

ТЕРАПИЯ НА КОЖНИТЕ БОЛЕСТИ

АЛГОРИТЪМ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ УРТИКАРИЯ

Жана Казанджиева, Развигор Дърленски, Румяна Янкова, Ася Николова, Гриша Матеев, Десислава Ганчева, Димитър Господинов, Евгения Христатијева, Елена Обрешкова, Здравка Демерджијева, Иван Богданов, Кирил Праматаров, Людмила Цанкова, Малена Герговска, Мери Ганчева, Мирослава Кадуринa, Петьо Брезоев, Снежина Василева, Таня Ганчева, Николай Цанков

Настоящият алгоритъм за терапевтично поведение при уртикария е приет на заседание на Секцията по дерматоалергология към Българското дерматологично дружество. Той съдържа последните данни за терапията на уртикарията и е в унисон с европейските и международни консенсусни документи за лечение на уртикарията. Предназначен е, за да се използва от специалисти-дерматолози и други в интерес на пациентите и в рамките на добрата клинична практика.

ВЪВЕДЕНИЕ

Уртикарията е хетерогенно заболяване, характеризиращо се с поява на уртики, ангиоедем или и двете заедно [1]. Трябва да се отличава от другите състояния, които протичат с тези симптоми като анафилаксия, наследствен ангиоедем, аутоинфламаторни синдроми и др (фиг. 1) [2]. Заболяването е изключително често срещано като засяга около 9% от общата популация. Острата и хроничната уртикария се различават в зависимост от продължителността на симптомите. Хроничната уртикария трае повече от 6 седмици и е установено, че пациентите с уртикария имат влошено качество на живот, сравнено с това на пациенти с ИБС. Освен това уртикарията се асоциира с редица системни заболявания – тревожност, депресия, метаболитен синдром и др., които допълнително влошават качеството на живот на пациентите [3, 4].

Съвременната класификация на уртикарията е представена на **фигура 2**. Не трябва да се забравя, че при един пациент е възможно съвместното протичане на различни типове уртикария. Необходимо е да се постави точна диагноза, да се вземат превантивни мерки, да се започне рано и ефективно лечение, особено в случаите, в които е невъзможно да се открие и отстрани провокиращият фактор.

ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ

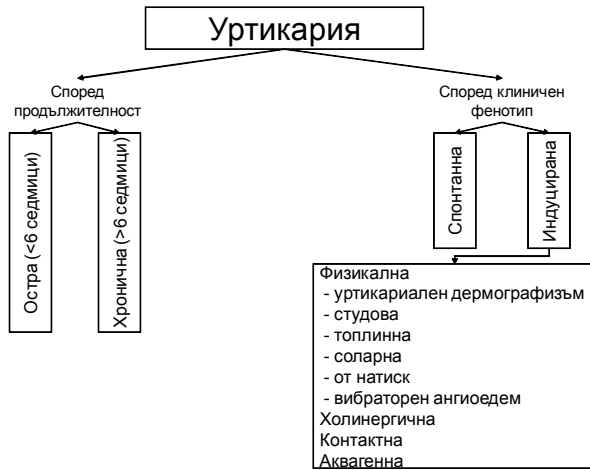
1. Поставяне на диагноза и диференциране на типа уртикария

Първата стъпка в терапевтичното поведение при уртикария е да се установи дали наистина се касае

за такава или е някое състояние от диференциално-диагностичната група (фиг. 1). След като сме поставили диагноза “уртикария”, следващата стъпка е диференцирането на типа уртикария съобразно давността на оплакванията и клиничния фенотип (фиг. 2). За тази цел се използват различни диагностични тестове, които не са обект на настоящия терапевтичен алгоритъм. На този етап е желателно провеждането на оценка за тежестта на заболяването. Като златен стандарт се налага UAS 7 (urticaria activity score – оценка на активността на уртикарията) (табл. 1).



Фигура 1



Фигура 2

Таблица 1. Urticaria activity score (UAS7)

ТОЧКИ	УРТИКИ (през последните 24 h)	СЪРБЕЖ
0	Няма	Няма
1	Леко (<20 уртики/24 h)	Лек (наличен, но не създава проблеми на пациента)
2	Умерено (20-50 уртики/24 h)	Умерен (създава затруднения, но не нарушава ежедневните активности или съня)
3	Силно (>50 уртики/24 h или големи зони от конфлуиращи уртики)	Силен (интензивен сърбеж, нарушава ежедневни активности или съня)

Сбор от точки: 0-6 за всеки ден от цяла седмица (максимален сбор – 42 точки)

Основна цел на терапията при уртикарията е пълното изчезване на характерните симптоми за заболяването – уртики и сърбеж.

