

مقایسه میزان اثر بخشی سه داروی هیدروکسی زین، ستریزین و داکسپین در درمان خارش مزمن ناشی از سولفورمستارد

مجید شهری^{۱*}، سید مسعود داوودی^۱، سید بردیا صدر^۲، سعید کشاورز^۳، مهدی سیفی^۴،
محمد مهدی نقی زاده^۵ M.Sc.

آدرس مکاتبه: * دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)، پژوهشکده‌ی طب نظامی، مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی، تهران، ایران.

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۱۵/۱۰/۱۹

تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۵/۹/۱۸

تاریخ اعلام وصول: ۱۵/۶/۲۸

خلاصه

مقدمه: خارش مزمن، به عنوان یکی از شایعترین عوارض پوستی در بسیاری از جانبازان شیمیایی دیده شده، می‌تواند منجر به کاهش کیفیت زندگی بیمار گردد. با توجه به عوارض درمان طولانی مدت با برخی از داروها از جمله کورتیکواستروئیدها، همچنین کم اثر و عارضه دار بودن اغلب آنتی هیستامینهای نسل اول و کاربردهای جدیدی که داروی داکسپین در درمان خارش دارد، بر آن شدیم تا میزان اثربخشی و ایجاد عوارض جانبی سه داروی ستریزین، هیدروکسی زین و داکسپین را بررسی کرده، با یکدیگر مقایسه نماییم.

مواد و روش کار: این مطالعه به صورت دو سویه کور و تصادفی بر روی ۷۵ بیمار در بیمارستان بقیه ا... (عج) در طی سال ۱۳۸۴ انجام شد (۲۵ بیمار در هر گروه). پیش از شروع درمان، امتیاز خارش بر اساس جدول استاندارد و نیز با استفاده از آنالیز چشمی یا Visual Analysis Score (VAS) برای کلیه‌ی بیماران اندازه‌گیری شد. سپس بیماران به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: گروه اول کپسول داکسپین با دوز ۱۰ میلی گرم روزانه، گروه دوم هیدروکسی زین با دوز ۲۵ میلی گرم روزانه و گروه سوم کپسول ستریزین با دوز ۱۰ میلی گرم روزانه به مدت یک ماه مصرف کردند. پس از پایان مداخله‌ی دارویی و همچنین در پایان یک ماه دوره‌ی پیگیری، مجدداً معیارهای خارش در بیماران ارزیابی شد.

نتایج: امتیاز خارش و VAS در بیماران هر سه گروه، پس از یک ماه درمان کاهش معنی داری پیدا کرد ($p < 0/05$) ولی در پایان یک ماه دوره‌ی پیگیری مجدداً وضعیت خارش به حالت اولیه بازگشت. ۱۸ بیمار در گروه هیدروکسی زین، ۱۴ بیمار در گروه داکسپین و ۶ بیمار در گروه ستریزین دچار خواب آلودگی ناشی از درمان شدند. در نهایت، هیدروکسی زین در مقایسه با داکسپین تأثیر تقریباً مساوی داشته ($p > 0/05$)، هر دو کاهش معنی داری در نمره‌ی خارش و VAS بیماران ایجاد کردند ($p < 0/05$)، در حالی که ستریزین نیز علیرغم کاهش قابل ملاحظه در معیار فوق ($p < 0/05$) نسبت به دو داروی قبل تأثیر کمتری داشت.

بحث: با توجه به اثر بخشی بهتر هیدروکسی زین و داکسپین در درمان خارش بیماران در این مطالعه و با توجه به عوارض جانبی بیشتری که در گروه مصرف کنندگان هیدروکسی زین دیده شد، به نظر می‌رسد در بین سه داروی فوق، داکسپین تأثیر بهتری در کاهش خارش مزمن داشته باشد.

واژگان کلیدی: خارش، سولفورمستارد، ستریزین، داکسپین، هیدروکسی زین.

