

لوراتادین

دکتر مجتبی سرکندی

بررسی‌های لازم نشان داد که این پروتئین با G پروتئین جفت می‌شود. پروتئین بیان گردیده با $Kd = 2/7nM$ با $[^3H]$ -پیریل آمین اتصال می‌یابد. مطالعات به عمل آمده با Northern blot بیانگر حضور دو mRNA با $3/5$ و $4/1$ کیلو باز برای گیرنده H_1 در بافت‌های مختلف و mRNA با $4/8$ کیلو باز برای بافت مغز انسان می‌باشد. ژن گیرنده H_1 ریوی بر روی کروموزوم شماره ۳ قرار دارد (۱). لوراتادین مشتقی از آزاتیدین است و یک آنتاگونیست رقابتی انتخابی و قوی گیرنده H_1 می‌باشد، میزان تمایل لوراتادین برای

لوراتادین یک آنتاگونیست گیرنده H_1 می‌باشد که خواب آور نیست و دارای اثر ضد آلرژی است. این دارو فاقد اثر آنتی کولینرژیک می‌باشد، به سرعت اثر می‌کند و اثر آن برای مدت طولانی باقی می‌ماند، همین عامل باعث می‌شود تا بتوان آن را روزی یک بار مصرف کرد.

فارماکولوژی

پس از کلون گیرنده H_1 حاصل از ریه انسان و بیان آن در سلول‌های CHO مشخص گردید که پروتئینی با ۴۸۷ اسید آمینه می‌باشد.

اتصال به گیرنده‌های H_1 مغزی بسیار کم است و به طور انتخابی به گیرنده‌های H_1 محیطی متصل می‌شوند (۲،۳). مطالعات *in vitro* در خوکیچه هندی بیانگر آن هستند که تمایل لوراتادین برای گیرنده‌های H_1 ریوی سه برابر بیش از گیرنده‌های H_1 قشر مغز می‌باشد.

بنابراین، این دارو به طور نسبی فاقد عوارض جانبی CNS، مانند خواب آوری، است. در خوکیچه‌های هندی دوز تا 100 mg/kg - دوزی که 17% برابر ED_{50} دارو علیه برونکواسپاسم ناشی از هیستامین می‌باشد - بر روی EEG اثری ندارد (۴). مطالعات *in vitro* و حیوانی نشان دهنده اثر ضد آلرژی این دارو نیز هستند (۱).

در *in vitro* لوراتادین از آزاد شدن هیستامین از بازوفیل‌های انسانی در غلظت‌های نسبتاً بالا ممانعت به عمل می‌آورد. غلظتی از دارو که باعث مهار آزاد شدن 50% درصد هیستامین می‌گردد، $30 \mu\text{M}$ می‌باشد (۲). لوراتادین به صورت *in vitro* باعث تخلیه ذخایر Ca^{+2} می‌شود، دزکربواتوکسی لوراتادین نیز دارای همین اثر است (۲). هم چنین نشان داده شده که این دارو باعث مهار آزاد شدن ائوزینوفیل انسانی از تولید آنیون سوپراکسید و کموتاکسی ائوزینوفیل می‌باشد (۲). لوراتادین با دوز درمانی اثر آنتی‌کولینرژیک ندارد.

سمیت

با بررسی از طریق پنج روش مختلف سم‌شناسی مشخص گردیده که لوراتادین اثر موتاژنیک ندارد. مطالعات سم‌شناسی حاد با دوزهای منفرد در موش و رات بیانگر آن است که LD_{50} خوراکی آن بیش از 500 mg/kg می‌باشد.

پژوهش به عمل آمده بر روی دوز 1 mg مکرر خوراکی در میمون تا ۶ ماه، هیچ سمیتی را با دوز تا $2/4 \text{ mg/kg}$ در روز نشان نداده است. اثرات آنتی‌کولینرژیک در رات‌ها با دوز 128 mg/kg یا بیشتر در روز مشاهده می‌گردد، در حالی که در میمون، این اثرات با دوز 16 mg/kg در روز ملاحظه می‌شود. در مطالعه‌ای که طی یک سال بر روی رات‌ها انجام گرفت، آتروفی بیضه‌ها و هیپواسپرما توژن با دوزی معادل 100 mg یا بیشتر گزارش کردید. لوراتادین در رات و خرگوش ترا توژن نیست و با دوزی تا 40 mg بر روی تکامل جنین تاثیر نمی‌گذارد اما از این دوز بیشتر باعث تاخیر در تکامل جنین به صورت وابسته به دوز می‌شود. کاهش باروری نیز با دوز 64 mg/kg در رات بیان گردیده است (۱،۳).