2. Превантивни мерки

2.1. Спиране на приема на лекарства

На този първи етап е задължително спазването на превантивните мерки: спиране на приема на други лекарства (основно нестероидни противовъзпалителни средства, АСЕ-инхибитори и др.)

2.2. Отстраняване на физикалните дразнителни

Превенцията включва да се избягва носенето на тесни дрехи и отстраняването на термичните стимули – топла и студена вода, физически упражнения и др. в зависимост от анамнестичните данни.

2.3. Отстраняване на инфекциозните агенти

Тук се има предвид изследването и отстраняването на инфекциите, причинени от *H. pylori*, паразити и бактериални инфекции на назофаринкса. Според съвременните ръководства за лечение на уртикария

хроничните възпалителни процеси като гастрит, ГЕРБ, цистит и холецистит трябва да се лекуват активно поради възможността да отключат уртикария.

2.4. Диета

IgE-медираните алергични реакции към храни много рядко са причина за появата на хронична спонтанна уртикария (ХСУ). Ако има данни за алергична (IgE-медирана) реакция към дадена храна, е необходимо спазване на диета, в която тази храна е елиминирана от хранителния режим. Тази диета трябва да доведе до изчезване на симптомите в рамките на 24-48 часа. Доказва се, че най-точни данни в диагностиката на алергия към храни носи двойно-сляпата, плацебо-контролираната орална провокация (понастоящем не се прилага в България).

Псевдоалергените също могат да отключат или агравират хронична спонтанна уртикария. При малка част от пациентите с ХСУ се наблюдава псевдо-алергична реакция към храни (не IgE-медирана). На пациентите се препоръчва диета, бедна на псевдоалергени, която се спазва за период от 3 до 6 месеца. Минималният срок преди да се оцени ефикасността на диетата е 3 седмици, но тя действа само в 30-50% от случаите. Диетата включва прясно приготвени картофи, бял ориз, вода и сол в първите 3 дни. След това режимът се разширява като се избягват изкуствените оцветители, подобрители, консерванти, както и добре известни псевдоалергени (например салицилати). Разрешени са брашно, краве масло, студено пресовани растителни мазнини, прясно месо, зеленчуци (без артишок, грах, гъби, домати, маслини), плодове, мляко, вода, кафе. Забранени са мед, дъвки, морска храна, чипс, маргарин.

2.5. Индуциране на толеранс

е възможно най-вече при физикална уртикария. Методът се използва основно при соларна уртикария. Прилагат се прагови и подпрагови стимули, в случая със соларната уртикария – облъчване с UV-A лъчи. Толерансът обикновено трае няколко дни, затова е нужно постоянно повтаряне на подпраговия стимул.

3. Патогенетична симптоматична терапия

3.1 Първо средство на избор са неседращите H1-антихистаминови препарати.

Действащият международен консенсус [5] препоръчва монотерапия с неседращи H1-антихистамини като първа линия симптоматично лечение на хроничната уртикария. Целта е да се спре отделянето на хистамин и/или да се блокира хистаминовото действие върху рецепторите и ендотелните клетки.

Има натрупани достатъчно доказателства и препоръки против употребата на седращи антихистаминови средства, поради риска от странични ефекти – седация, антихолинергични ефекти, кардиотоксичност и др. [6].

Лечението трябва да се провежда с антихистамини, но с възможно най-малко странични ефекти - нова генерация неседращи H1-антихистамини (deslora-

tadine, levocetirizine, fexofenadine, bilastine).

Стандартното антихистаминово лечение осигурява подтискане на симптомите при около половината от пациентите с хронична уртикария. При останалата част ефектът е незадоволителен или напълно липсва. ХСУ е заболяване с флукуиращ ход и тежестта на симптомите се променя в различните дни. Вероятно това е причината, поради която пациентите в рутинната практика не се придържат към назначеното лечение, а приемат лекарства само при наличието на уртики и сърбеж. Препоръчва се като превантивна мярка антихистаминовите средства да се приемат всеки ден без прекъсване, а не само когато пациентът има клинични симптоми [7]. Приемът трябва да е продължителен, за период не по-малък от 3 месеца.