۱- استادیار فارماکوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)، پژوهشکده‌ی طب نظامی، مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی، نویسنده‌ی مسؤول
e-mail: majidshohrati@yahoo.com

۲- استادیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)، بیمارستان بقیه ا... (عج)، گروه پوست

۳- محقق، پژوهشکده‌ی طب نظامی، مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی

مقدمه

خارش مزمن یکی از شایعترین علل مراجعه‌ی بیماران به متخصصین پوست است که می‌تواند ناشی از مشکلات فیزیولوژیک گوناگون بوده [۱]، منجر به کاهش کیفیت زندگی بیمار شود [۲-۴]. همچنین خارش مزمن به عنوان یک عامل خطر برای ایجاد بدخیمی‌های پوستی شناخته شده است [۵]. این عارضه عمدتاً تظاهراتی از درماتیت‌هاست [۶]، ولی مواجهه با گاز خردل نیز می‌تواند باعث ایجاد آن بشود [۷]. سولفور موستارد به عنوان یک عامل آلکیلان بر سلول‌های پرولیفراتیو بدن مانند سلول‌های بافت پوست، لنفونید و مغز استخوان تأثیر می‌گذارد [۸] و باعث ایجاد عوارض حاد و مزمن می‌شود. از جمله عوارض حاد سولفور موستارد می‌توان اریتم و خارش و از عوارض مزمن و گاه مقاوم به درمان آن می‌توان خارش مزمن را نام برد [۹، ۱۰] که عمدتاً به علت اثر توکسیک مستقیم عامل می‌باشند [۱۱]. اگر چه خارش مزمن به تنهایی تهدید کننده‌ی زندگی محسوب نمی‌شود ولی همان طور که ذکر شد می‌تواند منجر به عوارض خطرناکی مانند بدخیمی‌های پوستی شود.

تاکنون روش‌های درمانی مختلف و متنوعی جهت درمان این عارضه مورد آزمایش قرار گرفته‌اند که عمدتاً شامل درمان‌های علامتی و حمایتی بوده‌اند [۱۲]. از جمله داروهایی که تاکنون به صورت موضعی و حتی گاهی خوراکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند کورتیکواستروئیدها بوده‌اند که به دلیل عوارض جانبی مانند آتروفی پوست و همچنین گاه کم اثر بودن، امروزه به طور گسترده مصرف نمی‌شوند [۱۳].

با توجه به این که در بسیاری موارد، مکانیسم ایجاد خارش مزمن آزادسازی مدیاتورهای هیستامینی است [۱۴، ۱۵]، مؤثرترین درمان‌هایی که تاکنون برای درمان آن به کارگرفته شده‌اند، آنتی هیستامین‌ها هستند. نسل قدیم این داروها، مانند هیدروکسی‌زین، سالها پیش مورد توجه بوده و هم اکنون نیز در پروتکل‌های درمانی به عنوان داروی استاندارد توصیه شده‌اند [۱۵]؛ اما به علت نیمه عمر کوتاه، عبور از سد خونی-مغزی و اثرات مشهود بر دستگاه عصبی مرکزی (مانند گیجی، خواب آلودگی و کاهش سطح هوشیاری) تجویز گسترده آنها محدود شده است [۱۶، ۱۷]. امروزه نسل دوم آنتی هیستامین‌های آنتاگونیست H_1 نظیر ستریزین با این ادعا که عوارض جانبی کمتری ایجاد می‌کنند مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها با مصرف یک بار در روز و خواب‌آوری کمتر نسبت به نسل قدیم و عدم عبور از سد خونی-مغزی [۱۸] پذیرش بیشتری در بین بیماران دارند [۱۹]. از طرفی امروزه

گزارش‌های بسیار زیادی در خصوص تأثیر داروهای ضد افسردگی و نورولپتیکها مانند داکسپین، با خاصیت آنتاگونیستی H_1 و H_2 ، در بهبود ضایعات خارش دار مزمن وجود دارد [۲۰، ۲۱]. با توجه به تعداد زیاد مصدومین شیمیایی در کشور و وجود درصد قابل ملاحظه‌ای از مبتلایان به خارش مزمن در بین این افراد، و از طرفی نامشخص بودن مکانیسم بروز خارش در این بیماران و تردید در خصوص انتخاب نوع داروهای توصیه شده، در این مطالعه بر آن شدیم تا اثر بخشی سه داروی ستریزین، هیدروکسی‌زین و داکسپین را در تسکین خارش این بیماران مقایسه نماییم.

