

УЧЕСТАЛОСТ И КОМПЛИКАЦИЈЕ ANGIOEDEMA QUINCKE КОД ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ БОЛЕСНИКА

Крстић Н.¹, Релић М.¹, Белић Б.², Столић Р.³, Совтић С.³, Новаковић Т.³

¹Дерматовенеролошка клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²ОРЛ-клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

³Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

FREQUENCY AND COMPLICATIONS ANGIOEDEMA QUINCKE AMONG HOSPITALIZED PATIENTS

Крстић Н.¹, Релић М.¹, Белић Б.², Столић Р.³, Совтић С.³, Новаковић Т.³

¹Dermatovenerological Clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²ORL Clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³Internal Medicine Clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Introduction: Approximately 15-23% of the general population have had urticarial rash during their lives. **Goal:** Examination of the urticarial frequency and urticarial etiopathogenesis among hospitalized patients. **Sources and methodology:** Retrospective analysis of the data extracted from patients' medical history at the Clinical Center of Kragujevac, Department for Dermatology and Venereology. **Statistical methods used include** proportional relations with tabular and graphical representation of the results gathered. **Results:** Out of 228 hospitalized patients in 2007, total of 28 (or 12.28%) were treated for Urticaria. The disease is more frequent among the following groups of patients: female population (total of 23, or 82.1%); people between 30 and 60 years of age (total of 15, or 53.6%); urban area population (total of 24, or 85.7%); patients with Dg. Urticaria acuta diagnosis (total of 19, or 67.8%); Dg. Oedema Quincke (total of 6, or 21, 4%); et people with cardiovascular diseases (total of 9, or 32.2%). The disease is more frequent in Spring, during the period April-June (11 patients, or 39.3%) with the greatest frequency in May (7 patients, or 25%). According to etiological samples the most prominent types of Urticaria among patients were: idiopathic (13 patients, or 46.4%), due to medications (5 patients, or 17.9%), nutritional origin (4 patients, or 14.3%), psychological factors (3 patients, or 10.7%). Considering complications, 6 patients (21.4%) had Quincke's Oedema, while 7 patients (25%) had allergic reactions to penicillin. Regarding outcome of the disease, total of 23 patients (82.1%) have been successfully cured. **Discussion et Conclusion:** The greatest number of serious urticarias with complications has been induced by non-physical factors, mostly of immunological nature, while physically induced urticaria have had less severe symptoms and required shorter time to cure. Nevertheless, exact causes for most types of urticaria are unknown, so continual research of causes, as well as courses, complications and treatments of this serious disease is necessary.

Key words: oedema Quincke; frequency; complications

САЖЕТАК

Око 15-23% опште популације је имало током свог живот уртикаријалне осипе, а ређе и angioedem Quincke. Циљ рада је испитивање учесталости и компликација Oedema Quincke и уртикарије међу хоспитализованим болесницима. Рађена је ретроспективна анализа података издвојених из историја болести ДВ КЦ-а у Крагујевцу. Од статистичких метода је коришћен процентуални однос, са табеларним и графичким приказима добијених резултата. Од укупног броја хоспитализованих болесника у 2007. години (228), њих 28 (12.28%) су лечени од уртикарије. Болест је учесталија код пацијената: женског пола 23 (82.1%); старосне доби 30 - 60 година 15 (53.6%); који живе у урбаном средини 24 (85.7%); са Dg. Urticaria acuta 19 (67.8%); са Dg. Oedema Quincke 6 (21,4%); и са кардиоваскуларним здравственим тегобама 9 (32.2%). Болест се чешће јавља у пролеће, у периоду од априла до јуна код 11 болесника (39.3%); са највећом фреквенцом у мају, код 7 болесника (25%). Према етиолошким узроцима, код болесника је било највише следећих типова уртикарија: 13 (46.4%) идиопатског порекла; 5 (17.9%) услед лекова; 4 (14.3%) нутритивног порекла; 3 (10.7%) због психичких фактора. Према компликацијама, са Dg. Oedema Quincke било је 6 болесника (21.4%). Према алергијској реакцији на пеницилин било је 7 (25%) болесника. Према исходу, 23 (82.1%) пацијената је успешно излечено. Највећи број озбиљних уртикарија са компликацијама је проузрокован нефизичким факторима, и оне су углавном имунолошке природе, док су уртикарије проузроковане физичким контактом лакшег и краћег тока. Ипак, тачан узрок настанка за многе уртикарије је непознат, тако да је потребно континуирано истраживање узрока, тока, компликација и праћење терапије ове веома тешке болести.