Деслоратидин (Desloratadine)

- ♦ Дозировката е по 1 таблетка от 5 mg дневно, независимо от приема на храна.
- ♦ Плазмени концентрации на деслоратидин могат да бъдат установени в серума на пациентите до 30 мин. от началото на приложението. Максимална концентрация се достига приблизително след 3 часа. Времето на полуелиминиране е приблизително 27 часа.
- ♦ При тежка бъбречна недостатъчност препаратът трябва да се прилага внимателно.
- ♦ Ензимът, отговорен за метаболизма на деслоратидин все още не е идентифициран и затова взаимодействията с други лекарства не могат да бъдат напълно изключени.
- ♦ При клинично фармакологично изпитване приемането на деслоратидин едновременно с алкохол не потенцира влошаващите психомоторната дейност ефекти на алкохола.
- ♦ По време на клинични проучвания не е установено нарушение в способността за шофиране и работа с машини.
 - ♦ Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че много рядко, в отделни случаи могат да почувстват сънливост, която да повлияе способността им за шофиране или работа с машини.
- ♦ Най-често съобщавани нежелани лекарствени реакции в сравнение с плацебо са отпадналост (1,2%); сухота в устата (0,8%); главоболие (0,6%).

Левоцетиризин (Levocetirizine)

- ♦ Дозировката е по 1 таблетка от 5 mg дневно, като филмираните таблетки се поглъщат цели с помощта на течност, с или без храна.
- ♦ Пикова плазмена концентрация се достига 0,9 часа след приемането на дозата. Плазменият полуживот е приблизително $7,9 \pm 1,9$ часа.
- ♦ При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане се препоръчва адаптиране на дозата.
- ♦ Взаимодействията с други лекарства не могат

да бъдат напълно изключени.

- ♦ Препоръчва се повишено внимание при приема на алкохол.
- ♦ Приемът на левоцетиризин не нарушава вниманието, реакциите и способността за шофиране.
 - ♦ В отделни случаи пациентите могат да почувстват сънливост, умора и астения.
- ♦ Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са: главоболие (2,6%); сомнолентност (5,2%); сухота в устата (2,6%).

Фексофенадин (Fexofenadine)

- ♦ Дозировката е по 1 таблетка от 120 или 180 mg, един път дневно. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество вода.
- ♦ Пикова плазмена концентрация се достига 1-3 часа след приемането на дозата. Плазменият полуживот е приблизително 11-15 часа.
- ♦ При пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция не се налагат корекции на дозата, но фексофенадинът трябва да се прилага внимателно при тези случаи.
- ♦ Лекарствени взаимодействия: лекарство против киселини, съдържащо алуминий и магнезий, може да повлияе действието на фексофенадин, като понижи неговата резорбция. Еритромицин, кетоконазол, еднократна доза на лопинавир и ритонавир в комбинация, може да увеличат нивото на фексофенадин в плазмата и нежеланите реакции да се засилят.
- ♦ Препоръчва се повишено внимание при приема на алкохол.
- ♦ Фексофенадинът няма или има незначително въздействие върху способността за шофиране и работа с машини.
 - ♦ Препоръчва се да се установи индивидуалната чувствителност към фексофенадин преди шофиране.
- ♦ Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие (7,3%); сомнолентност (2,3%); сухота в устата (3-5%).

Биластин (Bilastine)

- ♦ Дозировката е по 1 таблетка от 20 mg, един път дневно. Таблетките трябва да се вземат 1 час преди или 2 часа след приема на храна или плодови сокове.
- ♦ Пикова плазмена концентрация се достига 1-3 часа след приемането на стандартната доза. Плазменият полуживот е приблизително 11-15 часа.
- ♦ Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения.
- ♦ Лекарствени взаимодействия: едновременният прием с еритромицин или кетоконазол увеличава двойно нивото на биластин в плазмата, но

профилът на безопасност не се променя според кратката характеристика на продукта (КХП).