مواد و روش کار

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سویه کور در درمانگاه جانبازان شیمیایی بیمارستان بقیه ا... (عج) در طول سال ۱۳۸۴ انجام شده است. تعداد ۷۵ بیمار که سابقه‌ی مجروحیت آنها با گاز خردل قطعی شده بود و به درمان‌های مختلف ضد خارش پاسخ مثبت نداده بودند، وارد این مطالعه شدند. بیمارانی که خارش ناشی از بیماری‌های سیستمیک یا پوستی خاص داشتند یا در سه ماهه‌ی گذشته تحت درمان دارویی برای خارش قرار گرفته بودند و همچنین بیمارانی که در طول مطالعه دچار واکنش‌های افزایش حساسیت یا عوارض دارویی شدند، از مطالعه خارج گردیدند. مشخصات خارش بیماران پیش از مطالعه به وسیله پرسشگر در پرسشنامه‌هایی ثبت شد و امتیاز خارش [۲۲] با حداکثر امتیاز ۴۸ در کلیه‌ی مراحل محاسبه گردید. امتیاز زیر ۱۷ خارش خفیف، ۱۷-۳۲ خارش متوسط و بالای ۳۳ خارش شدید در نظر گرفته شد. همچنین معیار (Visual Analysis Score) VAS نیز پیش از شروع مطالعه در کلیه‌ی بیماران اندازه‌گیری شد [۲۳].

بیماران به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: یک گروه قرص هیدروکسی‌زین با دوز ۲۵ mg در روز، گروه دوم قرص ستریزین با دوز ۱۰mg در روز و گروه سوم کپسول داکسپین با دوز ۱۰mg در روز به مدت یک ماه مصرف کردند. پس از پایان درمان، بیماران دوباره مورد معاینه قرار گرفتند و امتیاز خارش و VAS در آنها مجدداً محاسبه شد. این معیارها به همراه عوارض ایجاد شده در بیماران در طول یک ماه در پرسشنامه‌ها قید شدند. همچنین بیماران یک ماه پس از پایان درمان با بررسی معیارهای خارش مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفتند.

این مطالعه در سال ۱۳۸۴ مورد تصویب کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج) قرار گرفت. در شروع مطالعه،

بود. (داکسپین: $p < 0/001$ ؛ هیدروکسی زین: $p < 0/001$ و ستریزین: $p < 0/001$) (جدول-۱).

مقایسه‌ی شدت خارش پس از درمان در سه گروه فوق حاکی از وجود اختلاف معنی‌دار آماری در این سه گروه بود. به این ترتیب که متوسط شدت خارش در مصرف‌کنندگان داکسپین، کمتر از دیگران و در مصرف‌کنندگان ستریزین، بیشتر از دیگران بود ($p = 0/019$). وجود اختلاف فوق به کمک بررسی VAS نیز تأیید گردید ($p = 0/043$).

عوارض جانبی گزارش شده توسط بیماران عمدتاً شامل خواب‌آلودگی (sedation) در ۱۴ بیمار گروه داکسپین، ۶ بیمار گروه ستریزین و ۱۸ بیمار گروه هیدروکسی زین بود ($p = 0/238$). گنجی نیز در ۲ بیمار در هر گروه مشاهده شد ($p = 0/974$). اما در ارزیابی درمان در انتهای دوره‌ی پیگیری، تنها تعداد کمی از بیماران بهبود دایمی خارش را عنوان می‌کردند و اکثر بیماران مجدداً دچار بازگشت خارش، تقریباً به اندازه‌ی مقدار شروع درمان، شده بودند. متوسط امتیاز خارش پس از دوره‌ی پیگیری در بیماران گروه داکسپین $31/81 \pm 7/32$ ، در بیماران گروه هیدروکسی زین $33/14 \pm 7/21$ و در گروه ستریزین، $32/76 \pm 7/14$ بود که نسبت به زمان شروع درمان اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۱). VAS بیماران نیز در انتهای دوره‌ی پیگیری به مقدار اندازه‌گیری شده در شروع درمان نزدیک شد، به طوری که در گروه ستریزین به $17/33 \pm 1/60$ در گروه داکسپین به $19/11 \pm 62/59$ و در گروه هیدروکسی زین به $22/68 \pm 63/36$ رسید که اختلاف آنها نسبت به پیش از درمان، از لحاظ آماری معنی‌دار نیست (جدول ۱).

