

**Bernard Panaszek**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Geriatрії i Alergologii  
Akademii Medycznej we Wrocławiu

## Leczenie pokrzywki przewlekłej i obrzęku naczynioruchowego — co jeszcze oprócz leków przeciwhistaminowych?

### The treatment of chronic urticaria and angio-oedema — what is there apart from antihistamines?

#### STRESZCZENIE

Metodą referencyjną w leczeniu pokrzywki przewlekłej i obrzęku naczynioruchowego (PPION) są leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, blokujące receptory  $H_1$ . Mimo kontrowersji, nadal akceptuje się skuteczność leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji oraz blokujących receptory  $H_2$ . Niestety czasami skuteczność leków przeciwhistaminowych w PPION jest niewystarczająca, co stwarza konieczność zastosowania terapii skojarzonej albo podania innych leków. Strategia leczenia w podstawowym wymiarze zależy od zidentyfikowania czynnika powodującego zmiany spontaniczne lub wywołane. Identyfikacja czynnika sprawczego PPION pozwala na jego eliminację, zarówno w aspekcie unikania kontaktu z alergenem, jak i zmniejszenia jego wchłaniania z przewodu pokarmowego za pomocą kromoglikanu dwusodowego, podawanego doustnie. Spontaniczne pojawianie się zmian PPION po kwasie acetylosalicylowym i niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ) sugeruje włączenie do terapii leków przeciwleukotrienowych. Z kolei zmiany wywołane czynnikami fizycznymi można ograniczyć, stosując zabiegi hartowania skóry, jak w przypadku pokrzywki z zimna, lub zmniejszając jej wrażliwość za pomocą betakarotenu lub PUVA w zmianach wywołanych promieniami słonecznymi.

Jeżeli czynnik wywołujący objawy PPION nie jest znany, należy planować leczenie uwzględniające patomechanizm autoimmunologiczny, a w przypadku etiopatogenezy nieustalonej — leczenie odmiany idiopatycznej. W przypadkach pewnego mechanizmu autoimmunologicznego konieczne może się okazać włączenie systemowych glikokortykosteroidów albo cyklosporyny. Systemowe leki przeciwzapalne stosuje się również w tych odmianach PPION, w których obserwuje się zapalenie naczyń, kiedy także można wykorzystać właściwości przeciwzapalne avlosulfonu lub sulfasalazyny. W ciężkich

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Geriatрії i Alergologii AM we Wrocławiu  
50-417 Wrocław, ul. Traugutta 57/59  
tel.: (71) 73-32-401, faks: (71) 73-32-409  
e-mail: panaszek@alergol.am.wroc.pl

przypadkach PPION z uogólnioną reakcją immunologiczną można podać duże dawki immunoglobulin, lub zastosować plazmaferezę. PPION idiopatyczny jest największym wyzwaniem terapeutycznym, ponieważ leczenie ogranicza się zwykle do łagodzenia objawów i poprawy komfortu życia, poprzez komplementarne podawanie różnych leków, w tym także wstawek (10–14 dni) systemowych glikokortykosteroidów.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 6, 454–460

słowa kluczowe: pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy, planowanie leczenia, terapia skojarzona, terapia alternatywna, profilaktyka

#### **ABSTRACT**

The gold standard in the treatment of chronic urticaria and angio-oedema are second-generation antihistamine drugs that block the H<sub>1</sub> receptor. Although they are controversial, it is still accepted that first-generation antihistamine drugs and H<sub>2</sub>-receptor antagonists are effective. Sometimes, unfortunately, the effectiveness of antihistamines is not enough in cases of chronic urticaria and angio-oedema, so that the use of combined therapy or other drugs becomes essential. In basic terms the treatment strategy depends on identifying the factor causing the changes, spontaneous and otherwise. This enables this factor to be eliminated, both by avoidance of contact with the allergen and, with the aid of disodium cromoglycate administered orally, by the reduction of absorption from the alimentary canal. A spontaneous manifestation of the changes produced by chronic urticaria and angio-oedema after taking aspirin or NSAIDs suggests that there is an association with leukotriene antagonists. Changes produced by physical factors may be restricted by skin-toughening measures, as in the case of cold urticaria, or by reducing the sensitivity of the skin with the help of beta-Carotene or PUVA used when the changes are triggered by the sun's rays. If the factor causing the symptoms is not known, treatment should be planned, taking into account the autoimmune-pathological pathomechanism, while in cases where the aetiopathogenesis remains vague it should be the treatment for the idiopathic variant. Where there is certainty about the autoimmune-pathological mechanism it may become necessary to include systemic glucocorticosteroids or cyclosporine. Systemic anti-inflammatory drugs are likewise applicable in those forms of chronic urticaria and angio-oedema in which vasculitis is observed, and in these cases use may also be made of the anti-inflammatory properties of dapsone or sulfasalazine. In severe cases of chronic urticaria and angio-oedema in which the immunological reaction is generalised, a high dose of immunoglobulin may be administered or plasmapheresis may be used. Idiopathic chronic urticaria and angio-oedema poses the greatest therapeutic challenge as treatment is usually limited to alleviating the symptoms and improving the quality of life by means of various drugs administered in complement, including, at intervals, 10–14-day courses of systemic glucocorticosteroids.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, vol. 3, no 6, 454–460

