

А.С. Агафонов, В.А.
Ревакина, Т.Б. Сенцова
НИИ питания РАМН

Эффективность нового антигистаминного препарата в комплексной терапии атопического дерматита у детей

В настоящее время аллергические заболевания, в связи с общим ростом, увеличением частоты их диагностики и выявляемости, заняли важное место в общей патологии человека и являются одними из наиболее распространенных во всем мире. Каждый четвертый-пятый житель нашей планеты имеет те или иные проявления аллергических заболеваний. В большинстве индустриально развитых стран такие аллергические заболевания, как бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит, – изолированно или в различных сочетаниях поражают до 25% населения. Распространенность этих нозологических форм за последние 30 лет увеличилась в 3 раза (12).

Термин «аллергия» происходит от двух греческих слов: «аллос» – другой, иной и «эргос» – действие. Буквальный перевод слова означает, таким образом, «действие по-другому». В современной науке данное понятие определяется следующим образом: аллергия – это состояние патологически повышенной реакции организма на какие-либо вещества чужеродной природы, в основе которой лежат иммунологические механизмы. Патологические состояния, характеризующиеся образованием антител и специфически реагирующих лимфоцитов, развиваются в ответ на контакт с соответствующим аллергеном (или аллергенами), который рассматривается как этиологический фактор (или факторы) болезни.

Аллергический ответ является очень сложным процессом, ко-

торый включает в себя дегрануляцию тучных клеток, активацию Т-лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, накопление в тканях эозинофилов и в меньшей степени базофилов, а также синтез и высвобождение хемокинов. Образование и секреция медиаторов тучными клетками, эозинофилами и базофилами прямо и/или косвенно способствует появлению симптомов аллергии.

В основе острых аллергических реакций лежит гиперчувствительность немедленного типа. Ее опосредуют молекулы, которые высвобождаются тучными клетками при взаимодействии аллергена с IgE на поверхности клеток: гистамин, триптаза и мембранные липидные медиаторы – лейкотриены, простагландины и фактор активации тромбоцитов. Медиаторы тучных клеток играют ключевую роль в развитии анафилаксии, риноконъюнктивита и крапивницы.

Гистамин, этот важнейший медиатор различных физиологических и патологических процессов в организме, был химически синтезирован в 1907 году. А. Windaus и W. Vogt в последствии его выделили из тканей животных и человека. Еще позднее были определены его функции: желудочная секреция, нейропептидотранспортная функция в ЦНС, аллергические реакции, воспаление и др. Спустя почти 20 лет, в 1936 году, D. Bovet, A. Staub были созданы первые вещества, обладающие антигистаминной активностью.

Гистамин участвует в механизме практически всех основных симптомов аллергии. Поэтому первыми

противоаллергическими средствами стали антигистаминные препараты (АГП). Первоначально эти препараты не обладали достаточной селективностью. Некоторые из первых представителей этой группы нашли применение не при аллергических, а при других заболеваниях благодаря наличию седативной, антисекреторной активности. Центральные эффекты этих препаратов были главным фактором, ограничивающим их применение при аллергических заболеваниях.

В 60-е годы была доказана гетерогенность рецепторов в организме к гистамину и выделены три их подтипа: H1, H2 и H3, различающиеся по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации и блокаде.

В процессе изучения были выделены блокирующие H1-гистаминовые рецепторы, которые стали носить название антигистаминных, а лекарства, воздействующие на H2-гистаминовые рецепторы (циметидин, ранитидин, фамотидин и др.), называют H2-гистаминоблокаторами. Первые используются для лечения аллергических заболеваний, вторые применяются в качестве антисекреторных средств.

Большинство блокирующих H1-гистаминовые рецепторы веществ оказывали следующие эффекты: противозудный, противоотечный, антиспазматический, антихолинергический, антисеротониновый, седативный и местноанестезирующий, а также предупреждение гистамининдуцированного бронхоспазма (3).