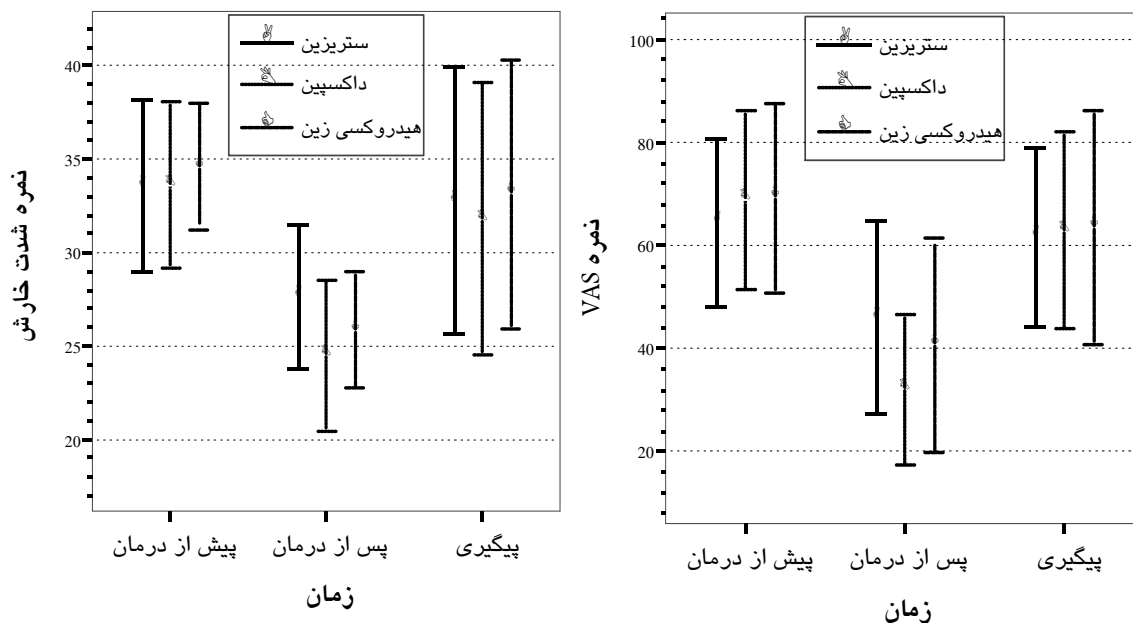
ضمن توضیح کامل درباره‌ی مطالعه، کلیه‌ی عوارض احتمالی داروهای مورد آزمایش برای بیماران شرح داده شده، از آنان رضایت‌نامه دریافت شد. همچنین از آنان خواسته شد تا در صورت بروز هرگونه عوارض دارویی با پزشک معالج تماس بگیرند. در نهایت کلیه‌ی اطلاعات به وسیله‌ی نرم افزار آماری SPSS¹³ و با استفاده از آزمون‌های ANOVA و Chi-square مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