فارماکولوژی بالینی

مطالعات بیانگر آن هستند که لوراتادین با دوز 160 میلی‌گرم (دوز منفرد) یا 40 میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۲۸ روز دارای اثر سمی نیست. لوراتادین یک آنتاگونیست سه حلقه‌ای قوی گیرنده H_1 می‌باشد و گیرنده‌های H_1 محیطی را آنتاگونیزه می‌کند. دوزهای منفرد یا خوراکی لوراتادین از 10 تا 160 میلی‌گرم باعث کاهش کهیر و قرمزی ناشی از هیستامین می‌شود. یک تا سه ساعت پس از مصرف، اثر دارو آغاز می‌گردد، ۸ تا ۱۲ ساعت بعد به حداکثر خود می‌رسد و برای بیش از ۲۴ ساعت باقی می‌ماند (۱).

در داوطلبان، لوراتادین با دوز 10 و 30 میلی‌گرم به صورت روزانه منحنی پاسخ هیستامین در مقابل لگاریتم غلظت را به ترتیب به

روز) بر فعالیت CNS اثری ندارد یا دارای اثر کمی می باشد (۱،۲).

در این آزمایش‌ها، دیفن هیدرامین باعث افزایش خواب روزانه می شود و کارآیی فرد مصرف کننده را کاهش می دهد. لوراتادین با دوز ۱۰ میلی گرم در روز بر میزان هشیاری در هنگام رانندگی اثری ندارد (۱).

فارماکوکینتیک

روش اختصاصی و حساس برای بررسی لوراتادین و دزکربواتوکسی لوراتادین. برای هر دو ماده میزان دقت آن ۰/۱mg/l است (۶). بعد از مصرف لوراتادین به صورت خوراکی، به سرعت و تقریباً به طور کامل جذب می شود. این دارو به سرعت به متابولیت فعال آن، دزکربواتوکسی لوراتادین، تبدیل می گردد. یک ساعت پس از مصرف آن، غلظت پلاسمایی به حداکثر می رسد. سپس در دو مرحله با نیمه عمرهای یک و ده ساعت مقدار آن کاهش می یابد. دزکربواتوکسی لوراتادین به سرعت در پلاسما ظاهر می شود و حداکثر غلظت آن ۲/۴ ساعت پس از مصرف لوراتادین می باشد. غلظت پلاسمایی متابولیت فعال طی الگوی با کینتیک نمایی درجه دو و نیمه عمرهای ۲/۳ و ۱۸ ساعت کاهش پیدا می کند. این الگوها بیانگر شروع اثر سریع و طولانی مدت بودن اثر لوراتادین هستند. لوراتادین - و به مقدار کمتر دزکربواتوکسی لوراتادین - به میزان زیاد به پروتئین های پلاسمایی متصل می گردند. توزیع لوراتادین در بافت های مختلف بدن در حیوانات مطالعه شده است. بالاترین غلظت ها در ریه ها، کبد و کلیه

میزان ۴/۷ و ۶/۷ برابر به سمت راست انتقال می دهد. در راه های هوایی، غلظت محرک هیستامین که باعث ۲۰ درصد کاهش در FEV₁ بعد از دارونما یا لوراتادین (با مقادیر ۱۰ و ۲۰ میلی گرم) می شود به ترتیب برابر هستند با: ۰/۶۸g/l، ۲/۷۱g/l و ۵/۹۶g/l که اختلاف ۱۰ میلی گرم لوراتادین با دارونما معنی دار نیست و ۲۰ میلی گرم از این دارو با دارونما دارای اختلاف معنی داری می باشد ($P < 0.05$) (۱،۲). در مقایسه با دارونما، ۲۰ میلی گرم لوراتادین باعث مهار واکنش فوری کهیر و قرمزی نسبت به آنتی IgE به ترتیب به میزان ۲۵ درصد (کهیر) و ۶۵ درصد (قرمزی) می شود ($P < 0.01$) و واکنش های مربوط به هیستامین به میزان ۵۰ و ۷۰ درصد می گردد (۴). در داوطلبانی که آزمایش بینی با آنتی ژن انجام می دهند، لوراتادین به میزان ۲۰ میلی گرم در روز از خارج شدن α_2 -ماکروگلوبولین ممانعت به عمل می آورد و میزان تریپتاز، علایم بینی و انسداد را کاهش می دهد اما بر تعداد ائوزینوفیل ها بی تاثیر است (۵).

