

معالجة الشرى المزمن الأساسي باللوراتادين والأستيميزول

الدكتور محمود دلول*

(قبل للنشر في 2002/1/6)

□ الملخص □

يهدف هذا البحث إلى دراسة فعالية اللوراتادين والأستيميزول في معالجة الشرى المزمن الأساسي. دخل في الدراسة 92 مريضاً، 4 منهم لم يكملوا الدراسة. وزع المرضى 88 الباقيون على ثلاث مجموعات: المجموعة الأولى تألفت من 30 مريضاً تناولوا اللوراتادين 10 ملغ مرة واحدة يومياً؛ المجموعة الثانية 29 مريضاً تناولوا الأستيميزول 10 ملغ مرة واحدة يومياً؛ والمجموعة الثالثة 29 مريضاً تناولوا الدواء الغفل (Placebo) لمدة أربعة أسابيع.

تم تقييم الأعراض والعلامات (العدد الكلي للآفات، حجم الآفات، عدد النوب المنفصلة، الحكّة) بشكل أسبوعي من قبل الباحث وبشكل يومي من قبل المريض. قيم الباحث الفعالية الكلية للمعالجة حسب درجات هي: 0 = عدم تحسن؛ 1 = تحسن طفيف؛ 2 = تحسن ملحوظ؛ 3 = فعالية عالية؛ 4 = زوال تام للأعراض والعلامات.

كان متوسط عمر المرضى 36.1 سنة منهم 38.64% ذكور و 61.36% إناث. بينت الدراسة بأن كلاً من اللوراتادين والأستيميزول كانا أكثر فعالية بكثير من الدواء الغفل، إلا أن اللوراتادين أدى إلى تحسن الأعراض والعلامات خلال 24 ساعة الأولى بالمقارنة مع الدواء الغفل، بينما تفوق الأستيميزول على الدواء الغفل في اليوم الثاني. كان اللوراتادين أفضل من الأستيميزول بالنسبة لعدد الآفات والحكّة وحجم الآفات خلال الأيام الخمسة الأولى من الدراسة. بين التقييم الإجمالي في نهاية المعالجة أن المعالجة بكل من اللوراتادين والأستيميزول أكثر فعالية بكثير من الدواء الغفل. أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً أثناء المعالجة كانت الصداع والوسن والتعب وجفاف الفم.

كان كلاً من اللوراتادين والأستيميزول فعالاً في علاج الشرى المزمن الأساسي مع نسبة تأثيرات جانبية متشابهة. ولكن الفائدة السريرية كانت أسرع بشكل واضح مع اللوراتادين.

*أستاذ مساعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية-كلية الطب-جامعة تشرين-اللاذقية-سورية

Treatment of Idiopathic Chronic Urticaria with loratadine and Astemizole: Comparative Study

Dr. Mahmoud Dalloul*

(Accepted 6/1/2002)

□ ABSTRACT □

The objective of this article is to study the effect of loratadine and astemizole in the treatment of chronic idiopathic urticaria. This work took place on 92 patients in Al-Asad University Hospital in Lattakia. 4 patients were withdrawn from treatment before they completed the trial. The remaining 88 patients with chronic idiopathic urticaria were randomly assigned to receive either 10 mg loratadine daily (30 patients), 10 mg astemizole daily (29 patients), or placebo (29 patients) for 4 weeks.

Patients rated symptoms and signs (total number of lesions, size of lesions, number of separated episodes, and pruritus) each night, and investigator rated symptoms weekly. At the final visit investigator evaluated the overall efficacy of treatment on the following rating scale: 0 = no improvement or worse, 1 = slight but insufficient improvement, 2 = definite improvement, 3 = treatment highly effective, and 4 = complete disappearance of signs and symptoms.

Mean age of patients was 36.1 years, of them 61.36% female and 38.64% male. Both loratadine and astemizole were significantly superior to placebo in relieve symptoms of chronic idiopathic urticaria. Loratadine reduced all signs and symptoms within 24 hours of the first dose compared with placebo. In contrast, astemizole failed to show significant activity versus placebo until 2 days for pruritus and 3 days or longer for the other signs and symptoms. Loratadine was significantly better than astemizole for number of lesions, pruritus, and size of lesions on day 1 through days 4 and 5. Results of global assessment at the end of treatment indicated that both loratadine and astemizole were more active than placebo. The most frequent side-effects of treatment were headache, somnolence, fatigue, and dry mouth.