نتایج

در این پژوهش تعداد ۷۵ بیمار به مدت یک ماه دارو مصرف کردند. متوسط سن بیماران $42/3 \pm 5/4$ سال در گروه دریافت‌کننده داکسپین، $44/3 \pm 6/3$ در گروه بیماران مصرف‌کننده ستریزین و $41/1 \pm 6/2$ سال در گروه مصرف‌کنندگان هیدروکسی زین بود ($p = 0/756$). همه بیماران مورد مطالعه مرد بودند. متوسط امتیاز خارش قبل از شروع دوره‌ی درمان در بیماران گروه‌های داکسپین، ستریزین و هیدروکسی‌زین به ترتیب $33/67 \pm 4/45$ ، $33/56 \pm 4/60$ و $34/59 \pm 3/42$ بود ($p = 0/666$). میانگین مقدار VAS در بیماران این گروه‌ها در شروع مطالعه به ترتیب $68/90 \pm 17/32$ ، $64/36 \pm 16/39$ و $69/23 \pm 18/36$ بود ($p = 0/560$). پس از مدت یک ماه دریافت مرتب دارو، متوسط امتیاز خارش در بیماران سه گروه مصرف‌کننده داکسپین، ستریزین و هیدروکسی‌زین به ترتیب به $24/48 \pm 4/06$ ، $27/64 \pm 3/12$ و $25/86 \pm 3/12$ رسید (نمودار ۱). متوسط معیار VAS نیز به ترتیب به $32/10 \pm 14/67$ ، $32/10 \pm 18/82$ و $46/08 \pm 18/82$ کاهش یافت که نشان دهنده کاهش معنی‌دار در امتیاز خارش و معیار VAS بیماران دریافت‌کننده‌ی هر سه دارو

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار شدت خارش در زمان‌های مختلف.

مقایسه قبل از درمان و مقایسه قبل و بعد از درمان	پیگیری	پس از درمان	قبل از درمان	p value
مقایسه قبل از درمان و پیگیری				
$0/421$	$22/76 \pm 7/14$	$27/64 \pm 3/89$	$32/56 \pm 4/60$	ستریزین
$0/052$	$31/81 \pm 7/32$	$24/48 \pm 4/06$	$33/67 \pm 4/45$	داکسپین
$0/317$	$32/76 \pm 7/21$	$25/86 \pm 3/12$	$34/59 \pm 3/42$	هیدروکسی‌زین
	$0/825$	$0/019$	$0/666$	
$< 0/287$	$61/60 \pm 17/23$	$46/08 \pm 18/82$	$64/36 \pm 16/39$	ستریزین
$< 0/103$	$62/90 \pm 19/11$	$32/10 \pm 14/67$	$68/90 \pm 17/32$	داکسپین
$0/168$	$62/36 \pm 22/68$	$40/64 \pm 20/94$	$69/23 \pm 18/36$	هیدروکسی‌زین
	$0/949$	$0/043$	$0/560$	



نمودار ۱: تغییرات میانگین شدت خارش به تفکیک دو روش مختلف اندازه‌گیری.

بحث

مصرف کنندگان ستریزین کاهش قابل ملاحظه در شدت خارش ایجاد شده بود که کمتر از میزان تأثیر دارو بر خارش بیماران غیر شیمیایی در گزارش‌های دیگر است [۳۲]. جالب توجه است که تغییرات هر دو معیار امتیاز خارش و VAS در کلیه‌ی مراحل ارزیابی بیماران کاملاً موازی و مشابه همدیگر بوده، هر کدام مؤید صحت دیگری بود.

میزان ایجاد عارضه‌ی جانبی خواب آلودگی، به ویژه در مورد ستریزین، در این مطالعه، نسبت به مطالعات دیگر بیشتر بود [۳۳]، اما نسبت ایجاد عوارض هیدروکسی زین به ستریزین در مطالعه‌ی ما مشابه با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه بود [۳۴]. به طور کلی میزان ایجاد این عارضه در مصرف کنندگان هیدروکسی‌زین بیشتر از سایر داروها مشاهده شد. در نهایت با توجه به اثر تقریباً مشابه دو داروی هیدروکسی زین و داکسپین، در کنار عوارض بیشتر هیدروکسی زین، به نظر می‌رسد داکسپین در درمان خارش مقاوم به درمان جانبازان شیمیایی مناسبتر از دو داروی دیگر باشد. البته باید به خاطر داشته باشیم که عوامل ژنتیکی در تعیین پیش‌آگهی و میزان تأثیر درمان در بیماران مختلف مؤثرند [۳۵]. همچنین تخریب DNA ناشی از سولفور موستارد می‌تواند باعث ایجاد مقاومت به انواع داروها شود [۳۶].