اختلاف بین اثر دوز ۱۰ و ۴۰ میلی گرم یک بار در روز این دارو زیاد نیست و از آنجایی که مطالعات اثربخشی دارو بر رینیت آلرژیک فصلی این بررسی های فارماکولوژی بالینی را تایید می کند، دوز ۱۰ میلی گرم یک بار در روز به عنوان دوز درمانی انتخاب شده است. لوراتادین، مانند دیگر ترکیبات سه حلقه ای، اثر ضد آلرژیک دارد و باعث مهار آزاد شدن میانجی از مست سل ریوی پاره شده، طی آزمایش گروه های غلات از طریق بینی یا پوست می گردد (۱،۴،۵). اثر لوراتادین (۱۰ یا ۴۰ میلی گرم یک بار در

جدول ۱- فراسنج‌های فارماکوکینتیک لوراتادین و متابولیت فعال آن

فراسنج		میزان
جذب خوراکی		
بیش از ۹۰ درصد		
متابولیسم پیش سیستمیک		
بیش از ۹۰ درصد		
نیمه عمر	محدوده	لوراتادین
		دزکربواتوکسی لوراتادین
	میانگین	لوراتادین
		دزکربواتوکسی لوراتادین
اتصال پروتئینی		لوراتادین
		دزکربواتوکسی لوراتادین
		۹۷-۹۹ درصد
		۷۳-۷۹ درصد

مشاهده گردید.

با این وجود، مقدار بسیار ناچیزی به مغز راه می‌یابد و میزان رادیواکتیویته در مغز با اتورادیوگرافی کل بدن قابل تشخیص نیست. حجم توزیع هنوز تعیین نشده است. لوراتادین، مانند دیگر آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 ، از سد جفت عبور می‌کند. میزان لوراتادین در شیر مادران، در حدود ۰/۰۳ درصد می‌باشد و متابولیت فعال طی ۴۸ ساعت از شیر دفع می‌گردد (جدول ۱).

لوراتادین برای افراد مبتلا به بیماری‌های کبدی و کلیوی به کار می‌رود، محققان دریافته‌اند که نقص کلیوی هیچ اثر معنی‌داری بر فراهمی زیست و دیگر عوامل فارماکوکینتیک لوراتادین ندارد اما میزان AUC متابولیت فعال را افزایش می‌دهد (۱،۲،۳).

همودیالیز قادر به پاک کردن لوراتادین و دزکربواتوکسی لوراتادین نیست و بنابراین در موارد مسمومیت نمی‌توان از این روش استفاده کرد. در افراد مبتلا به بیماری کبد یا الکی شدید،

کینتیک لوراتادین (و به میزان کمتر دزکربواتوکسی لوراتادین) تغییر می‌کند اما اختلاف به وجود آمده از نظر بالینی معنی‌دار نیست. فارماکوکینتیک لوراتادین در افراد مسن تغییرات اندکی پیدا می‌کند.

مصرف هم‌زمان لوراتادین با اریترومايسين باعث افزایش غلظت پلاسمايي لوراتادین (افزایش ۴۰ درصد در AUC) و دزکربواتوکسی لوراتادین (۴۶ درصد در AUC) در مقایسه با لوراتادین به صورت تنها می‌شود (۲،۳).

رابطه غلظت - اثر

ارتباط مهم بالینی بین غلظت پلاسمايي لوراتادین یا متابولیت فعال آن با اثرات آنتی‌هیستامین وجود ندارد. بعد از مصرف ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم لوراتادین در داوطلبان طبیعی، مقادیر C_{max} لوراتادین به ترتیب ۰/۸، ۴/۷ و ۱۰/۸ و ۲۶/۱ میکروگرم بر لیتر می‌باشد، محدوده β $\frac{1}{2}$ لوراتادین نیز ۷/۸ تا ۱۱/۰ ساعت است و C_{max} دزکربواتوکسی لوراتادین به ترتیب ۰/۴، ۹/۹ و

۱۶/۰ میکروگرم بر لیتر می باشد، محدوده β $\frac{1}{2}$ این متابولیت نیز ۱۷ تا ۲۴ ساعت است (۱،۲).