- При едновременен прием с алкохол, реакциите са подобни на тези при приема на плацебо и алкохол.
- Биластин не повлиява способността за шофиране и работа с машини.
 - Препоръчва се да се установи индивидуалната чувствителност преди шофиране.
- Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие (4,01%); сомнолентност (3,06%); сухота в устата (2%).

Лоратадин (Loratadine)

Дозата за възрастни и деца над 12 години е 10 mg един път дневно. Дозата може да бъде разделена и на два приема.

Дозата за деца от 6 до 12 години с телесно тегло над 30 kg е 10 mg дневно, а под 30 kg - 5 mg, един път дневно.

Няма достатъчно данни относно безопасността и ефективността на лоратадин таблетки 10 mg при деца под 6-годишна възраст, поради което при тях лекарството се препоръчва да е под формата на сироп.

Терапевтичният ефект на продукта започва да се проявява между 1-3 часа и достига своя максимум между 8-12 час, като действието може да се запази и до 24 часа.

При лечение с лоратадин не се изисква спазване на специална диета. Трябва да се има предвид, че храната може да ускори резорбцията на лоратадин в отделни случаи, поради което се препоръчва приемането на лекарството да става преди или след хранене с достатъчно количество течности.

При пациенти с чернодробни или бъбречни нарушения (бъбречен клирънс <30 ml/min) се препоръчва намаляване на дозировката в началото на лечението (например 10 mg през ден).

Лекарствени взаимодействия: при едновременно приложение на лоратадин с еритромицин, циметидин, кетоконазол може да се наблюдава повишаване на плазмените концентрации на лекарствения продукт и неговия метаболит. Въпреки че не се наблюдават клинично значими нежелани реакции, е необходимо комбинираното приложение с посочените лекарства да се избягва.

Не се наблюдава потенциране на подтискащото действие на алкохола върху централната нервна система при едновременната му консумация с лоратадин.

Предозиране: При предозиране от възрастните пациенти се наблюдава сомнолентност, тахикардия, главоболие. При децата предозирането се изразява с екстрапирамидна симптоматика и палпитации.

Цетиризин (Cetirizine)

При прилагане на перорален разтвор дозата за възрастни е 2 мерителни лъжици (10 ml) еднократно, за предпочитане вечер. Децата приемат доза, съобразена с тяхното тегло.

Филмираните таблетки се приемат в доза 1 таблетка от 10 mg за предпочитане вечер; децата приемат доза, съобразена с тяхното тегло.

Максималните плазмени концентрации се откриват 40-60 минути след приема.

Цетиризин се приема, независимо от приема на храна.

При пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност препоръчителната доза трябва да се редуцира наполовина.

При пациенти с чернодробна недостатъчност дозата трябва да бъде определена индивидуално.

Поради липсата на данни бременни, кърмачки и деца под 2 години не бива да бъдат лекувани с този препарат.

Поради съдържанието на сорбитол пероралният разтвор не е подходящ при пациенти с рядката наследствена фруктозна непоносимост [8].

Препаратът не трябва да се приема заедно с алкохол.

Сравнителните клинични проучвания не са показали данни за нарушена концентрация, реактивност и способност за шофиране след приложение в препоръчителната доза.

Чести странични действия: главоболие, сънливост, сухота в устата, умора. При предозиране може да се наблюдава сънливост.

3.2. Втора линия на симптоматичната терапия се прилага при липса на ефект от еднократното дневно приложение на неседращи антихистамини в продължение на 2 седмици. Този етап включва покачване на дозата на неседращия антихистаминов агент най-много до четирикратно увеличение [9]. Желателно е да се използва един препарат, а не комбинация от различни неседращи H1-антихистамини.

3.3. Към Трета линия на терапия се пристъпва след 1 до 4 седмици от увеличаването на дозата на неседращите антихистамини. Третата линия предвижда включване на различни терапевтични средства: левкотриенови антагонисти, кортикостероиди, cyclosporin A, omalizumab.

Монтелукаст (Montelukast)

Монтелукаст е левкотриенов антагонист, който блокира действието на цистенил-левкотриените чрез CysLT1 рецептор. Може да се използва в комбинация с неседращите антихистамини [10].

Монтелукаст се прилага в доза 10 mg/ден (1 таблетка), вечер, независимо от приема на храна. Добре

е приемът на лекарството да е по едно и също време.

Средната пикова концентрация се достига след 3 часа.