key words: chronic urticaria and angio-oedema, treatment planning, combined treatment, alternative therapy, prophylaxis

”  
**W pierwszej kolejności należy brać pod uwagę leki, które mogą być przyczyną PPION w wielu przypadkach chorobowych. Wśród tych preparatów zdecydowany prym wiodą NLPZ**

**P**okrzywkę przewlekłą i obrzęk naczyńioruchowy (PPION), mimo wspólnej patofizjologii, cechuje występowanie mnogości odmian o zróżnicowanym oraz indywidualnym przebiegu klinicznym. Złożony patomechanizm poszczególnych odmian PPION uniemożliwia właściwie klasyfikację tej grupy schorzeń na podstawie mechanizmów prowadzących do podstawowej, charakterystycznej zmiany w zakresie skóry oraz błon śluzowych, czyli reakcji bąblowo-obrzękowej. Z tego powodu wyróżnia się obecnie trzy podstawowe grupy pokrzywek: spontaniczną, wywołaną i inną, przy czym PPION należy do typu, w którym zmiany pojawiają się spontanicznie, chociaż w ich przebiegu obserwuje się również objawy wywołane na przykład uciskiem, drażnieniem lub ciepłem [1]. Trudności klasyfikacyjne PPION schodzą zdecydowanie na drugi plan wobec problemów terapeutycznych, które często wymagają złożonego i indywidualizowanego leczenia, ponieważ u chorego dochodzi do dramatycznego spadku jakości życia. Bez względu na akceptowane ostatnio typy schorzenia, w którym objawy pojawiają się spontanicznie albo są wywołane przez znane czynniki sprawcze, bądź występują w trudnych z definicyjnego punktu widzenia innych okolicznościach, w ich leczeniu stosuje się zawsze te same zasady. Podstawy terapeutyczne tego schorzenia dotyczą trzech etapów postępowania. Dwa pierwsze odnoszą się do eliminacji czynnika wywołującego i leczenia farmakologicznego, skierowanego na zahamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i zablokowanie receptorów dla tych mediatorów w narządach docelowych, co obowiązuje we wszystkich postaciach klinicznych pokrzywki. Trzecią ważną opcją w leczeniu PPION jest wykorzystanie innych możliwości terapeutycznych w sytuacji, w której leki przeciwhistaminowe przestają być skuteczne, a opanowanie objawów zależy od postępowania opartego na leczeniu skojarzonym

lub opierającym się na preparatach przeciwwzapalnych. W tej trzeciej opcji terapeutycznej należy wziąć pod uwagę również działania mające na celu uzyskanie tolerancji czynnika wywołującego, na przykład leku lub bodźca fizykalnego, zmniejszenia natężenia czynnika sprawczego albo zwiększenia odporności skóry za pomocą różnych form fototerapii [2].

### **ELIMINACJA CZYNNIKA WYWOŁUJĄCEGO**

W przypadkach PPION określenie czynnika wywołującego zmiany skórne jest z reguły bardzo trudnym zadaniem. Tym niemniej, podjęcie takiej próby wydaje się niezbędne, ponieważ identyfikacja bodźca, a w konsekwencji jego wyeliminowanie z otoczenia lub diety pacjenta może doprowadzić do ustąpienia albo remisji objawów.