Both loratadine and astemizole provide effective relief of the symptoms of chronic idiopathic urticaria with similar side-effect profiles. However, clinical benefit occurs significantly more rapidly with loratadine

* Associate Professor of Department of Dermatology and venerology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

مقدمة:

يعتبر الشرى المزمن أحد أكثر الاضطرابات الجلدية شيوعاً حيث تتراوح نسبة حدوثه بين 1.2-23%، ويشكل الشرى المزمن الأساسي حوالي 80-90% من المرضى الذين لديهم شرى لأكثر من ستة أسابيع [1,2,3]. ويصيب حوالي 0.1% من السكان بشكل عام [4].

يتصف الشرى المزمن بهجمات متعاقبة من انتبارات حاككة وغالباً وذمة وعائية. معظم الحالات تكون أساسية بدون مؤرجات نوعية أو عوامل فيزيائية تحرض زوال تحبب الخلايا البدينة. في الحالات الشديدة يحتاج المرض للمعالجة بكورس قصير من الستيروئيدات عن طريق الفم، لكن المعالجة المديدة تسبب تأثيرات جانبية. الجرعات الصغيرة من السيكلوسبورين A قد تكون مفيدة [5,6].

تملك مضادات الهيستامين H1 الحديثة تأثيراً أقل على الجملة العصبية المركزية وهذا ما يجعلها مفضلة في الشرى والتهاب الجلد التأتبي [7]. اللوراتادين هو مضاد نوعي لمستقبل الهيستامين H1 ويبدى فعالية أكبر في مستقبلات الهيستامين المحيطية منها في المركزية [8].

يعتبر اللوراتادين والأستيميزول من مضادات مستقبلات الهيستامين H1 الحديثة والتي تستطب في علاج الشرى المزمن الأساسي، ولكن الفروق واضحة وصريحة في الحرائك الدوائية والفعل الدوائي بينهما. يحدث تثبيط ارتكاس الوهيج والانتباز المحدث بالهيستامين بشكل أسرع بعد جرعة وحيدة من اللوراتادين 10 ملغ بالمقارنة مع جرعة وحيدة 10 ملغ من الأستيميزول [9-11].

تبدى الحرائك الدوائية بأن اللوراتادين والأستيميزول يمتصان بسرعة، ولكن الفروق هامة وصريحة في استقلابهما وعمرهما النصفى. يخضع الأستيميزول إلى استقلاب كبدي شديد بحيث لا نشاهد أي جزء منه في البول أو البراز. يتشكل المستقلب الأساسي للوراتادين بسرعة وهو فعال دوائياً، ثم يستقلب إلى أبعد من ذلك وي طرح في البول والبراز. العمر النصفى للأستيميزول هو بضعة أيام، بينما العمر النصفى للوراتادين هو 8-14 ساعة. يتطلب الحصول على حالة ثابتة من التراكيز المصلية بضعة أسابيع للأستيميزول، بينما نحصل على هذه التراكيز خلال 2-3 أيام مع اللوراتادين [9,11-13].

إن حدوث التسكين مع مضادات الهيستامين H1 الحديثة هو أقل بكثير من حدوثه مع مضادات الهيستامين H1 الكلاسيكية، كما تنقص الفعالية النسبية لهذه الأدوية عند مستقبلات أخرى غير مستقبلات H1 وذلك عندما تعطى بجرعاتها العلاجية، والتأثيرات الجانبية غير المرغوبة مثل التأثيرات المضادة للكولينرجي أقل مصادفة مما هو عليه الحال بالنسبة لمضادات الهيستامين H1 الكلاسيكية [9,12].

هدف الدراسة:

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد قابلية وقدرة هذين الدوائين على تخفيف أعراض وعلامات الشرى المزمن الأساسي.

المرضى وطرق الدراسة:

تمت دراسة المرضى فوق 13 سنة من العمر والذين لديهم شرى مزمن أساسي يحدث بشكل نوب لمدة ستة أسابيع على الأقل بدون سبب ظاهر. تمت الدراسة في مشفى الأسد الجامعي في جامعة تشرين والوحدات المهنية للأمراض الجلدية خلال الفترة الزمنية 1999-2001. بعد الحصول على القصة المفصلة والفحص الفيزيائي والتقييم المخبري وتفاعل الحمل، تناول المرضى بشكل عشوائي إما اللوراتادين 10ملغ، أو الأستيميزول 10 ملغ أو الدواء الغفل مرة واحدة مساء لمدة أربعة أسابيع.

تقييمات المريض

سجل المرضى التقييمات اليومية لأعراضهم في السجل اليومي. قبل تناول الجرعة اليومية من الدواء سجل المرضى شدة الانتبارات والحكة لديهم في الـ 24 ساعة السابقة. قيم المرضى العدد الكلي للآفات، معدل حجم الآفات، معدل عدد النوب والحكة على أساس أربع درجات كما في الجدول (1).