Кључне речи: oedema Quincke; учесталост; компликације

УВОД

Уртикарија је полиетиолошко обољење, које је посредовано хемистијским медијаторима међу којима је најзначајнији хистамин, а карактерише се ексудативном папулом или плаком (уртиком) као основном променом (1). *Urticaria* и *angioedem* подразумевају пролазну еритематозну ерупцију папула типа уртике, тј. едем дерма или субкутаног ткива, изазваних имунским, а ређе неимунским механизмима. Поред захватања коже могу бити захваћени и гастроинтестинални, респираторни и кардиоваскуларни систем (2). Уртикарија је често обољења. Јавља се у свим узрастима. Око 15-30% популације има током живота бар један налет уртикарије, односно петина популације је имала, има или ће имати уртикарију. Хроничну уртикарију има око 25% болесника са уртикаријом (3). Учесталост уртикарије и ангиоедема се у укупној популацији креће од 15 до 20% (4). Уртикарија се јавља сама у 40% случајева, заједно са ангиоедемом у 49%, а сам ангиоедем се јавља у 11% случајева (5).

Разни фактори могу изазвати уртикарију и ангиоедем. Према тим узроцима уртикарије се могу поделити у две групе: уртикарије изазване нефизичким факторима и уртикарије изазване физичким факторима (6, 7). Узроци уртикарије и ангиоедема су многобројни. Код акутних уртикарија узроци су најчешће храна, лекови или антигени повезани са вирусном или бактеријском инфекцијом, о чему око две трећине пацијената даје анамнестичке податке. Код хроничних уртикарија, чак у 80-90% случајева етиолошки фактор остаје непознат и такве уртикарије се означавају као идиопатске. Велики број болесника реагује на адитиве у храни. Елиминационе дијете нису потпуно ефикасне, јер адитиви могу да доведу само до егзацербације већ постојеће уртикарије друге етиологије. У одређеним случајевима жаришне инфекције могу бити узрок хроничне уртикарије. Психички фактори могу имати удела у настанку хроничних уртикарија, мада има мишљења да би емоције могле изазвати уртике само код болесника са холинергијском уртикаријом (3). У настанку уртикарија изазваних нефизичким факторима могу суделовати разни узроци: храна, лек, инфекција (фокуси, вирусни хепатитис, цревни паразити), малигна и системска обољења (6).

ЦИЉ РАДА

Испитивање учесталости и компликација *Oedema Quincke* и уртикарије међу хоспитализованим болесницима.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Ретроспективна анализа података издвојених из историја болести ДВ КЦ-а у Крагујевцу. Од статистичких метода је коришћен процентуални однос, са табеларним и графичким приказима добијених резултата.

РЕЗУЛТАТИ РАДА

Од укупног броја хоспитализованих болесника у 2008. години (228), њих 28 (12.28%) су лечени од уртикарије. Болест је учесталија код пацијената: женског

пола 23 (82.1%); старосне доби 30-60 година 15 (53.6%); који живе у урбаној средини 24 (85.7%); са *Dg. Urticaria acuta* 19 (67.8%); са *Dg. Oedema Quincke* 6 (21, 4%); и са кардиоваскуларним здравственим тегобама 9 (32.2%).

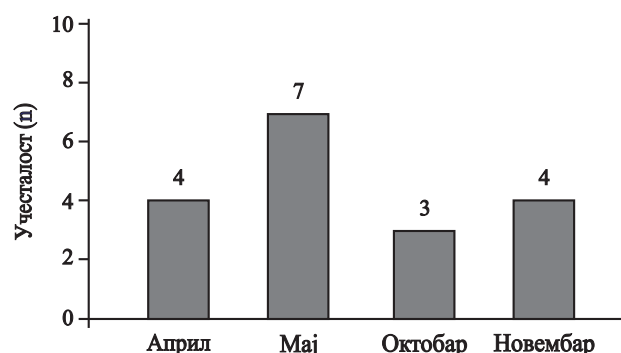
Болест се чешће јавља у пролеће, у периоду од априла до јуна код 11 болесника (39.3%); са највећом фреквенцом у мају, код 7 болесника (25%). Према етиолошким узроцима, код болесника је било највише следећих типова уртикарија: 13 (46.4%) идиопатског порекла; 5 (17.9%) услед лекова; 4 (14.3%) нутритивног порекла; 3 (10.7%) због психичких фактора. Према компликацијама, са *Dg. Oedema Quincke* било је 6 болесника (21.4%). Према алергијској реакцији на пеницилин било је 7 (25%) болесника. Према исходу, 23 (82.1%) пацијената је успешно излечено.