متابولیسم

لوراتادین به طور گسترده و به سرعت در کبد متابولیزه می شود. بخش کاربامات لوراتادین برای تشکیل دزکربواتوکسی لوراتادین هیدرولیز می گردد. دزکربواتوکسی لوراتادین نیز به سرعت هیدروکسیله می شود. سپس از مصرف یک دوز خوراکی به میزان ۴۰ میلی گرم از [14C]-لوراتادین، طی ۲۴ ساعت اول، ۲۷ درصد آن و در مدت ۱۰ روز، ۴۰ درصد آن به ادرار و ۴۲ درصد آن به مدفوع راه پیدا می کند. دزکربواتوکسی لوراتادین نیمه عمری مطابق با اثر درمانی لوراتادین دارد. لوراتادین باعث افزایش وابسته به دوز 2B1 و 2B2 از p450 می شود. مطالعات *in vitro* با استفاده از نمونه های میکروزومی کبد انسان بیانگر آن است که لوراتادین به صورت ترجیحی با P450 CYP3A4 متابولیزه می شود اما ممکن است در حضور مهارکنندگان P450 CYP3A4، مانند کتوکونازول، با P450 CYP2D6 متابولیزه گردد (۱،۲،۳).

مکانیسم عمل

تمام موارد مصرف بالینی مربوط به اثر آنتی هیستامینی لوراتادین می باشد. یکی از فواید مهم دارو این است که فاقد اثر آنتی آریتمی کلاس III است (بعضی دیگر از داروهای آنتی هیستامین که خواب آور نیستند، دارای چنین اثری هستند). دارو فقط به صورت خوراکی به کار می رود و مقدار

مصرف آن در بزرگسالان و کودکان با وزن بیش از ۳۰ کیلوگرم، ۱۰ میلی گرم یک بار در روز و در اطفال با وزن کمتر از ۳۰ کیلوگرم یا سن کمتر از ۵ سال، ۵ میلی گرم در روز می باشد. مصرف لوراتادین برای اطفال زیر دو سال توصیه نمی شود.

یکی از ویژگی های لوراتادین آن است که در صورت مصرف چند هفته ای، اثر آن تقلیل نمی یابد (۴). قطع ناگهانی لوراتادین خطرناک نیست اما علایم ممکن است طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت دوباره بروز پیدا کنند (۱،۲).

موارد مصرف

رینیت آلرژیک فصلی (لوراتادین در آمریکا برای پیش گیری و درمان این بیماری به تصویب رسیده، در حالی که در انگلستان فقط برای درمان این حالت مورد پذیرش قرار گرفته است).

لوراتادین برای تسکین علایم رینیت آلرژیک فصلی و پایدار به کار می رود (۱،۲). شروع تسکین علایم به سرعت می باشد و بهبود علایم آلرژیک طی چند ساعت اول مشاهده می گردد. در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور که در چند مرکز تحقیقاتی بر روی ۴۰۰۰ بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک با بررسی چند دارو صورت پذیرفت، محققان نشان دادند که اثر بخشی لوراتادین در بهبود علایم رینیت آلرژیک مشابه آنتی هیستامین های کلاسیک یا آنتی هیستامین هایی است که اثر خواب آوری ندارند. میزان بهبود به صورت درصد میانگین امتیاز کل علایم بیان گردید که در گروه های درمانی به قرار زیر هستند:

لوراتادین، ۴۹/۶ درصد؛ کلماستین، ۴۸ درصد؛ مکیتازین (Mequitazine)، ۴۷/۵ درصد؛ آستمیزول، ۴۶ درصد؛ ترفنادین، ۴۵ درصد و دارونما ۲۶ درصد (۷).

مطالعات بر روی قرمزی و کهیر نشان داد که لوراتادین اثر خود را دو ساعت بعد از اولین دوز مصرفی تولید می‌کند. سه مطالعه که به طور اختصاصی به منظور تعیین شروع تسکین علائم آلرژی در بیماران مبتلا به رینیت فصلی طراحی شده بود بیانگر آن هستند که شروع تسکین با لوراتادین به صورت معنی داری سریعتر از آستمیزول و دارونما می‌باشد. میانگین زمان شروع تسکین علائم آلرژی در بیماران پس از مصرف اولین دوز لوراتادین، ۲۷/۱ دقیقه است و ۴۰ دقیقه پس از مصرف اولین دوز دارو، تقریباً در تمام بیماران علائم آلرژی تسکین یافته بود (۸).