الجدول (1): درجات تقييم شدة الأعراض من قبل المريض والباحث

الدرجات	الأعراض
	العدد الكلي للآفات
0	0
1	10-1
2	20-11
3	20<
	عدد النوب المنفصلة
0	0
1	1
2	2 أو 3
3	3<
	معدل حجم الآفات(سم)
0	0
1	1
2	3-1
3	3<
	الحكة
0	غير موجودة
1	خفيفة
2	متوسطة
3	شديدة

تقييمات الباحث:

قمنا بتقييم الانتبارات والحكة عند كل مريض في اليوم 0 وفي نهاية كل أسبوع من المعالجة حسب الدرجات المبينة في الجدول (1). استخدم المريض والطبيب نفس الدرجات. قيم الباحث في الزيارة الأخيرة الفعالية الكلية للمعالجة حسب الدرجات التالية: 0 = لا يوجد تحسن أو سوء الحالة، 1 = تحسن طفيف ولكن غير كاف، 2 = تحسن واضح، 3 = المعالجة فعالة جداً، 4 = الغياب التام للأعراض والعلامات. تم تسجيل التأثيرات الجانبية في كل زيارة من الزيارات الخمس (اليوم الأول وفي نهاية كل أسبوع من أسابيع المعالجة). كما تم تسجيل الأمراض الأرجية الشخصية والعائلية.

التحليل الإحصائي:

استخدم تحليل التباين في مقارنة تقييمات المريض اليومية وفي تقييمات الباحث الأسبوعية بالنسبة للمعالجات الثلاث. كما تم حساب القيمة المتوسطة، وتردد مصادفة الخطأ الإحصائي ضمن كل مجموعة ثم قارنا المعايير الإحصائية بين المجموعات بحسب معايير ستوديننت واعتبرنا الفرق جوهرياً إذا كان مستوى الانحراف المعياري للخطأ أقل من 5% ($P < 0,05$) [14-16].

النتائج:

دخل في الدراسة 92 مريضاً وزعوا بشكل عشوائي على ثلاث مجموعات: المجموعة الأولى 31 مريضاً تناولوا اللوراتادين، المجموعة الثانية 31 مريضاً تناولوا الأستيميزول، المجموعة الثالثة 30 مريضاً تناولوا الدواء الغفل. لم يتابع العلاج حتى النهاية 4 مرضى (1 من المجموعة الأولى، 2 من الثانية، 1 من الثالثة). كان هؤلاء المرضى متشابهين بشكل عام من حيث شدة أعراض الشرى عند بدء المعالجة. يبين الجدول (2) متوسط عمر المرضى ويبين الجدول (3) توزع المرضى في المجموعات الثلاث حسب الجنس.

الجدول (2): متوسط عمر المرضى

مجموعة اللوراتادين		مجموعة الأستيميزول		مجموعة الدواء الغفل	
S	M	S	M	S	M
7,2	35,8	6,7	36,4	6,9	36,1
M+S		M+S		M+S	
العمر		العمر		العمر	
(70-14)		(75-14)		(72-15)	
المدى (Range)		المدى (Range)		المدى (Range)	

الجدول (3): توزيع المرضى حسب الجنس

المجموع العدد (%)	إناث العدد (%)	ذكور العدد (%)	
30 (34,09)	19 (63,33)	11 (36,67)	مجموعة اللوراتادين
29 (32,95)	16 (55,18)	13 (44,82)	مجموعة الأستيميزول
29 (32,95)	19 (65,52)	10 (34,48)	مجموعة الدواء الغفل
88 (99,99)	54 (61,36)	34 (38,64)	المجموع

نلاحظ أنه لا توجد فروق واضحة في متوسط عمر المرضى وفي توزيعهم حسب الجنس في المجموعات الثلاث.

كانت القصة العائلية للأكزما والربو والتهاب الأنف التحسسي إيجابية عند 38.64% من المرضى، وكانت القصة الشخصية للأكزما والربو والتهاب الأنف التحسسي إيجابية عند 50.11% من المرضى، كما كانت القصة العائلية للشرى إيجابية عند 15.90% من المرضى. ولم توجد فروقات جوهرية بين المجموعات الثلاث بالنسبة لهذه الأمراض التحسسية المرافقة. يبين الجدول (4) تواتر هذه الأمراض في المجموعات الثلاث ونسبتها الإجمالية