Однако, несмотря на высокую терапевтическую эффективность дан-

ных препаратов, у них было выявлено множество побочных эффектов, связанных со способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, за счет липофильных свойств, электрического заряда, и обладанием антихолинергической активностью. Среди основных побочных эффектов выделяют: центральные, связанные с угнетающим воздействием на ЦНС, проявляющиеся в виде сонливости, снижения психомоторной активности, то есть появления эффекта «седации» и воздействие на холинергическую активность, такие как сухость во рту, нарушение мочеиспускания, зрительные расстройства.

Изучая свойства блокатора H1-рецепторов вещества гидроксизина, компания UCB Pharma обнаружила, что существенно дольше характерного седативного действия препарата длится его антигистаминное действие, и предположили, что антигистаминным действием обладает не сам гидроксизин, а один из его метаболитов. Длительное время не существовало технологий, позволяющих подтвердить это предположение. Расшифровать структуру вещества, обладающего длительным антигистаминным эффектом, выделить и синтезировать его удалось лишь в 1978 г. Цетиризин стал первым среди антигистаминных препаратов – естественных метаболитов.

Из положительных свойств данной группы, кроме значительной селективности в отношении периферических H1-рецепторов, отсутствия седативного и кардиотоксического действия, можно выделить и дополнительные противоаллергические эффекты: торможение выделения медиаторов системного аллергического воспаления, включая цитокины и хемокины (триптаза, лейкотриен C4, простагландин D2, интерлейкины 3, 4 и 8, фактор некроза опухоли TNF, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, RANTES), уменьшение экспрессии молекул адгезии (в том числе P-селектина и ICAM-1), подавление хемотаксиса и активации эозинофилов и образования супероксидного радикала, снижение гиперреактивности бронхов и выраженности аллерген-

индуцированного бронхоспазма (3, 5). Активность метаболитов может быть в 2-4 раза выше по сравнению с исходным соединением (для метаболитов акривастина, эбастина и лоратадина) или такой же (для метаболитов астемизола и кетотифена), а период полувыведения и продолжительность лечебного действия некоторых метаболитов гораздо выше, чем у препарата-предшественника.

Поэтому применение метаболитов более оправдано при проведении долговременной терапии аллергических заболеваний, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления: круглогодичного аллергического ринита, сезонного аллергического ринита или риноконъюнктивита с продолжительностью сезонных обострений более 2 недель, хронической крапивницы, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита. Особенности фармакокинетики, хорошей профиль безопасности и высокая клиническая эффективность делают их наиболее перспективными антигистаминными средствами в настоящее время. В связи с выявленным свойством цетиризина легко проникать в кожу и накапливаться в ней в высоких концентрациях даже после однократного приема, данный препарат активно применялся у пациентов с аллергическим поражением кожных покровов.

С момента успешного синтеза было известно, что цетиризин – это рацемическая смесь двух изомеров, левоцетиризина и декстроцетиризина. Также было известно, что гистаминовый рецептор I типа – стереоселективная структура и преимущественно связывает только один из изомеров. Лишь в 2001 году удалось применить технологию, позволяющую успешно разделить энантиомеры цетиризина.

При изучении левоцетиризина и декстроцетиризина было доказано, что второй практически не обладает антигистаминным действием.

Левоцетиризин является первым примером выделения активного энантиомера человеческого метаболита как самостоятельного противоаллергического лекарства.

Среди положительных свойств

естественных метаболитов у левоцетиризина были доказаны также и хорошие фармакодинамические характеристики: избирательная, стойкая и длительная связь с H1-рецептором, а также низкая межсубъектная вариабельность, т.е. предсказуемость антигистаминного действия. По параметрам фармакокинетики препарат превосходит практически все другие современные гистаминоблокаторы: в исследованиях показаны быстрая абсорбция, высокая биодоступность – близкая к 100%, минимальный метаболизм, отсутствие взаимодействия с изоферментами системы цитохрома CYP 450, малый объем распределения (6, 10, 11).