Табела 1. Дистрибуција болесника према клиничкој дијагнози.

Клиничка дијагноза	Број	%
- <i>Urticaria acuta</i>	19	67.8
- <i>Urticaria recidivans</i>	1	3.6
- <i>Urticaria u trudnoći</i>	1	3.6
- <i>Urticaria acuta</i> и <i>intertrigo</i>	1	3.6
- <i>Oedema Quincke</i>	2	7.1
- <i>Urticaria acuta</i> и <i>oedema Quincke</i>	4	14.3
Укупно	28	100.0

Табела 2. Дистрибуција болесника према сезони појављивања болести.

Сезона	Број	%
- Јануар-април	6	21.4
- Април-јул	11	39.3
- Јул-октобар	4	14.3
- Октобар-децембар	7	25.0
Укупно	28	100.0

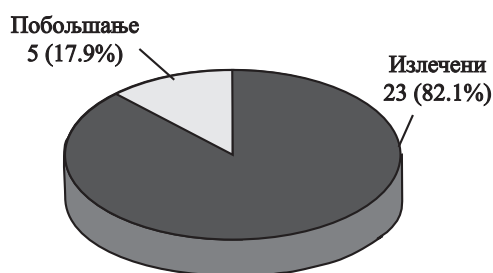


Графикон 1. Дистрибуција болесника према месецима обољевања.

Уртикарија и ангиоедем могу настати после директне IgE-посредоване реакције са следственом дегранулацијом мастоцита. Могу се јавити услед директне дегранулације мастоцита без имунског механизма, услед поремећаја система комплемената са стварањем анафилатоксина C3 а и C5 а и под утицајем продукта ме-

Табела 3. Дистрибуција болесника према удружености са другим обољењима..

Обољења	Број	%
- Diabetes mellitus	2	7.1
- Кардиоваскуларне болести	9	32.2
- Оболела штитаства жлезда	3	10.7
- Lesio hepatis	1	3.6
- Оболео коштаног-зглоб. систем	4	14.3
- Анксиозност - депресија	2	7.1
- Респираторне инфекције	4	14.3
- Проблеми са варењем	3	10.7
Укупно	28	100.0



Графикон 2. Дистрибуција пацијената према исходу болничког лечења.

таболизма арахинонске киселине (6). У патогенези уртикарије главну улогу имају мастоцити. Мастоците могу да активирају многи хемијски и биолошки агенси, при чему један или више ових агенаса могу да делују код истог болесника, а да различити агенси делују преко различитих рецептора и узрокују различите патофизиолошке догађаје у мастоцитима. (3).

Алергијска реакција посредована IgE тумачи се тако што се унети алерген везује на за њега специфичне IgE који су везани на рецепторима имунокомпетентних ћелија, што доводи до активације киназа (протеин тирозин киназа, протеин киназа C), инфлукса калцијума, а то покреће дегранулацију мастоцита и синтезу нових медијатора (7). Сматра се да везивање антигена за IgE на рецепторима ћелија доводи до снижења cAMP-инхибитора дегранулације (8).

Везивање алергена за специфичне IgE везане на одговарајућим рецепторима површине имунокомпетентних ћелија доводи до ослобађања низа медијатора са веома сложеним механизмом и стварањем нових медијатора (9, 10).

Дегранулација мастоцита и ослобађање медијатора може настати директним дејством неких супстанца на мастоците без имуноског механизма, преко до сада непознатих рецептора (12).

Нестероидни антиреуматици, највероватније блокадом циклооксигеназе, усмеравају метаболизам арахинонске киселине у правцу 5-липоксигеназног пута са стварањем леукотриена који могу довести до пропустљивости крвних судова и стварања уртика (16).

Контрастна средства, посебно њихови јонски облици, могу директно активисати комплемент, а наста-

ли анафилатоксини директно изазивају дегранулацију мастоцита и базофила (11, 12).

Директну дегранулацију могу изазвати и опитати, антибиотици, полимиксин Б, кураре, д-тубокурарин (16).

