astemizolo e terfenadina sono stati recentemente ritirati dal commercio in molte nazioni.

Tabella I

da quella istituzionale di blocco dei recettori H1. Abbiamo già accennato all'attività antiallergica, di cui sono provvisti tutti gli anti-H1, anche se questa è più spiccata per alcuni di essi, come chetotifene, cetirizina, loratadina e fexofenadina. Per il chetotifene l'attività antiallergica è potenziata dalla sua azione di blocco dei canali del calcio. La ciproepptadina ha un'importante attività antiserotoninica, tanto da essere impiegata nel trattamento sintomatico della sindrome carcinoide²⁸ e nella profilassi dell'emigrania; per questa sua attività non deve essere somministrata contemporaneamente a inibitori della monoamino-ossidasi. L'idrossizina cloruro è l'antagonista H1 provvisto di maggiore attività sedativa, ansiolitica e soporifera, tanto da essere correntemente utilizzata in anestesiologia prima di interventi chirurgici. Spesso l'effetto sedativo persiste anche dopo il risveglio notturno, diminuendo significativamente le funzioni cognitive in alcuni soggetti²². Dosi elevate nel bambino hanno un effetto paradossale, provocando eccitazione⁹.

Del metabolismo epatico di molti antistaminici (colonna 4 della *Tabella 1*) e della possibilità di interazione con altri farmaci si è già detto. Infine, nelle colonne 5, 6 e 7 sono elencati i più comuni effetti collaterali degli antistaminici.

In assenza di sperimentazioni cliniche nel bambino, molti antistaminici, sia di prima che di seconda generazione, presentano nel foglietto illustrativo delle limitazioni di età: il chetotifene non si può somministrare prima dei 6 mesi, la ciproepptadina e la loratadina prima dei 2 anni, l'acrivastina e la fexofenadina addirittura prima dei 12 anni. Nella nostra esperienza personale la ciproepptadina è stata utilizzata fin dal sesto mese di vita con minori effetti collaterali rispetto a quelli riscontrati nell'adulto.

Per quanto riguarda il costo, a differenza di quanto si riscontra per altri farmaci, non c'è una significativa differenza tra i diversi antistaminici, né c'è differenza tra antistaminici di prima e di seconda generazione, né c'è alcuna differenza tra antistaminici di diverse aziende farmaceutiche contenenti la stessa molecola.

INDICAZIONI ALL'USO DI ANTISTAMINICI IN DERMATOLOGIA PEDIATRICA

Gli antistaminici sono i farmaci per uso

sistemico più frequentemente utilizzati in dermatologia pediatrica: c'è un razionale per il loro uso in alcune forme di orticaria, di ipersensibilità a punture di insetti e di mastocitosi. Nella dermatite atopica e ancor più nei pruriti di altra natura gli antistaminici non sono efficaci e vengono impiegati tradizionalmente per il loro effetto sedativo, che è considerato un effetto collaterale indesiderabile nell'adulto. Riassumiamo allora alcune di queste indicazioni.

Orticaria

È l'indicazione principale degli antistaminici, come avvalorato dal fatto che l'iniezione intradermica di istamina riproduce il ponfo, cioè la lesione elementare dell'orticaria. L'antistaminico sopprime il prurito, che però è più scarso nel bambino, influenza significativamente il ponfo, agisce meno sull'eritema e non abbrevia per nulla la storia naturale dell'orticaria (*Figure 1 e 2*).

Nell'orticaria acuta si somministrerà un antistaminico di seconda generazione, preferibilmente la loratadina, che è sprovvista di attività sedativa, nel bambino in età scolare; o la cetirizina, che conserva talora una lieve attività sedativa, e perciò prescelta per i bambini al di sotto dei 2 anni di vita. Al di sopra dei 12 anni si può somministrare anche la fexofenadina o la mizolastina. Se l'orticaria acuta è particolarmente grave ed estesa, specialmente se provocata da una causa nota eliminabile e quindi pre-

sumibilmente di breve durata, si può somministrare anche un antistaminico per via parenterale, ad esempio la clorfeniramina, e si può associare prednisone alla dose di 0,5 mg/kg o altri steroidi³⁰. Se è necessario anche un effetto sedativo, si può associare alla sera un antistaminico di prima generazione, ad esempio l'idrossizina.