متخصصان و محققانی که در طیف وسیع آنتی‌هیستامینها به دنبال یک انتخاب مناسب هستند، باید در نظر داشته باشند که بسیاری از داروهای این گروه مورد بررسی ایده آل قرار نگرفته‌اند [۲۴]. بنا بر این برای انتخاب یک داروی مناسب باید شرایط مختلفی از جمله عوامل ژنتیکی و پاتوژنز ایجاد ضایعه در نظر گرفته شوند. علیرغم این که مطالعات و تحقیقات مختلفی در مورد تأثیر آنتی‌هیستامینها در درمانیتها انجام شده است، هیچکدام از نتایج تأیید کننده‌ی قطعی جهت استفاده از این محصولات نبوده‌اند [۲۵-۲۷]. البته برخی بیماران مقاوم به درمان، به بعضی از آنتی‌هیستامینها پاسخ داده‌اند [۲۷] و در برخی گزارشها نیز تأثیر قابل توجه درمان ترکیبی چنددارویی، به خصوص در موارد مقاوم به درمان مطرح شده است [۲۸، ۲۹].

در نهایت، هدف اصلی ما از این مطالعه بررسی اثر بخشی این داروها و ارزیابی امکان کاهش استفاده از سایر داروها نظیر کورتیکواستروئیدها به دلیل عوارض جانبی آنها بود [۳۰].

در این مطالعه، هیدروکسی زین اثر بخشی تقریباً مساوی با داکسپین و بیشتر از ستریزین در کاهش امتیاز خارش و VAS داشت. در گروهی که هیدروکسی زین مصرف کرده بودند در ۸۰٪ موارد بهبود خارش مشاهده شد، در حالی که در مطالعات مشابه کمتر از این مقدار گزارش شده بود [۳۱]. به علاوه، در ۶۵٪ از

تشکر و قدردانی

جناب آقای زینلی و سرکار خانم باقریاری که در انجام این پژوهش همیاری و مساعدت نمودند، صمیمانه سپاسگزاری شود.

لازم است از کلیه‌ی پزشکان و همکاران بیمارستانی و مجموعه‌های درمانی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)، به ویژه