الجدول (4): وجود قصة شخصية أو عائلية لأمراض تحسسية عند المريض

المجموع العدد (%)	مجموعة الدواء الغفل العدد (%)	مجموعة الأستيميزول العدد (%)	مجموعة اللوراتادين العدد (%)	
13 (14.77)	4 (13.79)	5 (17.24)	4 (13.33)	وجود قصة شخصية للـ:
9 (10.22)	4 (13.79)	2 (6.90)	3 (10)	الأكزما
12 (13.64)	3 (10.34)	4 (13.79)	5 (16.67)	الربو
34 (38.64)	11 (37.93)	11 (37.93)	12 (40)	التهاب الأنف التحسسي
				المجموع
21 (23.86)	6 (20.69)	8 (27.59)	7 (23.33)	وجود قصة عائلية للـ:
13 (14.77)	6 (20.69)	3 (10.34)	4 (13.33)	الأكزما
11 (12.5)	4 (13.79)	3 (10.34)	4 (13.33)	الربو
45 (50.11)	16 (55.17)	14 (48.27)	15 (50)	التهاب الأنف التحسسي
14 (15.91)	3 (10.34)	6 (20.69)	5 (16.67)	المجموع
				وجود قصة عائلية للشرى

الفعالية:

التقييم اليومي من قبل المريض

أظهر هذا التقييم بأن اللوراتادين أنقص وبشكل واضح ($p < 0.05$) كل العلامات والأعراض خلال 24 ساعة الأولى من الجرعة الأولى بالمقارنة مع الدواء الغفل (الشكل 1). وبالمقابل فشل الأستيميزول في إظهار فعالية واضحة بالمقارنة مع الدواء الغفل حتى اليوم الثاني بالنسبة للحكة واليوم الثالث بالنسبة للعلامات والأعراض الأخرى.

كان اللوراتادين أفضل من الدواء الغفل من اليوم الأول حتى السادس ($p < 0.05$) لكل أعراض الشرى. كما كان اللوراتادين أفضل من الأستيميزول ($p < 0.05$) بالنسبة لعدد الآفات والحكة في اليوم الأول وحتى الخامس، وبالنسبة لعدد النوب في اليوم الأول وحتى الرابع والسادس، وبالنسبة لحجم الآفات في اليوم 1 و 2. والأفضلية الواضحة والباكرة للأستيميزول على الدواء الغفل ($p < 0.05$) كانت في اليوم الثاني وبالنسبة للحكة. ولم تشاهد اختلافات واضحة أخرى بين الأستيميزول والدواء الغفل حتى اليوم الثالث.

التقييم الأسبوعي من قبل المريض

أظهر هذا التقييم فروقاً واضحة في بدء تأثير كل من الدوائين الفعالين (الشكل 2) بالنسبة لمعدل تقييمات الأسبوع الأول من المعالجة. كان اللوراتادين أفضل بشكل واضح من كل من الدواء الغفل والأستيميزول في كل مقاييس شدة الشرى ($p < 0.05$). كان كلاً من اللوراتادين والأستيميزول أفضل بشكل واضح من الدواء الغفل ($p < 0.05$) في كل مقاييس شدة الشرى خلال الأسابيع 2، 3 و 4 من المعالجة، ما عدا بالنسبة لعدد الآفات في مجموعة الأستيميزول في الأسبوع الثالث. كما كان اللوراتادين أفضل من الأستيميزول بشكل واضح في إنقاص عدد الآفات في الأسبوع الأول والرابع ($p < 0.05$).

التقييم الأسبوعي من الباحث:

في نهاية الأسبوع الأول من المعالجة كان اللوراتادين أفضل من الدواء الغفل بشكل واضح ($p < 0.05$) في كل مقاييس شدة الشرى، وأفضل من الأستيميزول بالنسبة لعدد النوب ($p < 0.05$)، بينما كان الأستيميزول أفضل من الدواء الغفل في عدد وحجم بالإضافة للحكة ($p < 0.05$).