Монтелукаст и неговите метаболити се екскретират почти изключително от жлъчката. Не е необходимо съобразяване на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане. Няма клинични данни за фармакокинетиката на Монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Едновременен прием с рифампицин, фенитоин и фенобарбитал може да намали ефекта от препаратите.

Нежеланите лекарствени реакции включват главоболие, коремни болки, мравучкане, сънливост, нарушения в съня и изтръпване на крайниците, повишена склонност към кървене, алергични реакции.

СИСТЕМНИ КОРТИКОСТЕРОИДИ

Алтернативата на монтелукаст като трета линия на терапията приложението за кратко на системни кортикостероиди – 20-50 mg преднизон е еквивалент дневно [11]. Препоръчва се системни кортикостероиди да се прилагат само при екзацербация на симптомите за 3 до 7 дни (максимум 10 дни). Включването на кортикостероиди е оправдано при наличието на ангиоедем или при липсата на ефект от приложението на антихистамини [12]. Не се прилагат депо-кортикостероиди поради невъзможност за коригиране и адаптиране на дозата.

Циклоспорин (Cyclosporin)

Циклоспорин може да се използва като алтернатива на горепосочените средства [13]. Стандартната доза е 3-5 mg /kg дневно. Обичайният начин на приложение е перорален. Ако се използва концентрат за инфузионен разтвор, трябва да се осигури прилагането на адекватна интравенозна доза, която да съответства на пероралната доза. Общата дневна доза не трябва никога да превишава 5 mg/kg. За поддържане на лечението най-ниската ефективна и добре поносима доза трябва да се определи индивидуално.

Необходимо е редовно проследяване на кръвното налягане.

Преди започване на лечението трябва поне двукратно да се направи оценка на изходната бъбречна функция.

Препоръчва се определяне на билирубина и на останалите показатели за оценка на чернодробната функция преди започване на лечението, както и внимателното им проследяване по време на лечението.

Препоръчва се също така определяне на серумните липиди, нивото на калия, магнезия и пикочната киселина преди започване на лечението и перио-

дичното им проследяване по време на лечението.

Нежеланите лекарствени реакции включват нефротоксичност, rebound феномен, повишение на кръвните липиди, тремор, главоболие, чернодробна дисфункция, кървене на венците и засилено окосмяване.

Омализумаб (Omalizumab)

Омализумаб е анти-IgE биологично средство ефективно при ХСУ, холинергична и физикална уртикария. Омализумаб е показан като допълнителна терапия за лечение на хронична спонтанна уртикария при възрастни и юноши с незадоволителен отговор към H1-антихистаминовото лечение [14]. Лечението трябва да се назначава от лекари с опит в диагнозата и лечението на ХСУ [15]. Дозировката е от 150 до 300 mg/месечно, приложени чрез подкожна инжекция на всеки четири седмици. Лекарството се прилага само от медицински специалист. Инжекциите се прилагат подкожно в делтоидната област на мишницата. Като алтернативна зона на приложение могат да се използват и бедрата.

Лекуващите лекари трябва периодично да преоценяват необходимостта от продължаване на терапията. Клиничният опит за дългосрочно лечение над 6 месеца по отношение на тази индикация е ограничен.

Омализумаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция, въпреки че при такива пациенти не се препоръчва специално коригиране на дозата. Лечението с омализумаб не е проучвано при пациенти с хиперимунноглобулин Е синдром и автоимунни заболявания.

При приема на омализумаб могат да се появят локални или системни алергични реакции тип 1. Повечето от тези реакции настъпват в рамките на 2 часа след първата и следващите инжекции. В рамките на тези два часа пациентите трябва да бъдат под наблюдение. Винаги трябва да има в наличност лекарствени продукти за овладяване на анафилактични реакции след прилагането на омализумаб. Може да се наблюдава и серумна болест.

В хода на клиничните изпитвания при малък брой пациенти се установяват антители към омализумаб, като клиничното им значение все още не е добре изяснено. Няма фармакологични основания да се очаква, че обичайно предписваните лекарствени продукти ще взаимодействат с омализумаб.

Омализумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо малко способността за шофиране и работа с машини.

Нежеланите лекарствени реакции включват главоболие, замаяване, сомнолентност, синусити, артралгии, фарингит, кашлица, бронхоспазъм, гадене, диария, коремни болки и наддаване на тегло.