Антитела IgE или IgM везана за антиген, или агрегати имуноглобулина без антигена, могу активисати класични пут комплемента са стварањем C3a и C5a који могу стимулисати мастоците да ослободе медијаторе (13).

Уртикарија се карактерише нагло појавом еритема и едема у виду папула и плоча, промера неколико мм до 30 cm. Еритем на периферији папула је нешто интензивнији, а центар може бити беличаст због компресије едема на капиларе. Код ангиоедема еритем је слабијег интензитета, а едем је веома изражен. Свраб је увек присутан и различитог је интензитета. Уртике се повлаче за 3-4 часа, а код неких облика уртикарије могу трајати и до 24, ретко до 48 часова.

Ангиоедем се може повући за неколико часова или трајати неколико дана. Ретко могу постојати и општи поремећаји од стране респираторног, гастроинтестиналног и кардиоваскуларног система. На респираторном систему може доћи до бронхоконстрикције и напада астме, на дигестивном траку долази до повећања гастричне секреције, контракције глатке мускулатуре са боловима у стомаку, а некад и проливом. Услед попуштања кардиоваскуларног система може доћи до пада крвног притиска и шока. Пад крвног притиска настаје услед хиповолемије због изласка течности из крвних судова и попуштања рада срца.

Хистамин на срцу изазива спазам крвних судова и проширење венеула, са повећаном пропустљивошћу (16, 14).

Према клиничком току уртикарија може бити акутна и хронична. Хронична се дефинише појавом уртика преко шест недеља при чему напади могу бити свакодневни или два пута недељно (4, 16). Уртикарије изазване физичким факторима спадају у групу хроничних уртикарија (6, 7).

Постоји дилатација венеула са едемом површинског дерма код уртикарије, а код ангиоедема едем захвата дерм и поткожно ткиво. Постоји запаљенски густ или проређен ћелијски инфилтрат састављен од CD4 + и CD8 + Т-лимфоцита, неутрофила и еозинофила, без Б-лимфоцита или natural killer ћелија (16, 15).

Херидитарни ангиоедем (НАЕ) се преноси аутозомно доминантно, али се може јавити спонтано и у здравој фамилији, без клиничких манифестација и/или имуноског дефицита. Карактерише се рецидивујућим циркумскриптим едемом, без свраба и еритема. Промене се спонтано повлаче за 12-72 часа.

Појаву едема може изазвати емоционални стрес и механичка траума. Лекови који садрже естрогене, трудноћа и пубертет повећавају активност обољења. Неки болесници могу имати и уртикаријске промене. Болест почиње у детињству, до седме године, али и касније, чак и у 50. години живота (16, 17).

Едем је обично асиметричан, локализује се најчешће на кожи али и на респираторном и гастроинте-

стиналном тракту. Код локализације на дигестивном тракту могу постојати знаци оклузије прева са повраћањем, боловима, метеоризмом. На респираторном тракту може се јавити плеурални излив, а на мозгу локализовани едем са главобољом и хемипарезом. Витална угроженост је код локализације на ларинксу (16, 17).

Код болесника са НАЕ постоји дефицит C1 инхибитора, а у току налета болести налази се снижење C2 и C4 компоненте. Дефицит C1 инхибитора може бити функционални са нормалном вредношћу. Сечени дефицит C1 инхибитора је забележен код малигнух обољења и системског еритемског лупуса. Овај облик ангиоедема се карактерише одсуством аномалија комплемента код чланова породице и смањењем прве компоненте комплемента. Код НАЕ постоје подаци о болести у фамилији, а прва компонента комплемента C1 је у границама нормале (16, 17).

ДИСКУСИЈА

За дијагнозу уртикарије важну улогу имају анамнестички подаци. Добро узета анамнеза може открити узрок обољења. Клиничка слика је карактеристична за поједине типове уртикарија као што је холинергијска уртикарија и касна уртикарија на притисак. Код уртикарије физичког порекла потребно је урадити одговарајући тест на топлоту, хладноћу, физички напор, притисак и светлост. При физичком напору код холинергијске уртикарије може настати анафилактички шок.

Код многих болесника са хроничном уртикаријом/ангиоедемом треба потражити да ли постоји и неко друго обољење.

Потребно је урадити комплетну крвну слику, SE, преглед урина, трансминазе, биохемизам крви (шећер, уреа, протеини, албумини, мокраћна киселина).

Еозинофилија може говорити у прилог IgE посредованог алергијског обољења или реакције на лекове, првенне паразитозе, а повећање седиментације може сугерисати некротизујући васкулитис (18).