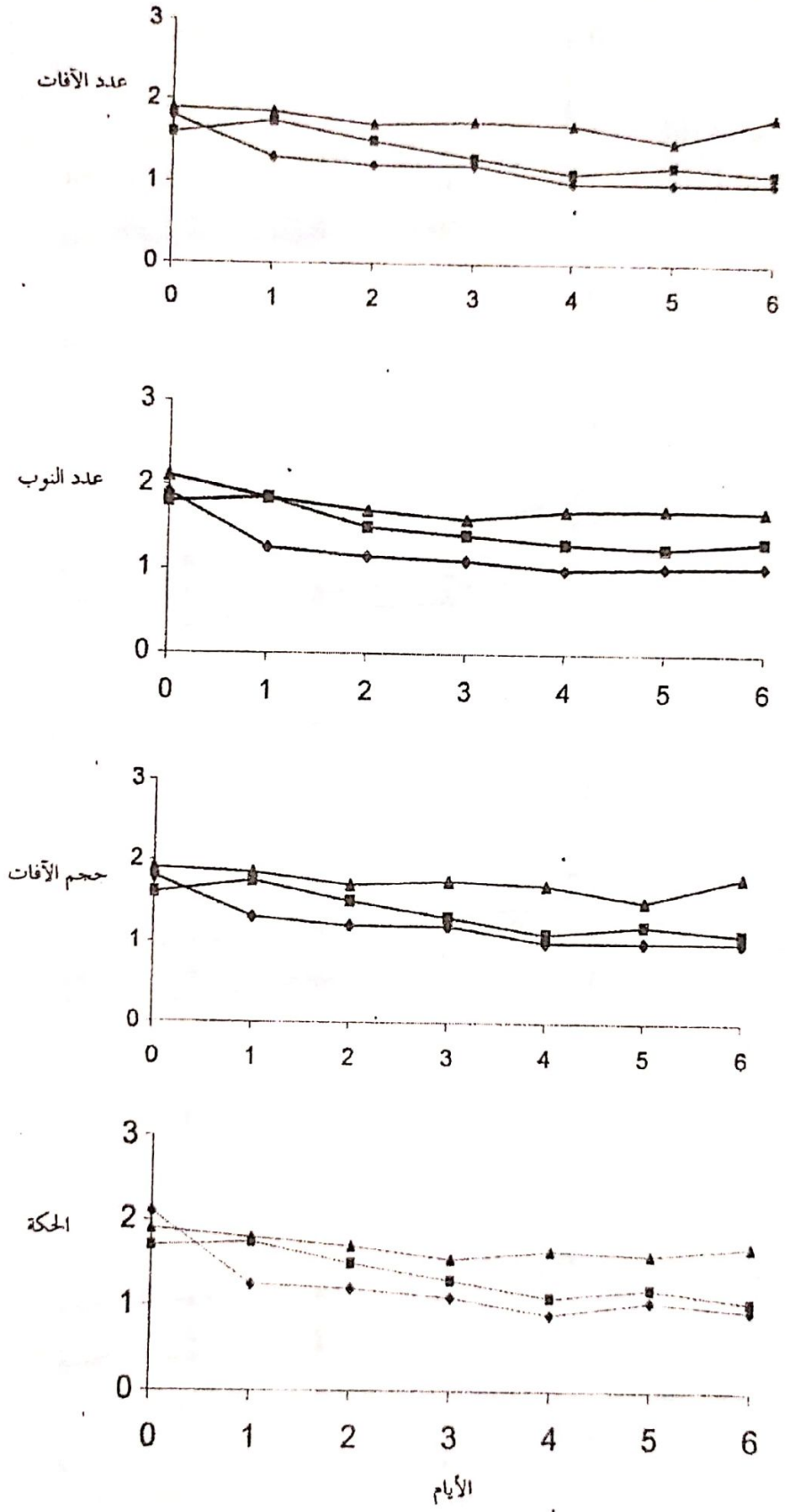
في نهاية الأسبوع الثاني من المعالجة كان اللوراتادين أفضل بشكل واضح ($p < 0.05$) من الدواء الغفل في كل مقاييس شدة الشرى ومن الأستيميزول في إنقاص عدد الآفات وعدد النوب. كان الأستيميزول أفضل بشكل واضح من الدواء الغفل في السيطرة على الحكة وإنقاص عدد النوب ($p < 0.05$).

في نهاية الأسبوع الثالث من المعالجة كان اللوراتادين أفضل من الدواء الغفل بشكل واضح ($p < 0.05$) في كل مقاييس شدة الشرى، وأفضل من الأستيميزول بالنسبة لعدد الآفات وحجم الآفات. كان الأستيميزول أفضل بشكل واضح من الدواء الغفل ($p < 0.05$) بالنسبة لعدد الآفات وعدد النوب والحكة.