رینیت آلرژیک پایدار (این مورد مصرف لوراتادین فقط در انگلستان به تصویب رسیده است.)

در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده که در چند مرکز تحقیقاتی بر روی ۱۳۰۰ بیمار مبتلا به رینیت پایدار به مدت ۶ ماه انجام گرفت، پژوهشگران بیان داشتند که لوراتادین در بهبود علائم رینیت پایدار همان قدر موثر است که داروهای مرجع مانند کلماستین و ترفنادین موثر می‌باشند (۹).

آلرژی‌های پوستی شامل کهیر مزمن (این مورد مصرف لوراتادین نیز فقط در انگلستان به تصویب رسیده است.)
چند کارآزمایی بالینی دوسوکور که در چند

مرکز تحقیقاتی به عمل آمده نشان دهنده آن هستند که این دارو در درمان کهیر مزمن موثر می‌باشد و بعد از ۷ روز درمان، ۵۰ تا ۶۵ درصد بیماران احساس تسکین در علائم می‌نمایند (۱۰).

عوارض جانبی

اثرات تهدیدکننده حیات

تاکنون آریتمی‌های بطنی جدی با مصرف لوراتادین گزارش نشده است. در بیماران با سابقه آریتمی‌های مشابه که قبلاً کینیدین مصرف کرده‌اند، این دارو باعث طولانی گردیدن فاصله QTc با تاکی کاردی بطنی علامتی می‌شود.

مصرف بیش از حد حاد

اطلاعات اندکی در مورد مصرف بیش از حد حاد دارو وجود دارد اما علائمی چون تهوع، استفراغ، هیپوتانسیون، تاکی کاردی، آتاکسی و خواب آلودگی گزارش گردیده است. در بیشتر موارد، فقط اقدامات حمایتی لازم می‌باشد. منطقی است که در مراحل ابتدایی مصرف بیش از حد، زغال فعال به کاربرد اما هیچ دلیلی مبنی بر فایده آن وجود ندارد. در پنج مورد مصرف بیش از حد لوراتادین، بیماران بدون هیچ مشکلی بهبودی یافته‌اند.

در مورد عوارض جانبی شدید یا برگشت‌ناپذیر تاکنون گزارشی وجود ندارد.

عوارض جانبی علامتی

در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور کنترل شده بر روی بیش از ۲۰۰۰ بیمار که با لوراتادین درمان می‌شدند، دریافتند که اثرات جانبی به

وجود آمده، در مقایسه با دارونما و به خصوص در زمینه اثرات CNS و آنتی کولینرژیک، بسیار کم است. میزان بروز خواب آوری تقریباً مشابه با داروهای آنتی هیستامینی هستند که خواب آور نمی باشند (آستمیزول و ترفنادین) و به مراتب کمتر از گروه هایی هستند که کلماستین مصرف کرده اند. عدم وجود اثر خواب آوری توسط لوراتادین طی کارآزمایی های بالینی بر روی سایکوموتور و آزمایش انجام رانندگی تایید گردیده است (۱،۹). شایع ترین اثرات عبارتند از: خستگی، سرگیجه، دهان خشک، سردرد، خواب آلودگی، تهوع و خارش (۱۰).

در تحلیل جامعی که بر روی ۱۵ پژوهش کوتاه مدت شامل ۵۵۰۰۰ بیمار مبتلا به رینیت فصلی، پایدار و اختلال های آلرژیک پوست که لوراتادین (۱۰ میلی گرم در روز) مصرف می کردند، به عمل آمد نشان داده شد که در حدود ۱ درصد بیماران از خواب آلودگی، خستگی و سردرد شکایت داشتند و میزان شکایت از خشکی دهان و ناراحتی های گوارشی به مراتب کمتر بود (۱۱). هیچ مدرکی دال بر این که این دارو ایجاد وابستگی نماید، وجود ندارد. طی کارآزمایی های بالینی متعدد موردی از تاکی فیلاکسی یا تحمل به دارو مشاهده نگردید.

گروه های پر خطر

نوزادان

این دارو معمولاً در نوزادان استفاده نمی شود.

مادران شیرده

لوراتادین، مانند دیگر آنتاگونیست های

گیرنده H₁، از شیر نیز دفع می گردند. از این رو، به مادران شیرده توصیه می شود که از این دارو استفاده نکنند. بعد از یک دوز منفرد ۴۰ میلی گرمی لوراتادین، طی ۸ ساعت دارو دفع می شود. فقط ۰/۰۲۹ درصد دوز مصرفی طی ۴۸ ساعت از شیر دفع می گردد. بنابراین، فقط مقدار بسیار کمی از لوراتادین توسط نوزاد شیر خوار جذب می شود.