3.4 Алтернативни на тези стандартизирани подходи е прилагането на метотрексат, tranexamic acid (особено при високи серумни нива на D-dimer), дапсон, H2-антихистамини, натриев хромогликат при ХСУ, нифедипин при urticaria factitia и колхицин или индометацин при уртикария от натиск.

Място в терапията на ХСУ намират и методи като високопланинското климатолечение, плазмафеза, интравенозен имуноглобулин.

Спазването на настоящия терапевтичен алгоритъм се препоръчва и при определени групи пациенти: деца, бременни, кърмачки.

При бременност и кърмене трябва да се избягва системното лечение, особено в първия триместър на бременността. Досега профилът за безопасност на антихистамините не е изследван системно при бременни жени. В медицинската литература липсват съобщения за аномалии при деца, родени от жени, които по време на бременност са лекувани с втора генерация антихистамини [16, 17, 18, 19]. Трябва да се знае, че всички H1-блокери се екскретират в кърмата в ниски концентрации. Въпреки че рисковете при 1-вата линия от терапията на пренаталната уртикария не са високи, бременните и кърмещите жени трябва да бъдат информирани, че нито един антихистамин не е в категория А за бременност. Антихистамини трябва да се прилагат само ако са много необходими [20]. Категория В при бременност е определена за лоратадин, цетиризин, левоцетиризин и хлорфенирамин. Хидроксизин е единственият антихистамин с ясни контраиндикации при бременност, които са отбелязани в кратката характеристика на продукта [11].

Омализумаб също е в категория В за бременност според критериите на Американската асоциация за храни и лекарства (FDA). Липсват доказателства за матернална токсичност, ембриотоксичност и тератогенност (опити с животни). Няма контролирани данни за бременност при хора. Омализумаб се препоръчва при бременни само при съотношение полза > риск. Липсват данни за екскрецията на омализумаб в кърмата. Поради факта, че IgG се екскретира в кърмата се очаква и омализумаб също да се екскретира, затова фирмата-производител препоръчва да се подхожда внимателно, когато този медикамент се предписва на кърмещи жени.

Европейската агенция за оценка на медикаментите (ЕМЕА), установява, че антихистамините от първа генерация не са добре и адекватно проучени при пациенти в **детска възраст**, но независимо от това те продължават масово да се предписват. За

разлика от тях за антихистамините от втора генерация е добре известно, че са с добър профил на безопасност и педиатричните дози са регламентирани и документирани от гледна точка на детската възраст.

КНИГОПИС

- Zuberbier, T., et al., Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014;69(7): p. e1-29.
- Giménez-Arnau, A. M., et al. "An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU)." *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29: 3-11.
- Darlenski, R., Kazandjieva, J., Zuberbier, T., Tsankov, N. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32(3):420-423.
- Tsankov, N., Kazandjieva, J., Darlenski, R. Are skin diseases systemic ones? I. *Clin Dermatol* 2013; 32(3), 341-342.
- Zuberbier, T., et al., The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69(7): 868-887.
- Church MK, Maurer M, Simons FE et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459-466.
- Weller K, Ardelean E, Scholz E et al. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013;93:168-174.
- Yu, H., Cornett, C., Larsen, J., Hansen, S. H. Reaction between drug substances and pharmaceutical excipients: formation of esters between cetirizine and polyols. *J Pharm Biomed Analysis* 2010;53(3), 745-750.
- Zuberbier T. A Summary of the New International Guidelines in Urticaria. *World Allergy Org J* 2012;5(Suppl 1):1-5.
- Khan S, Lynch N. Efficacy of montelukast as added therapy in patients with chronic idiopathic urticaria. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11: 235-243.
- Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010; 20:386-390.
- Hide M, Hiragun T., Japanese guidelines for diagnosis and treatment of urticaria in comparison with other countries. *Allergol Int* 2012; 61:517-527.
- Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24:285-290.
- Kaplan AP. Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112:419-425.
- Ferrer M et al. Management of urticaria: not too complicated, not too simple. *Clin Exp Allergy* 2015;45(4):731-743.
- Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65:451-455.
- Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11:146-52.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1239-1243.
- Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26:19-23.
- Daniel J Hogan; Chief Editor: William D James. *Chronic Urticaria Medication*. eMedicine, Apr 2, 2015.