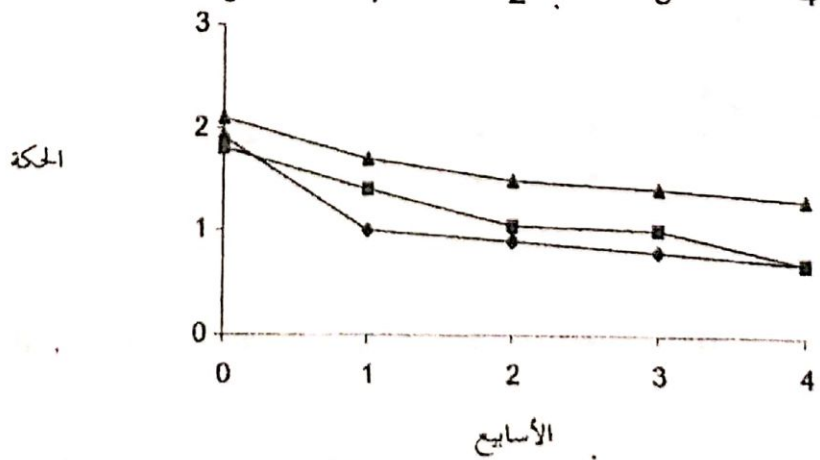
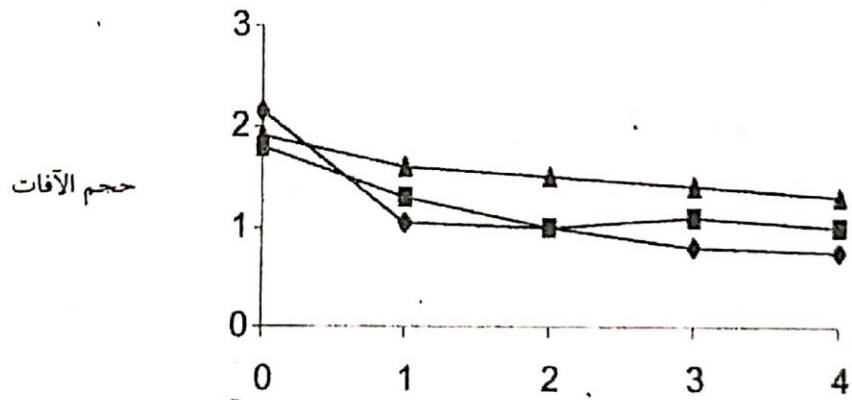
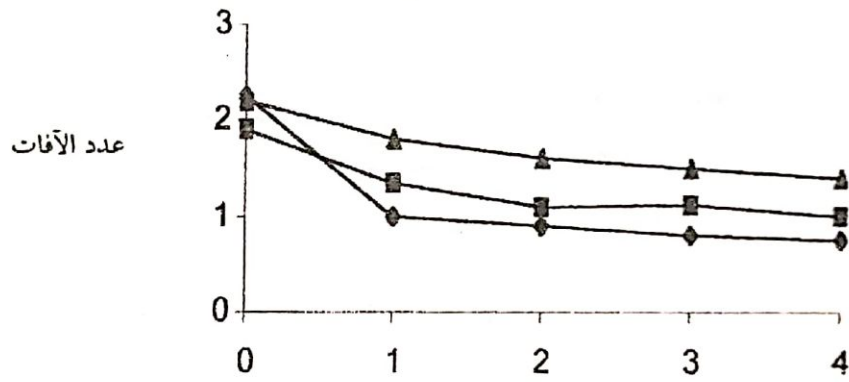
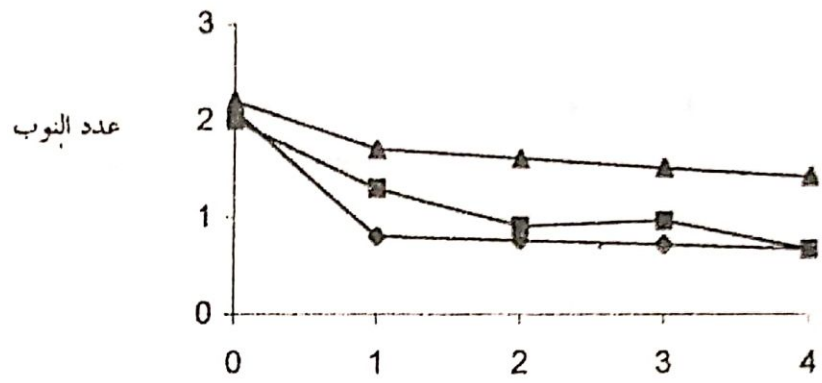
في نهاية الأسبوع الرابع من المعالجة كان اللوراتادين أفضل بشكل واضح ($p < 0.05$) من الدواء الغفل بالنسبة لعدد الآفات، وعدد النوب وحجم الآفات والحكة. كان الأستيميزول أفضل من الدواء الغفل ($p < 0.05$) بالنسبة لحجم الآفات وعدد النوب والحكة.

تقييمات الباحث الإجمالية:

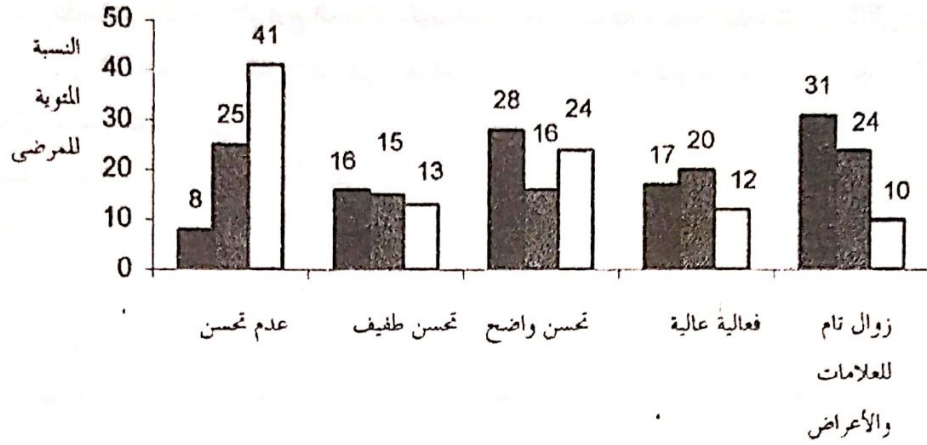
أشارت تقييمات الباحث الإجمالية (الشكل 3) إلى أن 76% من المرضى الذين تناولوا اللوراتادين و60% من الذين تناولوا الأستيميزول و46% من الذين تناولوا الدواء الغفل كانت استجاباتهم على شكل تحسن واضح، فعالية عالية، أو شفاء تام للعلامات والأعراض. كانت الفروقات عن الدواء الغفل واضحة إحصائياً ($p < 0.05$) لكل من اللوراتادين والأستيميزول. حصل الشفاء التام للعلامات والأعراض في 31%، 24%، 10% لدى المرضى المعالجين باللوراتادين والأستيميزول والدواء الغفل على التوالي. أكثر التأثيرات شيوعاً موجودة في الجدول (5). وغالبية هذه الارتكاسات كانت خفيفة أو معتدلة ولم تسجل تأثيرات جانبية شديدة.



الشكل (1): التقويم اليومي من قبل المريض لشدة الأعراض في الأسبوع الأول من العلاج .
 المعينات: لورازادين .المربعات :أستيميزول .المثلثات: الدواء الغفل



الشكل (2): التقييم الاسبوعي لشدة الأعراض. المعينات: لوراندادين؛ المربعات: أستيميزول؛ المثلثات: الدواء الغفل.



الشكل (3): التقييم الإجمالي للباحث في نهاية المعالجة. الأعمدة السوداء: اللوراتادين؛ الأعمدة المخططة: الأستيميزول؛ الأعمدة البيضاء: الدواء الغفل. لا توجد فروق إحصائية جوهرية بين المعالجتين الفعالتين.

الجدول (5): التأثيرات الجانبية المسجلة عند المرضى

عدد المرضى 88			
مجموعة الدواء الغفل	مجموعة الأستيميزول	مجموعة اللوراتادين	
29 مريض	29 مريض	30 مريض	
2	3	2	الصداع
1	3	3	النعاس
0	1	2	التعب
0	2	1	جفاف الفم

المناقشة:

خففت مضادات الهيستامين H1 من الجيل الأول كثيراً من أعراض الشرى المزمن الأساسي، لكن فعاليتها محددة بسبب التسكين خلال النهار والتأثيرات الكولينرجية [17].

تترافق مضادات الهيستامين H1 من الجيل الثاني مع تأثيرات جانبية أقل ومع فعالية في تخفيف أعراض الشرى المزمن الأساسي [18,19].

بينت نتائج هذه الدراسة بأن اثنين من هذه المضادات الجديدة، اللوراتادين والأستيميزول أفضل من الدواء الغفل في تخفيف أعراض الشرى المزمن الأساسي، ولكنها تختلف في الزمن المطلوب للحصول على الفائدة السريرية الواضحة. ينقص اللوراتادين وبشكل واضح شدة علامات وأعراض الشرى خلال اليوم الأول بعد بدء المعالجة.

على الرغم من أن اللوراتادين والأستيميزول يصلان للتركيز المصلية العظمى خلال ساعات من إعطائهما عن طريق الفم، فإن ارتباط الأستيميزول بمستقبلات H1 يتأخر نسبياً، ويتعزز الارتباط بالمستقبلات بتكرار الجرعة. واستناداً لهذه المشاهدة بين Simons et al بأن الجرعة الوحيدة عن طريق الفم من اللوراتادين تثبط

بشكل واضح ارتكاسات الانتثار والوهيج المحدثة بالهستامين خلال ساعة واحدة، بينما تشاهد التأثيرات الواضحة للأستيميزول خلال 6 ساعات. إن الفروقات في الحرائك الدوائية والفعالية الدوائية بين اللوراتادين والأستيميزول يمكن أن تشكل أساس التفاوت في بدء الفائدة السريرية [10-13].

تمت مقارنة فعالية السيتريزين والأستيميزول في تخفيف أعراض الشرى المزمن الأساسي في دراسة مزدوجة التعمية، عشوائية، ومقارنة لمدة 4 أسابيع من قبل Alomar et al. بينت نتائج هذه الدراسة بأن السيتريزين أكثر فعالية بكثير من الأستيميزول خلال الأسبوع الأول والثاني من المعالجة، بينما خلال الأسبوع الرابع كانت الفعالية متساوية [20]

الفروق الهامة بين اللوراتادين والأستيميزول والتريفينادين هي كون اللوراتادين أكثرها أماناً. سجلت تأثيرات جانبية خطيرة ولكنها نادرة (التهاب الكبد) عند المرضى الذين تناولوا التريفينادين والأستيميزول. ولم تسجل مثل هذه الظواهر بالنسبة للوراتادين [9,21,22].