При изучении левоцетиризина доказано, что сродство к H1-рецепторам у него в 2 раза больше, чем у цетиризина. Левоцетиризин оказывает влияние на гистаминозависимую стадию аллергических реакций, а также уменьшает миграцию эозинофилов, уменьшает сосудистую проницаемость, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозастывающим, противозудным действием, практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия. В терапевтических дозах практически не оказывает седативного действия. Действие препарата начинается через 30 мин. (1 час) у 95% больных и сохраняется в течение 24 часов. Левоцетиризин на 90% связывается с белками плазмы. Биодоступность достигает 100%. Период полувыведения составляет 7-10 часов. Полностью выводится из организма за 96 часов.

В связи с тем, что левоцетиризин, как и его предшественник цетиризин, хорошо проникает в кожу, было решено провести клиническое исследование левоцетиризина при атопическом дерматите у детей.

Атопический дерматит является одним из первых аллергических заболеваний, ведущих в последующем к развитию бронхиальной астмы, аллергическому риниту / конъюнктивиту, сочетанных проявлений аллергопатологии («аллергический марш») (4). 



Рисунок 1. Распределение детей, страдающих atopическим дерматитом, по возрасту

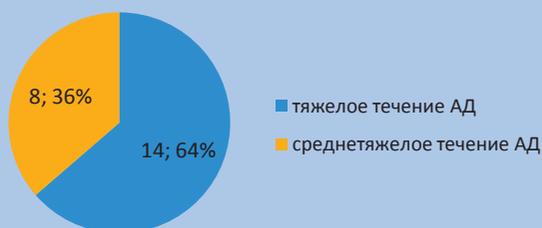


Рисунок 2. Распределение детей по тяжести течения atopического дерматита

В настоящее время atopический дерматит является одной из самых распространенных в структуре аллергических заболеваний (50-60%) форм аллергии, причем эта цифра неуклонно растет (1). Так, до 60-х годов XX века atopический дерматит отмечался у 2-3% от всех детей, посещающих школу, в 1960-1970 гг. эта цифра возросла до 4-8% и после 1980 года составила 9-12% (8). В 1996 году случаи atopического дерматита в Германии, Швеции и Дании (в этой же возрастной группе)

были зарегистрированы соответственно в 15,6% и 9% в Италии (9).

В механизмах развития atopического дерматита ключевым звеном патогенеза служит аллергическое воспаление, опосредованное преимущественно Th2-лимфоцитами, приводящие к появлению определенных цитокинов: IL-4, IL-13, IL-10, IL-5, стимулирующих В-клеточную продукцию IgE антител, а также индуцирующих активность и пролиферацию эозинофилов, увеличивающих экспрессию антигенов гистосовместимости II класса и служащих фактором роста тучных клеток. Особенностью IgE антител является их избирательная способность фиксироваться с помощью высокоаффинного рецептора (FcεRI) с тучными клетками. Согласно последним исследованиям, высокоаффинные рецепторы (FcεRI) присутствуют на поверхности антигенпрезентирующих дендритных клеток кожи больных atopическим дерматитом. Дендритные клетки, экспрессирующие FcεRI рецепторы и IgE антитела, могут усиливать вторичный иммунный ответ, что приводит к повышенному синтезу IgE антител посредством активации большего числа Th2-лимфоцитов или дендритных клеток из периферической крови в кожу. Этому способствует IL-16 – хемотрактант для CD4+ лимфоцитов, экспрессируемый в поврежденной коже больных atopическим дерматитом дендритными клетками.

В развитии воспаления кожи у больных atopическим дермати-

том важное значение имеют кератиноциты эпидермиса (2), при стимуляции которых повышается продукция хемокина RANTES. Кератиноциты кожи больных atopическим дерматитом являются также важным источником тимического стромального лимфопоэтина, который активирует дендритные клетки к примированию наивных Th-лимфоцитов и продукции IL-4, IL-13, FNO-α. Кроме того, кератиноциты кожи у больных atopическим дерматитом недостаточно продуцируют антимикробные пептиды, необходимые для защиты против бактерий, грибов и вирусов. Установлено, что именно Th2-цитокины угнетают экспрессию одного из таких пептидов β-дефензина 2. Эти наблюдения позволяют понять повышенную колонизацию кожи больных atopическим дерматитом золотистым стафилококком, который поддерживает или обостряет кожный процесс при atopическом дерматите за счет секреции экзотоксина. Активированные под влиянием экзотоксина эозинофилы, макрофаги и клетки Лангерганса в свою очередь активируют кератиноциты к продукции IL-1 и FNO-α, которые изменяют функцию рецепторов адгезивных молекул на эндотелиальных клетках и способствуют рециркуляции Т-клеток в кожу. Активированные Т-лимфоциты кожи больных atopическим дерматитом могут запускать апоптоз кератиноцитов через Fas-лиганд, экспрессия которого усиливается под влиянием INF-γ, и кератиноциты становятся чувствительными к апоптозу. Взаимодействие Fas-лиганда с рецептором CD 95 рассматривается главный механизм повреждения кератиноцитов Т-клетками с последующим развитием спонгиоза и акантолиза – характерных проявлений atopического дерматита (2).