W pierwszej kolejności należy brać pod uwagę leki, które mogą być przyczyną PPION w wielu przypadkach chorobowych, szczególnie te powszechnie stosowane, często nabywane w trybie pozarecepturowym. Wśród tych preparatów zdecydowany prym wiodą niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), przyjmowane w celu łagodzenia bólu lub gorączki, powodujące zahamowanie aktywności mikrosomalnej cyklooksygenazy-1 (COX-1) i skierowanie ścieżki przemian kwasu arachidonowego w kierunku pokrzywkogennych leukotrienów cysteinylowych. Szczególną aktywnością w tej grupie leków charakteryzuje się kwas acetylosalicylowy (aspiryna), który ponadto wykazuje krzyżową nadwrażliwość z barwnikami (tartrazyna), substancjami smakowymi (kwas sorbitowy) oraz środkami konserwującymi (benzoesan sodu) dodawanymi do żywności. Z tego względu chorzy na PPION powinni unikać również pokarmów sztucznie barwionych, dosmaczanych oraz konserwowych, ponadto powinni oni zwrócić uwagę na obecność naturalnych salicylanów w niektórych produktach spożywczych, szczególnie w wędzonych wędlinach [3]. Oprócz NLPZ

w wywoływaniu objawów PPION, a także w ich zaostrozaniu istotną rolę odgrywają antybiotyki, leki hormonalne, antykoncepcyjne oraz leki stosowane w hormonalnej terapii zastępczej, ponadto pochodne amfetaminy i preparaty ziołowe.

Zaleca się również unikanie czynników fizycznych wywołujących PPION, często towarzyszących temu typowi choroby oraz zaostrozających jej objawy. Najczęstszymi czynnikami wywołującymi objawy w PPION jest drażnienie skóry (dermografizm), ucisk spowodowany uchwytami ciężkich przedmiotów, zimno pochodzące z przedmiotów, wody i powietrza, ciepło działające z zewnątrz i wytwarzane w organizmie w czasie wysiłku oraz promieniowanie słoneczne (filtry UV-A, UVB) [4].

Istotnymi czynnikami w patogenezie PPION są infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze oraz infestacje pasożytnicze. Zwraca się szczególną uwagę na zakażenia przewlekłe, wśród których ważną rolę wydaje się odgrywać *H. pylori*, Gram-ujemna bakteria zasiedlająca przewód pokarmowy, odpowiedzialna w części za powstanie choroby wrzodowej [5]. Eradykacja *H. pylori*, opóźnienie przewlekłych zakażeń górnych dróg oddechowych, przełyku i dróg żółciowych może wpłynąć w znacznym stopniu na remisję PPION.

Produkty spożywcze rzadko stanowią przyczynę PPION, częściej powodują zaostroszenie jej przebiegu, ale również powinny podlegać klinicznej ocenie i eliminacji w przypadkach potwierdzenia związku przyczynowego zachodzącego między nasileniem objawów PPION a spożywanymi pokarmami. Pokarmy mogą wywoływać objawy PPION na drodze nadwrażliwości alergicznej IgE-zależnej (jajka, produkty mleczne, ryby, orzechy) albo wpływać na zaostroszenie przebiegu choroby poprzez duże stężenie mediatorów naczynioaktywnych, znajdujących się przykładowo w napojach alkoholowych (czerwone wino, piwo), albo doj-

rzałych pleśniowych serach [6]. W przypadkach PPION wywołanych przez produkty spożywcze na skutek nadwrażliwości alergicznej, ich wyeliminowanie pozwala na uzyskanie poprawy w krótkim czasie (24–48 h), natomiast pogorszenie objawów związane z działaniem wspomnianych wyżej NLPZ, naturalnych salicylanów oraz dodatków do żywności wymaga stosowania wielomiesięcznej diety pozbawionej tych czynników, aby nastąpiła poprawa kliniczna [1].

### **TERAPIA ALTERNATYWNA**

Przypadki PPION, których nie można kontrolować za pomocą dużych dawek leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, wymagają zastosowania terapii alternatywnej. Nie są to przypadki rzadkie, ponieważ tylko 60% chorych na PPION odpowiada pozytywnie na takie leczenie, natomiast dla pozostałych 40% należy szukać innych rozwiązań [7]. Leki przeciwzapalne, wpływające w części na stabilizację głównych komórek uwalniających pokrzywkogenne media-tory, czyli mastocytów, mogą znaleźć zastosowanie w takich okolicznościach.