اطفال

در اطفال بالاتر از دو سال، هیچ احتیاط خاصی لازم نیست. پژوهش های به عمل آمده بر اثر بخشی سوسپانسیون لوراتادین تاکید دارند (۱،۲،۳).

زنان باردار

اگر چه لوراتادین در حیوانات تراتوژنیک نیست، طی بارداری استفاده نمی شود و فقط باید هنگامی آن را به کار برد که منافع آن برای مادر بیشتر از ضررهایش برای جنین باشد. با این حال، تجربه ای در بارداری از این دارو وجود ندارد و گزارشی از نتایج در مورد مصرف آن به هنگام بارداری مشاهده نگردیده است.

افراد مسن

در افراد مسن، احتیاط خاصی لازم نیست.

بیماری هم زمان

نقص کلیوی اثر بالینی معنی داری بر این دارو ندارد. آسیب کبدی شدید باعث تغییر فارماکوکینتیک دارو می شود و به تنظیم دوز نیاز است.

تداخل های دارویی

تداخل های خطرناک

تاکنون، در مورد تداخل های خطرناک

لوراتادین با داروهای دیگر مطلبی بیان نگردیده است. بر عکس بسیاری از دیگر آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 ، اثر لوراتادین با الکل افزایش پیدا نمی‌کند. مصرف هم‌زمان با داروهای که سیتوکروم‌های کبدی P450 3A4 و 2D6 را مهار می‌کنند یا توسط آنها متابولیزه می‌شوند، منجر به افزایش غلظت خونی دارو و در نتیجه افزایش اثرات جانبی می‌گردد. سایمتیدین هر دو آنزیم را مهار می‌کند، در حالی که اریترومایسین یا کتوکونازول P450 3A4 را مهار می‌نمایند. این داروها باعث افزایش غلظت سرمی دارو می‌شوند اما هیچ عارضه جانبی گزارش نگردیده است. کینیدین، فلوکونازول یا فلوکستین نیز P450 3A4 یا 2D6 را مهار می‌کنند.

تداخل‌های مفید

هیچ تداخلی از این مورد گزارش نشده است.

اشکال دارویی

لوراتادین به صورت خوراکی و به اشکال قرص ۱۰ میلی‌گرمی و شربت در بازار دارویی جهان موجود می‌باشد و باید در دمای بین دو تا سی درجه سانتی‌گراد نگهداری شود. لوراتادین در ترکیب با پَسودوافدرین سولفات نیز وجود دارد.

منابع:

1. Roman IJ, Danzing MR. Loratadine: A review of recent findings in Pharmacology, Pharmacokinetics, efficacy, and safety. Clin Rev Allergy. 1993; 11: 89 - 110.
2. Dollery C. Therapeutic drugs. Second ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999: L 95 - L 98.
3. Roquet A, Raud J. Effects of loratadine on anti-IgE induced inflammation, histamine release, and leukocyte recruitment in skin of atopics. Allergy. 1995; 50: 414 - 420.
4. Grieff L, Persson CG. Loratadine reduces allergen - induced mucosal output of α_2 - macroglobulin and trypsin in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 1995; 96: 97 - 103.
5. Johson R, Christensen J. Sensitive gas - Liquid chromatographic method for determination of loratadine and its major active metabolite. J Chromatogr Biomed Appl. 1994; 657: 125 - 131.
6. Bedard PM, Del Capiro J. Onset of action of loratadine and placebo and other efficacy variables in patients with seasonal allergic rhinitis. Clin. Ther. 1992; 4: 268 - 275.
7. Cipramdi G, Iudice A. Comparative effects of terfenadine and loratadine in the treatment of hay fever. J Invest Allergy Clin Immunol. 1991; 1: 368 - 372.
8. Bruttman G, Charpin D. Evaluation of the efficacy and safety of loratadine in perennial allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 1989; 83: 411 - 416.
9. Belaich S. Comparative effects of loratadine and terfenadine in the treatment chronic idiopathic urticaria. Ann Allergy. 1990; 64: 191 - 194.
10. Van Cauwenberge P. New data on the safety of loratadine. Drug Invest. 1992; 4: 283 - 291.