Определенное значение в развитии atopического дерматита играют и психосоматические расстройства. Сильный зуд, раздражительность, тревожный поверхностный сон, неадекватность реакций, белый дермографизм – классические проявления психосоматической патологии. При оценке психосоматического статуса у пациентов часто выявляется высокая степень тревожности, раз-

При изучении левоцетиризина доказано, что сродство к H1-рецепторам у него в 2 раза больше, чем у цетиризина. Левоцетиризин оказывает влияние на гистаминозависимую стадию аллергических реакций, а также уменьшает миграцию эозинофилов, уменьшает сосудистую проницаемость, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противоэкссудативным, противозудным действием, практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия. В терапевтических дозах практически не оказывает седативного действия. Действие препарата начинается через 30 мин. (1 час) у 95 % больных и сохраняется в течение 24 часов. Левоцетиризин на 90% связывается с белками плазмы.

витие реактивных депрессий, астеновегетативный синдром. В последнее время доказано, что основным субстратом в психонейроиммунном взаимодействии являются нейропептиды, (субстанция Р, нейрокинин А, нейрокинин В, кальцитонин-геноподобный пептид), обеспечивающие взаимосвязь между нервными волокнами, тучными клетками и сосудами. В следствии аксонрефлекса развивается вазодилатация, проявляющаяся эритемой. Субстанция Р обеспечивает высвобождение гистамина из тучных клеток кожи и оказывает прямое воздействие на сосуды, увеличивая их проницаемость.

Для оценки левоцетиризина в комплексной терапии atopического дерматита у детей, эффективность была изучена у 22 детей с atopическим дерматитом, имеющих среднетяжелое и тяжелое течение болезни. Оценка осуществлялась на основе динамики клинических симптомов и шкалы SCORAD.

В задачи исследования входило оценить противоаллергические эффекты, индивидуальную переносимость, наличие побочных эффектов.

Для решения поставленных задач была сформирована группа детей, страдающих atopическим дерматитом, представленная 22 пациентами.

Соотношение по полу в исследуемой группе было одинаковым – 50% девочек и 50% мальчиков. Все пациенты, включенные в группу исследования, были старше 6 лет, средний возраст составил $10,2 \pm 3,6$ лет. От 6-9 лет было 10 больных, от 10-17 было 12 детей (рисунок 1).

По тяжести течения atopического дерматита: 14 больных наблюдались с тяжелым течением, у 8 пациентов среднетяжелое течение болезни (рисунок 2).

При обследовании у большинства (71,5%) больных была выявлена поливалентная сенсibilизация (чаще бытовая, и/или пищевая, и/или эпидермальная). У 19 пациентов при обследовании была выявлена сочетанная аллергопатология. У 10 детей atopический дерматит сочетался с бронхиальной астмой, у 9 – с аллергическим ринитом легкой или средней степени тяжести, эти заболевания были в периоде ремиссии.

Левецетиризин назначался в составе комплексной терапии наряду с топическими кортикостероидными препаратами (у части больных комбинированными с антибактериальными и противогрибковыми), длительность приема левоцетиризина составила в среднем 14 дней.

Критериями включения в протокол исследования эффективности левоцетиризина были следующие:

- возраст детей старше 6 лет;
- наличие установленного диагноза (atopический дерматит, согласно разработанных критериев постановки диагноза);
- отсутствие предыдущих курсов антигистаминных препаратов в течение 3 недель;
- на момент назначения левоцетиризина у всех пациентов отмечалось обострение atopического дерматита.