يعطي كلاً من اللوراتادين والأستيميزول فعالية في تخفيف أعراض الشرى المزمن الأساسي مع تأثيرات جانبية متشابهة. ولكن الفائدة السريرية تحدث بشكل أسرع مع اللوراتادين.

- 1-MOSCHELLA SL, HURLEY HJ, 1987- *Dermatology, Dermatologic therapy* Vol.2,p 1966, New Delhi.
- 2-BOHMEYER J, HELLER A, HARTING C, et al. 1996- *Association of chronic urticaria with helicobacter pylori-induced gastritis.* Hautarzt Vol. 47, pp. 106-108.
- 3-ROOK A, WILKINSON DS, EBLING FJ, et al, 1986- *Textbook of dermatology Systemic therapy.* Vol. 2, pp. 2504-2506. London.
- 4- SABROE RA, SEED PT, STAT C, et al. 1999- *Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc RI or anti-Ige autoantibodies.* J Am Acad Dermatol, Vol. 40, pp. 443-450.
- 5-HENZ BM, METZNAUER P, O'KEEFE E, et al.1998- *Differential effect of new-generation H1-receptor antagonists in pruritic dermatoses.* Allergy Vol.53, pp180-183.
- 6-ANDRI A, SENNA GE, BETTELI C, et al, 1993- *A comparison of the efficacy of cetirizine and terbinafine: A double-blind, controlled study of chronic idiopathic urticaria.* Allergy Vol. 48, pp. 358-365.
- 7-TOUBI E, BLANT A, KESSEL A, et al.1997- *Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria.* Allergy Vol. 52, pp. 312-316.
- 8-SIMONS FER. 1990- *New H1-receptor antagonists: clinical pharmacology.* Clin Exp Allergy. Vol. 20 (Suppl. 2), pp. 19-24.
- 9- WOLVERTON SE, WILKIN JK.1991- *Systemic drugs for skin diseases. Antihistamines.* pp. 302-310. Philadelphia.
- 10-SIMONS FER, MCMILLAN JL, SIMONS KJ. 1990- *A double-blind. Single-dose, crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole, and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects.* J Allergy Clin Immunol Vol. 86, pp. 540-547.
- 11-SIMONS FER, SIMONS KJ. 1991- *Pharmacokinetic optimisation of histamine H1-receptor antagonist therapy.* Clin Pharmacokinet Vol. 21, pp. 372-393.
- 12-SIMONS FER. 1990- *Recent advances in H1-receptor antagonist treatment.* J Allergy Clin Immunol Vol. 86, pp. 995-999.
- 13-RICHARDS DM, BROGDEN RN, HEEL RC, et al. 1984- *Astemizole: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy.* Drugs Vol. 28, pp. 38-61.
- 14- الحديدي، سيد، 1993- *أضواء على البحث العلمي، الطبعة الأولى، دار القلم العربي، حلب.*
- 15- طيوب، محمود، 1995- *الإحصاء الحيوي، الطبعة الأولى، منشورات جامعة تشرين، اللاذقية.*
- 16- صبح، محمد، 1989- *مبادئ الإحصاء والاحتمال، الطبعة الأولى، منشورات جامعة دمشق، دمشق.*
- 17-MONROE EW. 1988- *Chronic urticaria: review of nonsedating H1 antihistamines in treatment.* J Am Acad Dermatol vol. 19, pp. 842-849.
- 18-SUSSMAN G, JANCELEWICZ Z. 1991- *Controlled trial of H1 antogonists in the treatment of chronic idiopathic urticaria.* Ann Allergy Vol. 67, pp. 433-439.
- 19-KALIVAS J, BRENNEMAN D, THARP M, et al. 1990- *Urticaria: clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo.* J Allergy Clin Immunol Vol. 86, pp.1014-1018.
- 20- ALOMAR A, DE LA CUADRA J, FERNANDEZ J. 1990- *Cetirizine vs Astemizole in the treatment of chronic idiopathic urticaria.* J Int Med Res Vol. 18, pp. 358-365.

- 21-NIGHTINGALE SL. 1992- *Warnings issued on non-sedating antihistamines terfenadine and astemizole.* JAMA Vol. 268,pp.705.
- 22-BRENEMAN D, BRONSKY EA, BRUCE S, et al. 1995- *Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria: A double-blind, placebo-controlled, comparative trial.* J Am Acad Dermatol Vol.33, pp. 192-198.