Glikokortykosteroidy systemowe są szczególnie predestynowane w takich sytuacjach, ale w ostatnim okresie więcej uwagi zwraca się na ich działania niepożądane, niż skuteczność. Preparaty glikokortykosteroidowe, analogi naturalnych związków występujących w organizmie, jedne z najbardziej rozpoznanych i skutecznych leków w medycynie, nie musiały być i nie były weryfikowane na podstawie randomizowanych prób klinicznych, tak więc trudno zrozumieć, że stawia się je niżej w hierarchii użyteczności w terapii PPION od sztucznych związków chemicznych, obciążonych wielokrotnością ograniczeń i działań niepożądanych. Cyklosporyna A z wieloma przeciwwskazaniami oraz groźnymi działaniami ubocznymi preferowana jest obecnie w leczeniu PPION tylko dlatego, że ma rekomendację RCT (*randomized controlled clinical trials*) [8]. Tym niemniej,



**Istotnymi czynnikami w patogenezie PPION są infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze oraz infestacje pasożytnicze**

**”  
Cyklosporyna A powinna  
być stosowana  
u pacjentów  
z PPION, wtedy  
gdy objawy choroby  
nie ustępują  
po dużych dawkach  
glikokortykosteroidów  
albo istnieją  
przeciwwskazania  
do zastosowania tej  
grupy leków**

pragmatyczne podejście do leczenia PPION desygnuje glikokortykosteroidy do terapii PPION o ciężkim przebiegu oraz w okresie nasilenia zmian, kiedy proponuje się duże dawki prednizonu przez kilka dni lub małe dawki leku przez kilkanaście dni lub kilka tygodni [9]. Ponadto nie kwestionuje się skuteczności tych leków w pokrzywce opóźnionej z ucisku [10].

Cyklosporyna A według Kaplana [7] powinna być stosowana u pacjentów z PPION, wtedy gdy objawy choroby nie ustępują po dużych dawkach glikokortykosteroidów albo istnieją przeciwwskazania do zastosowania tej grupy leków. Skuteczna dawka cyklosporyny A wynosi 200–300 mg/dobę, a liczne powikłania uniemożliwiają włączenie jej do terapii standardowej PPION [1].

Inne leki przeciwzapalne, takie jak sulfasalazyna, metotreksat (monoterapia PPION), avlosulfon (monoterapia PPION z objawami z ucisku) oraz azatiopiryna znalazły zastosowanie w idopatycznym PPION [10]. Skutecznością wykazują się także atenuowane androgeny, takie jak stanozolol w idopatycznym PPION oraz danazol, szczególnie przydatny w PPION z objawami pokrzywki cholinergiczej [1].

Leki modyfikujące aktywność leukotrienów mają mniejsze znaczenie w pokrzywce zarówno ostrej, jak i przewlekłej. W monoterapii jedynie montelukast wykazał się skutecznością w PPION z objawami indukowanymi zimnem. W przeciwieństwie do oczekiwania, systematyczny przegląd badań nad skutecznością kliniczną leków modyfikujących aktywność leukotrienów, szczególnie zafirlukastu w objawach i chorobach innych niż astma spowodowanych nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i NLPZ, w tym również w PPION, nie daje poczucia pewności, że są to leki z wyboru do stosowania w takich sytuacjach [11].

W terapii alternatywnej wobec leków przeciwhistaminowymi należy uwzględnić ketotifen jako preparat wykazujący pozara-

ceptorowe przeciwhistaminowe działanie plejotropowe, między innymi stabilizujące komórkę tuczną. Wykazuje on udokumentowaną skuteczność PPION z objawami indukowanymi drażnieniem skóry (dermografizm) oraz w idiopatycznej PPION [1].

## INNE OPCJE

W europejskich wytycznych [2] terapii PPION pojawiają się również eufemistyczne propozycje leczenia choroby w algorytmie innych opcji terapeutycznych. Jest to ewidentny przykład bezradności, a raczej bezsilności w tej konkretnej sytuacji klinicznej, polegającej na wskazaniu w terapii leków uwzględnionych również w innych algorytmach terapeutycznych PPION. Zaproponowane inne opcje terapeutyczne dotyczą takich rozwiązań, jak na przykład wykorzystanie stanazololu w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi drugiej generacji, co jest w zasadzie domeną terapii skojarzonej albo podania w monoterapii interferonów lub azatiopryny, co mieści się również w kategoriach terapii alternatywnej PPION. Inne opcje terapeutyczne we wspomnianym powyżej opracowaniu obejmują również zastosowanie montelukastu w PPION z objawami indukowanymi zimnem, mimo że ten lek w innym miejscu proponuje się w monoterapii pokrzywki z zimna. Następna niekonsekwencja dotyczy zaleceń stosowania ketotifenu w terapii PPION z objawami wywołanymi bodźcami drażniącymi w monoterapii oraz terapii kombinowanej PPION z objawami wywołanymi uciskiem [2].