منابع

- 1- Woodruff PW, Higgins EM, Vivier AW, Wessely S. Psychiatric illness in patients referred to a dermatology-psychiatry clinic. *Gen Hosp Psychiatry*, 1997; 19:29-35.
- 2- Weldon DR. Quality of life in patients with urticaria. *Allergy Asthma Proc*, 2006; 27:96-9.
- 3- Holm EA, Wulf HC, Stegmann H, Jemec GB. Life quality assessment among patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*, 2006; 154:719-25.
- 4- Duque MI, Yosipovitch G, Chan YH, Smith R, Levy P. Itch, pain, and burning sensation are common symptoms in mild to moderate chronic venous insufficiency with an impact on quality of life. *J Am Acad Dermatol*, 2005; 53:504-8.
- 5- Schmack I, Kruse FE, Bauer A, Volcker HE, Dithmar S. Neurodermatitis, A risk factor for the development of squamous cell carcinoma. *Ophthalmolog*, 2006; 103:141-3.
- 6- Weisshaar E, Dunker N, Domrose U, Neumann KH, Gollnick H. Plasma serotonin and histamine levels in hemodialysis-related pruritus are not significantly influenced by 5-HT₃ receptor blocker and antihistaminic therapy. *Clin Nephrol* 2003; 59:124-9.
- 7- Steven L. Jinks and E. Carstens. Responses of Superficial Dorsal Horn Neurons to Intradermal Serotonin and Other Irritants: Comparison with Scratching Behavior. *The Journal of Neurophysiology* 2002; 87:1280-1289.
- 8- Kehe K, Szinicz L. Medical aspects of sulfur mustard poisoning. *Toxicology*, 214:198-209.
- 9- Willems, JL. Clinical management of mustard gas casualties. *Ann Med Mil Belg* 1989; 3: S1-S61.
- 10- Khateri S, Ghanei M, Soroush M, and Haines D. Incidence of lung, eye and skin lesions as late complications in 34,000 Iranians with wartime exposure to mustard agent. *J Occ Environ Med* 2003; 452: 1136-1143.
- 11- Bullman T, Kang H. A fifty year mortality follow-up study of veterans exposed to low level chemical warfare agent, mustard Gas. *Ann Epidemiol*, 2000; 10: 333-8.
- 12- Rice P. Sulphur mustard injuries of the skin. Pathophysiology and management. *Toxicol Rev* 2003; 22:111-8.
- 13- Herman SM. et al. Antihistamines in the treatment of Atopic Dermatitis. *J. Cutan Med Surg* 2003; Nov. 12-15.
- 14- Malgorzata K. et al. Pruritus in advanced internal diseases, pathogenesis & treatment. *The Netherlands J of Med* 2001; 28: 27-40.
- 15- Simon FER. et al. The pharmacology and use of H₁ receptor antagonist drugs. *New England J of Med* 1994; 330:1663-70.
- 16- Bruce M. et al. Comparative efficacy of antihistamines in Allergic Rhinitis and Urticaria. *Clinical & Applied Immunology Reviews* 2001; 217-22.
- 17- Corren J. et al. Differentiating second-generation of antihistamines in the management of Allergic Rhinitis. *Clinical Courier* 2000; 18:1-7.
- 18- Grant JA. et al. A double-blind, single dose, crossover comparison of cetirizine, epinastine, fexofenadine, terfenadine and loratadine versus placebo. *Allergy*, 1999; 54:700-7.
- 19- Masata F. et al. Effectiveness of cetirizine & epinastine on the skin response to histamine iontophoresis. *J. Dermatol Science* 2001; 25:59-63.
- 20- Arnold AJ, Simpson JG, Jones HE, Ahmed AR. Suppression of histamine-induced pruritus by hydroxyzine and various neuroleptics. *J Am Acad Dermatol*, 1979, 1:509-12.
- 21- Green S. et al. Double-blind, crossover study comparing doxepine with diphenhydramine for the treatment of urticaria. *J Am. Acad Dermatol* 1985; 12:669-75.
- 22- Balaskas EV, Bamihas GI, Karamouzis M, Voyitasis G, Tourkantonis A. Histamine and Serotonin in Uremic Pruritus: Effect of Ondansetron in CAPD-Pruritic Patients. *J. Nephron*, 1998; 78:395-402.
- 23- Yang T, Breen TW, Archer D, Fick G. Comparison of 0.25 mg and 0.1 mg intrathecal morphine for analgesia after Cesarean section. *Can J Anaesth*. 1999; 46:856-60.

- 24- Kalivas J, Breneman D, Tharp M, Bruce S, Bigby M. Urticaria: clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:1014-8.
- 25- Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003; 148:1212-1221.
- 26- Klein PA, Clark RAF. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135:1522-1525.
- 27- Nordness M, et al. High Dose Cetirizine: A Case Report. *Cutis* 2003; 71:296.
- 28- Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113:134-40.
- 29- Simons FE, Sussman GL, Simons KJ. Effect of the H₂-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H₁-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95:685-93.
- 30- Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13:278-86.
- 31- Monroe EW. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Clin Ther*, 1992; 14:17-21.
- 32- Lambert D, Hantzperg M, Danglas P, Bloom M. Double-blind comparative study of terfenadine and cetirizine in chronic idiopathic urticaria. *Allerg Immunol (Paris)* 1993; 25:235-40.
- 33- Juhlin L, Arendt C. Treatment of chronic urticaria with cetirizine dihydrochloride a non-sedating antihistamine. *Br J Dermatol* 1988; 119(1):67-71.
- 34- Estelle F, Simons R. Advances in H₁-Antihistamines. *NEJM* 2004; 351: 2203-17.
- 35- Dillman JF, Hege AI, Phillips CS, et al. Microarray analysis of mouse ear tissue exposed to bis-(2-chloroethyl) sulfide: gene expression profiles correlate with treatment efficacy and an established clinical endpoint. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317:76-87.
- 36- Simpson R, Lindsay CD. Effect of sulphur mustard on human skin cell lines with differential agent sensitivity. *J Appl Toxicol* 2005; 25:115-28.