Так, у всех детей с тяжелым течением atopического дерматита ($n = 14$) отмечались распространенные эритематозно-сквамозные высыпания, лихенификация, трещины, множественные эксфолиации и геморрагические корочки. Наряду с этим у пациентов с тяжелым течением отмечался зуд различной интенсивности, который проявлялся как в дневное, так и ночное время, нарушая сон больного. Индекс SCORAD был равен $76,5 \pm 11,3$.

У пациентов со среднетяжелым течением atopического дерматита проявления atopического дерматита носили

Ксизал®

ЛЕВОЦЕТИРИЗИН

Терапия аллергии XXI века

ОТ ЭФФЕКТИВНОЙ H1-БЛОКАДЫ К КЛИНИЧЕСКИМ ЭФФЕКТАМ



Сродство к H1-гистаминовым рецепторам в 2 раза выше, чем у цетиризина

(См. инструкцию по применению)

3 из 4 пациентов выбирают Ксизал®

(среди 17 638 взрослых пациентов с респираторной и кожной аллергией, получавших до Ксизала другую противоаллергическую терапию)

Klimek L. et al Clin Drug Investig 2005; 25(9):609-14

Краткая инструкция

Состав: 1 таблетка или 1 мл раствора содержат 5 мг левоцетиризина.

Фармакодинамика: Левецетиризин – активное вещество препарата Ксизал® – это R-энантиомер цетиризина, который относится к группе конкурентных антагонистов гистамина и блокирует H1-гистаминовые рецепторы. Сродство к H1-рецепторам у левоцетиризина в 2 раза выше, чем у цетиризина. Левецетиризин оказывает влияние на гистаминозависимую стадию аллергических реакций, а также уменьшает миграцию эозинофилов, уменьшает проницаемость сосудов, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов (VCAM-1 и др.). Левецетиризин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозсудативным, противозудным действием, практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия. В терапевтических дозах практически не оказывает седативного эффекта.

Показания к применению: Лечение симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринита (включая персистирующий аллергический ринит) и аллергического конъюнктивита, таких как зуд, чихание, заложенность носа, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы; поллиноз (сенная лихорадка); крапивница, в том числе хроническая идиопатическая крапивница, отек Квинке; другие аллергические дерматозы, сопровождающиеся зудом и высыпаниями.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к левоцетиризину или производным пиперазина, а также другим компонентам препарата; терминальная стадия почечной недостаточности ($KK < 10$ мл/мин.); детский возраст до 2 лет; беременность.

Способ применения и дозы: Взрослые и дети старше 6 лет: суточная доза составляет 5 мг (= 20 капель или 1 таблетка). Дети от 2 до 6 лет: по 1,25 мг (= 5 капель) 2 раза в день; суточная доза – 2,5 мг (10 капель). Подробную информацию по препарату смотрите в инструкции по медицинскому применению.



UCB Pharma,
119049 Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2, эт. 5
(Бизнес-центр «Конкорд»)
Тел.: +7 (495) 644-33-22, факс: +7 (495) 644-33-29

Таблица. Оценка зуда у больных атопическим дерматитом на фоне применения левоцетиризина

Число пациентов (абсолютное значение и в %) на:			
Зуд кожи	0 день	7-й день	14-й день
0 баллов	0	12 (45,5%)	14 (63,6%)
1 балл	0	5 (22,7%)	8 (36,4%)
2 балла	14 (63,6%)	3 (13,7%)	0
3 балла	8 (36,4%)	2 (9,1%)	0



Рисунок 3. Динамика индекса SCORAD (баллы) на фоне лечения

ли чаще локализованный характер с преимущественным поражением локтевых, коленных сгибов, реже голеностопных и лучезапястных суставов. При этом высыпания носили эритематозный характер, сопровождались сухостью с мелкопластинчатым шелушением и незначительным усилением кожного рисунка. Индекс SCORAD был равен $44,2 \pm 3,4$.