W zakresie innej opcji terapeutycznej mieszczą się działania immunomodulacyjne prowadzone za pomocą wlewów dożylnych immunoglobulin, plazmaferezy oraz interferonów [12]. Ta opcja terapeutyczna wydaje się szczególnie godna polecenia w takich przypadkach PPION, w których można udowodnić obecność przeciwciał skierowanych przeciwko immunoglobulinie E lub receptorowi FcεRI dla tej immunoglobuliny [13].

O tej możliwości warto pamiętać, ponieważ w takich przypadkach udowodnionego mechanizmu autoimmunologicznego przebieg PPION cechuje duża uciążliwość objawów oraz przewlekły i ciężki przebieg choroby.

### TERAPIA SKOJARZONA

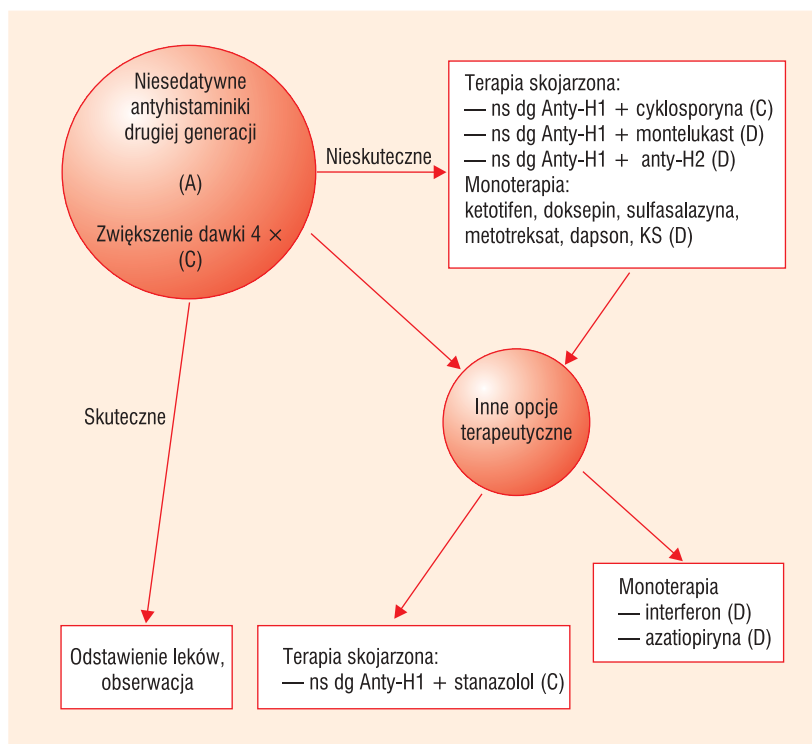
W pierwszej kolejności w leczeniu skojarzonym PPION należy wykorzystać możliwość addycyjnego działania leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H<sub>1</sub> drugiej generacji z preparatami antagonistycznie działającymi wobec receptora histaminowego H<sub>2</sub> (famotydyna, ranitydyna) [14]. Praktycznie jednak wytyczne dają na szczęście możliwości wykorzystania w terapii skojarzonej PPION połączenia leków przeciwhistaminowych drugiej generacji z wieloma preparatami, oprócz leków blokujących receptory histaminowe H<sub>2</sub>, takich jak systemowe glikokortykosteroidy, alternatywne leki przeciwzapalne (sulfasalazyna, avlosulfon, metotreksat, azatiopryna), cyklosporyna A, antagoniści leukotrienów i ketotifen [2].

### LEKI O NIEUDOWODNIONEJ SKUTECZNOŚCI

Istnieje wiele leków, z którymi wiązano nadzieję na skuteczne działanie w PPION, ale które niestety nie spełniły pokładanych w nich nadziei. W spontanicznym leczeniu PPION nie sprawdziły się takie preparaty, jak kwas epsilon-aminokapronowy (EACA, *epsilon-aminocaproic acid*), kwas traneksamowy, kromony, warfaryna, hydroksychlorokwina, oksatomid oraz beta<sub>2</sub>-mimetyki. W terapii wywołanego PPION nie sprawdziły się kolchicyna oraz indometacyna (z ucisku) ani nifedipina w dermatografizmie [2].