Дијагноза уртикарије/ангиоедема не представља проблем. Извесне тешкоће могу бити код појединих типова уртикарије физичког порекла, нарочито ако се болесник не јави дерматологу већ лекарима других специјалности.

Тако је болесник са касном уртикаријом на притисак био схваћен, од стране реуматолога, као акутна упала раменог зглоба непознатог порекла (19), а анафилакса на физички напор још увек је непозната једном броју лекара других специјалности. Уртикарија се може јавити и у склопу неког системског обољења. *Syndrom venae cavae superior* може личити на ангиоедем.

Идеално лечење уртикарије/ангиоедема је откривање узрочника и његово уклањање. С обзиром да се код хроничне уртикарије узрок често не открије, лечење је симптоматско. Поред искључивања познатих узрока, треба избегавати аспирин и друге нестероидне антиреуматике, као и неспецифичне факторе који доводе до вазодилатације, као што су алкохол, повећана температура, физички напор (16).

Корисно је у откривању узрока уртикарије да болесник при погоршањима забележи шта је конзуми-

рао 24 сата пре погоршања или непосредно пред погоршање.

Лечење уртикарије/ангиоедема је усмерено на блокаду ослобађања медијатора и блокаду рецептора за ослобођене медијаторе на циљном ткиву.

Антихистаминици су блокатори H1 рецептора (20).

Трициклични антидепресиви су снажни H1 и H2 блокатори. Кетотифен је стабилизатор ћелијске мембране и неоспорни H1 блокатор (21).

Давање антихистаминика треба почети малим дозама, па дозу повећавати зависно од подношљивости лека. Антихистаминике треба мењати после извесног времена, на око 30 дана, или брже. Комбинација блокатора H1 и H2 рецептора може дати добре резултате (2).

Кортикостероиде не треба примењивати код хроничних уртикарија које реагују на антихистаминике (16). Код акутне егзацербације уртикарије и ангиоедема и код резистенције на антихистаминике, у случају хроничне идиопатске уртикарије, може се покушати системским кортикостероидима (22).

Код тешке акутне уртикарије и ангиоедема, са општим поремећајима респираторног и кардиоваскуларног система, као прво, треба дати 0,5-1 мг адреналина или 0,5 -1 ml раствора 1:1000 истог лека, поткожно или интрамускуларно. Код екстремне хитности адреналин се може дати и интравенски, после разблажења на 1:10 000. Давање адреналина се може понављати на сваким 10 минута зависно од крвног притиска и пулса. Уз наведено, врши се интравенска надокнада течности (21).

Поред тога, према неким ауторима, дају се и кортикостероиди (23).

Код особа са коронарном инсуфицијенцијом може доћи, при давању адреналина, до поремећаја срчаног ритма.

У том случају, уместо адреналина, треба дати Алфа-симпатикомиметско средство-фенилефрин у дози 0,05-0,1 мг, споро, интравенски. Антихистаминици се могу такође употребити (25).

Код лечења касне уртикарије на притисак користе се кортикостероиди (24), а код херeditарног ангионеуротског едема андроген даназол, а у тежим случајевима и кортикостероиди (21).

При давању антихистаминика треба имати у виду да високе дозе антихистаминика могу довести до ослобађања хистамина (26).

ЗАКЉУЧАК

У дијагнози уртикарије важну улогу имају анамнестички подаци. Добро узета анамнеза може открити узрок обољења. Корисно је у откривању узрока уртикарије да болесник при погоршањима забележи шта је конзумирао 24 сата пре погоршања или непосредно пред погоршање, болести. Сваку жалбу болесника о респираторним тегобама озбиљно размотрити

Код многих болесника са ангиоедемом као и са хроничном уртикаријом треба потражити да ли постоји и неко друго обољење.

Идеално лечење ангиоедема или уртикарије је откривање узрочника и његово уклањање.

Лечење уртикарије/ангиоедема је усмерено на блокаду ослобађања медијатора и блокаду рецептора за ослобођене медијаторе на циљном ткиву.

Код тешке акутне уртикарије и ангиоедема, са општим поремећајима респираторног и кардиоваскуларног система, као прво, треба дати 0,5-1 mg адреналина или 0,5 -1 ml раствора 1:1000 истог лека, поткожно или интрамускуларно. Код екстремне хитности адреналин се може дати и интравенски, после разблажења на 1:10 000.