In caso di orticaria fisica, presumibilmente di lunga durata, è meglio evitare nei limiti del possibile l'agente fisico responsabile; quando saltuariamente il soggetto, per motivi particolari, non può evitare la causa fisica responsabile, è utile somministrare un antistaminico di seconda generazione, tenendo presenti i picchi plasmatici e, compatibilmente con l'età, preferendo un antistaminico come l'acrivastina, che raggiunge rapidamente la massima concentrazione plasmatica e ha un'emivita di 3 ore.

Di fronte a un'orticaria multifattoriale con prevalenza di fattori costituzionali ci si comporta inizialmente come per l'orticaria acuta da causa nota, ma appena l'eruzione di ponfi incomincia a rallentare, si sospende la somministrazione quotidiana di antistaminico e si somministra saltuariamente un antistaminico di seconda generazione, quando i ponfi sono tali da impedire una normale vita vegetativa e di relazione. Questa somministrazione saltuaria è mirata a prevenire l'instaurarsi di tolleranza e a non interferire a lungo sui complessi



Figure 1 e 2. Ragazza affetta da dermatite eczematosa delle mani. Riferisce anche nella storia episodi di orticaria da contatto con penicillina di lieve entità. Nella foto di sinistra è visibile sul palmo della mano la reazione eczematosa ritardata al test epicutaneo con penicillina, che può spiegare la dermatite eczematosa delle mani, mentre nella foto a destra si vede anche il test immediato con determinante aptenico della penicillina iniettato nel derma dell'avambraccio, che può spiegare l'orticaria anamnestica. La ragazza riferisce che l'antistaminico non diminuisce il prurito della sua dermatite eczematosa, mentre sopprime il prurito dell'orticaria: questa diversa risposta non è strana, se si pensa che il ponfo indotto dall'istamina è sovrapponibile al ponfo spontaneo dell'orticaria, ma ben diverso dalla vescicola superficiale, intraepidermica, dell'eczema.

meccanismi di feedback esistenti tra i vari recettori per l'istamina³¹.

Ipersensibilità a punture di insetti

Quando le punture sono molto numerose, nella fase recente ponfoide è utile la somministrazione di un antistaminico di seconda generazione nel bambino in età scolare; se invece è necessario un effetto sedativo, si ricorre alla somministrazione serotina di un antistaminico di prima generazione.

Mastocitosi

La somministrazione di un antistaminico di seconda generazione è utile, nei primi mesi di vita, nella mastocitosi grave che infiltra gran parte dell'ambito cutaneo e si associa a bolle e/o a segni sistemici. Se è necessario continuare per alcuni mesi la somministrazione di antistaminici, è utile passare dopo 20 giorni a un altro antistaminico, per cercare di evitare eventuali fenomeni di tolleranza.

Non bisogna sospendere bruscamente la somministrazione di antistaminici, dopo averli somministrati per lunghi periodi, per evitare uno shock istaminico.

Dermatite atopica

La dermatite atopica è scarsamente sensibile agli antistaminici e risponde quasi esclusivamente al loro effetto sedativo. Dopo aver valutato l'intensità del prurito, se si decide di sedarlo, può essere utile la somministrazione specie serotina di antistaminici di prima generazione; ma, per evitare eventuale tolleranza e interferenze con le attività di altri recettori per l'istamina, è utile somministrare saltuariamente, senza un ritmo particolare, l'antistaminico, seguendo l'andamento e l'intensità del prurito.

Pruriti di altra natura

Quando non si riesce a identificare la loro causa precisa e ad eliminarla, ci si comporta come per la dermatite atopica. È sbagliato somministrare antistaminici nella pediculosi o nella scabbia o nella dermatite erpetiforme, quando invece

bisogna somministrare una terapia o una dieta dedicata specificamente alla causa responsabile del prurito.