### UZYSKANIE TOLERANCJI I ZMNIEJSZENIE NATĘŻENIA CZYNNIKA WYWOŁUJĄCEGO

W zakresie działań terapeutycznych dotyczących tego zagadnienia mieści się również postępowanie o podstawowym znaczeniu w PPION, czyli uzyskanie stabilizacji,



**Rycina 1.** Leczenie pokrzywki przewlekłej i obrzęku naczyń naczynioruchowego [2]. A, B, C, D — kategorie dowodowe; ns dg — niesedatywne drugiej generacji; KS — kortykosteroidy

a w konsekwencji zmniejszenia aktywności krwinki w największym stopniu odpowiedzialnej za wysiew mediatorów pokrzywkogennych. Mastocyt należy niewątpliwie do komórki o kluczowym znaczeniu w wywołaniu objawów PPION, a każde działanie zmierzające do jego stabilizacji rokuje uzyskanie wymiernych efektów terapeutycznych. Wymienione efekty można uzyskać, stosując leki z założenia przeznaczone do stabilizacji mastocyta. W leczeniu PPION największe znaczenie posiada, wyraźnie niedoceniany, kromoglikan dwusodowy podawany doustnie, który ponadto zmniejsza natężenie czynnika wywołującego objawy choroby poprzez zmniejszenie wchłaniania alergenów z przewodu pokarmowego [15]. Do metod farmakologicznych, służących uzyskaniu tolerancji czynnika wywołującego PPION należy możliwość uzyskania tolerancji na kwas acetylosalicylowy [16].

Wzmocnienie efektu tolerancji czynnika powodującego objawy wywołanego PPION

powodują psoraleny dodane do fototerapii. Fotochemoterapia (PUVA, *psoralen ultra-violet A*) redukuje liczbę mastocytów w górnych warstwach skóry, dlatego szczególnie przydatna jest w leczeniu mastocytozy. W PPION fototerapia UVA oraz UVB może być stosowana przez 1–3 miesiące z lekami antyhistaminowymi. Czasami uzyskuje się dobre efekty w PPION z objawami wywoła-

nymi ciepłem (cholinergiczna) lub zimnem albo światłem słonecznym, stosując szybką, 3-dniową terapię UVA [17].

Można również uzyskać tolerancję zimną za pomocą zabiegów poddawania działaniu obniżonej temperatury określonych części organizmu, zwykle kończyn, albo całego ciała przy użyciu urządzeń wodnych z kontrolowaną temperaturą [18].

## PIŚMIENNICTWO

- Kaplan A.P. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 465–474.
- Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. i wsp. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 321–331.
- Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2006; 30: 19–24.
- Millard T.P., Hawk J.L. Photosensitivity disorders: cause, effect and management. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002; 3: 239–246.
- Pawłowicz R., Banaszek B. Znaczenie patogenezyczne i kliniczne zakażenia *Helicobacter pylori* w przewlekłej pokrzywce i obrzęku naczynioruchowym. *Pol. Merk. Lek.* 2004; 100: 399–402.
- Di Lorenzo G., Pacor M.L., Mansueto P. i wsp. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2005; 138: 235–242.
- Kaplan A.P. Treatment of chronic urticaria: agents other than antihistaminics. W: Greaves M.W., Kaplan A.P. (red.). *Urticaria and angioedema*. Marcel Dekker Inc. 2004: 393–400.
- Madan V., Griffiths C.E. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatol. Ther.* 2007; 20: 239–250.
- Kaplan A.P. Chronic urticaria and angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 175–179.
- Panaszek B., Machaj Z. Pokrzywka i wstrząs anafilaktyczny. W: Szepietowski J. (red). *Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową*. PZWL, Warszawa 2002: 120–139.
- Panaszek B. Leki antyleukotrienu w chorobach alergicznych i astmie. *Lekarz* 2008; 12: 48–54.
- Greaves M. Autoimmune urticaria. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2002; 23: 171–183.
- Greaves M.W., Tan K.T. Chronic urticaria: recent advances. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007; 33: 134.
- Mediator release in local heat urticaria: protection with combined H1 and H2 antagonists. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985; 76: 35–39.
- Zur E., Kaczmarski M. Sodium cromoglycate in the treatment of food hypersensitivity in children under 3 years of age. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2001; 11: 228–232.
- Szczeklik A., Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 533: 145–155.
- Darras S., Segard M., Mortier L., Bonneville A., Thomas P. Treatment of solar urticaria by intravenous immunoglobulins and PUVA therapy. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2004; 131: 65–69.
- La Shell M.S., Tankersley M.S., Kobayashi M. Cold urticaria: a case report and review of the literature. *Cutis.* 2005; 76: 257–260.