Код особа са коронарном инсуфицијенцијом може доћи, при давању адреналина, до поремећаја срчаног ритма. У том случају, уместо адреналина, треба дати Алфа-симпатикомиметско средство - фенилефрин у дози 0,05-0,1 mg, споро, интравенски. Антихистаминици и бронходилататори се такође могу употребити.

ЛИТЕРАТУРА

- Lalević-Vasić B. In: Lalević-Vasić BM, Medenica LJM, Nikolić MM.-Dermatovenerologija sa propedeutikom, Savremena administracija, a. d., (V izdanje); Beograd, 2008 god 1: 73-84.
- Mahmood T. Urticaria. Am Fam Phy 1995; 51: 811-6.
- Paravina M. In: Paravina M; LJ. Spalević; M. Stanojević i dr: Dermatovenerologija, Medicinski fakultet, Univerziteta u Nišu. Prosveta Niš, 2003 god.:8: 141-178.
- Hagedus SI, Schore WF. Urticaria. Postgrad Med 1972; 52: 132-7.
- Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Rogeer JH. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. Br J Dermatol 1969; 81:588-97.
- Pigg L. Physical urticaria. In: Mali JWH, editor. Current problems in dermatology. Basel: S. Karger, 1973: 79-116.
- Kogoj F. Urtikarija. In: Kogoj F, edit. Bolesti kože. Zagreb: JAZU, 1971:791- 800.
- Razin E, Recth I, Rivera J. Signal transduction in activation of mast cells and basophils. Immun Today 1995; 16:370-3.
- Lemaske RF, Kaliner MA. Late phase allergic reactions. Int J Dermatol 1983; 22:401-8.
- David B. De la synthese des immunoglobulines E aux syndromes allergiques. Rev Pract 1996; 46: 935-41.
- Terr AI. Anaphylaxis and urticaria. In:Stites DP, Terr AI, Parslow GR, editors. Basic and clinical immunology. Connecticut:Lange medical book, 1994; 347-56.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Effector mechanisms of IgE mediated immune reactions. In:Abbas AK, editor. Urticaria. Cellular and molecular immunology. Philadelphia:WB Saunders, 1994:278-92.
- Wedner HJ. Drug allergy. In:Stites DD, Terr AI, Arslow TG. editors. Basic and clinical immunology. Connecticut:Lange Medical Book, 1994: 371-79.
- Anđelković I, Đurić D, Rosić M. Džamić Z. Nove perspektive u istraživanju histamina. Farmaka Jugoslavika 1995; 33:17-20.
- Pavlović M, Mijailović B, Karadaglić Đ. Urtikarija, angioedem i serumska bolest kao neželjene reakcije na lekove. Medenica LJ, editor. In. :Klinički centar Srbije, 1996:13-23.
- Soter NA. Urticaria and angioedema. In:Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatology in general medicine. New York:Mc Graw-Hill, 1993: 1484-93.
- Brickman ChM, Hosea SW. Hereditary angioedema. Int J Dermatol 1983; 22:141-7.
- Mijailović B. Karadaglić DJ. In:)-Karadaglić DJ. (urednik)-Dermatologija, Vojnoizdavački zavod, Verzalpres, Beograd, 2000 god; 18:1227-39.
- Mijailović B, Stefanović Z, Arnerić S, Karadaglić Đ. Kasna urtikarija na pritisak. Akta Dermato-Venerologika Jugoslavika 1974; 1:261-3.
- Monroe EW. The role of antihistamines in treatment of chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 1991; 25:176-89.
- Herman D. Urgences allergiques. Rev Pract 1996; 46: 981-3.
- Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine-releasing autoantibodies with functional proprieties of anti- IgE in chronic urticaria. Clin Exp Allergy 1991; 21:695-704.
- Ormerod AD. Urticaria. Recognition, causes and treatment. Drugs 1994; 48: 717-30.
- Mijailović B, Stefanović Z, Zečević R, Mladenović T, Ninković M. Kasna urtikarija na pritisak-analiza 28 bolesnika. Vojnosanit Pregl 1995; 52:237-40.
- Questel F. Choc anaphylactic. De la prevention au traitement. Presse Med 1996; 25:1507-15.
- Lichtenstein LM, Gillespie E. The effects of the H1 and H2 antihistamines on "allergic" histamine release and its inhibition by histamine. J Pharmacol Exp Ther 1975; 192: 441-50.