Bibliografia

1. Krause L, Shuster S. Mechanism of action of antipruritic drugs. *Br Med J* 1983;287:1199-200.
2. Curtis AC, Owens BB. B-dimethylaminoethyl benzhydryl ether hydrochloride (benadryl) in the treatment of acute and chronic urticaria. *Univ Hosp Bull Ann Arbor* 1945;11:25.
3. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, et al. Definition and antagonism of histamine H2-receptors. *Nature* 1972;236:385-90.
4. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature* 1983;302:832-7.
5. Babe KS Jr, Serafin WE. Istamina, bradichinina e loro antagonisti. In: Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon W, Goodman Gilman A (eds). Nona edizione. Milano: McGraw-Hill Libri Italia srl, 1997:577-94.
6. Brandes LJ, LaBella FS, Glavin GB, et al. Histamine as an intracellular messenger. *Biochem Pharmacol* 1993;40:1677-81.
7. Hollande F, Bali JP, Magous R. Autoregulation of histamine synthesis through H3 receptors in isolated fundic mucosal cells. *Am J Physiol* 1993;265:G1039-G1044.
8. Monti JE. Involvement of histamine in the control of the waking state. *Life Sci* 1993;53:1331-8.
9. Greaves MW. Antihistamines. *Dermatol Clin* 2001;19:53-62.
10. Rimmer SJ, Church MK. The pharmacology and mechanism of action of histamine H1 antagonists. *Clin Exp Allergy* 1990;20 (suppl. 2):3-17.
11. Simons FE, Simons KJ. The pharmacology and use of H1 receptor antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994;330:1663.
12. Walsh GM. The anti-inflammatory effects of cetirizine. *Clin Exp Allergy* 1994;24:81.
13. Leprevost C, Capron M, De Vos C, et al. Inhibition of eosinophil chemotaxis by a new anti allergic compound (cetirizine). *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;87:9-13.
14. Michel L, De Vos C, Rihoux JP, et al. Inhibitory effect of oral cetirizine on in vivo antigen-induced histamine and PAF-acether release and eosinophil recruitment in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:101.
15. Redier H, Chanez P, De Vos C, et al. Inhibitory effect of cetirizine on the bronchial eosinophil recruitment induced by allergen

inhalation challenge in allergic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:215.

16. Simons FER. Recent advances in H1 antagonist treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86995-9.
17. Brandes LJ, Warrington RC, Arron RJ, et al. Enhanced cancer growth in mice administered daily human-equivalent doses of some H1-antihistamines: predictive in vitro correlates. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:770-5.
18. Long WF, Taylor RJ, Wagner CJ, et al. Skin test suppression by antihistamines and the development of subsensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:113-7.
19. Monash S. Development of retractory condition of skin towards antihistamine drugs after antihistamine therapy as determined by histamine iontophoresis. *J Invest Dermatol* 1950;15:1.
20. Rantuccio F, Meneghini CL, Bonifazi E. Rilievi sui test epicutanei con serie fisse di allergeni in soggetti eczematosi. *Folia Allergol* 1967;14:46-55.
21. Carruthers SG, Shoeman DW, Hignite CE, Azarnoff DL. Correlation between plasma diphenhydramine level and sedative and antihistamine effects. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23:375-82.
22. Sorkin EM, Heel RC. Terfenadine: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1985;29:34-56.
23. MacConnell TJ, Stanners AI. Torsades de pointes complicating treatment with tertenedine. *Br Med J* 1991;302:1469.
24. Rao KA, Adlakha A, Verman-Ansil B, et al. Torsades de pointes ventricular tachycardia associated with overdose of astemizole. *Mayo Clin Proc* 1994;69:589-93.
25. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993;269:1532-6.
26. Woosley R, Darrow WR. Analysis of potential adverse drug reactions - a case of mistaken identity. *Am J Cardiol* 1994;74:208-9.
27. Handley DA, Magnetti A, Higgins AJ. Therapeutic advantages of third generation antihistamines. *Exp Opin Invest Drugs* 1998;7:104.
28. Hill G. Carcinoid tumours: Pharmacological therapy. *Oncology* 1971;25:329.
29. Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, et al. Effects of fexofenadine, diphenhydramine and alcohol on driving performance: a randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Ann Intern Med* 2000;132:354.
30. Thomas SE, Bleeken SS, Greaves MW, et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A multicentre randomised double-blind study. *Br J Dermatol* 1987;117:81.
31. Timmerman H. Histamine H3 ligands: just pharmacological tools or potential therapeutic agents? *J Med Chem* 1990;33:4-11.

Associazione Culturale Pediatri
TABIANO XI

CURARE, PREVENIRE, PREVEDERE

22-23 Febbraio 2002

Grande Albergo Astro

Iscrizioni e informazioni: tel. 0524/565523; fax 0524/565497