Оценка эффективности левоцетиризина осуществлялась врачом на 0, 3, 7 и 14-й дни использования препарата.

Зуд оценивался отдельно по 4-балльной шкале:

- 0 баллов – нет зуда;
- 1 балл – слабый зуд;
- 2 балла – умеренный зуд;
- 3 балла – сильный (тяжелый) зуд.

Исследование эффективности лечения было открытым.

В результате проведенного исследования получены следующие результаты.

На фоне применения левоцетиризина в течении 14 дней в дозе 5 мг (1 таблетка) один раз в сутки отмечалась положительная динамика. Так, индекс SCORAD у детей с тяжелым течением атопического дерматита до лечения составлял $76,5 \pm 11,3$, а на 7-е сутки терапии $14 \pm 6,2$ баллов (среднее значение 18,3) ($p < 0,01$) (рисунок 3).

К 7-м суткам с момента начала лечения удалось достичь перехода дерматита из острой в подострую фазу, которая сопровождалась регрессией кожных высыпаний в виде значительного уменьшения кожных проявлений и зуда кожи, отсутствием свежих высыпаний, нормализацией сна.

При анализе динамики индекса SCORAD у детей со среднетяжелым течением атопического дерматита на фоне приема левоцетиризина получены следующие данные: индекс SCORAD до начала лечения составлял $44,2 \pm 3,4$ балла, на 3 сутки $20,4 \pm 2,6$ на 7-е сутки – полное отсутствие клинических проявлений основного заболевания.

У детей со среднетяжелым течением атопического дерматита на фоне применения левоцетиризина отмечалась более выраженная положительная динамика кожного процесса в виде исчезновения клини-

ческих проявлений болезни и зуда. Результаты оценки изменения зуда представлены в таблице.

До начала лечения практически у всех пациентов отмечен зуд кожных покровов, который был оценен у 14 (63,6%) детей в 2 балла, а у 8 (36,4%) – в 3 балла. Уже через 7 дней применения препарата число пациентов с сильным зудом уменьшилась до 2 (9,1%). К 14-му дню исследования лишь у 8 пациентов сохранялся слабый зуд, это были дети с тяжелым течением атопического дерматита.

Побочные реакции на применение препарата были минимальными: у 1 пациента наблюдалась сухость во рту в первый день приема, у 2 больных – легкая тошнота и метеоризм, однако это не послужило поводом для отмены препарата. Патологических изменений ЭКГ зарегистрировано не было. Применение левоцетиризина привело к исчезновению зуда у большинства обследованных пациентов.

Таким образом, включение левоцетиризина в комплексную терапию атопического дерматита оказывает положительное влияние на динамику клинических симптомов заболевания у наблюдаемых детей, а проведенное нами наблюдение показало, что он является эффективным антигистаминным препаратом и может быть рекомендован в комплексном лечении атопического дерматита, особенно тяжелых его форм.

Однако прогноз течения атопического дерматита, качество жизни больного и его семьи во многом зависят от полученных им достоверных знаний о причинах развития высыпаний на коже, зуда, а также от тщательного выполнения всех рекомендаций врача и профилактики данного заболевания.

Литература

1. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей // Медицина. 1999; с. 240.
2. Ревакина В.А. Современные аспекты этиологии патогенеза и лечения атопического дерматита у детей // Медицинский совет. 2008; № 1, 2.
3. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // РМЖ. 2001; № 21, т.9.
4. Ревакина В.А., Бакрадзе М.Д. Современные направления в терапии атопического дерматита у детей // Детский доктор. 2000; № 2, с. 37-42.
5. Смоленов И.В., Смирнов Н.А. Современные антигистаминные препараты // Новые лекарства и новости фармакотерапии. 1999; № 5.
6. Трусова О.Б., Коростовцев Д.С. Левоцетиризин (Ксизал). Характеристика препарата и опыт клинического применения // Аллергология. 2006; № 2.
7. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова. М.: МЕД пресс-информ. 2002; с. 500-527.
8. Larsen F.S., Hanifin J.M. Epidemiology of atopic dermatitis // Immunol Allergy Clinics NA. 2002; 22: 1-25.
9. Rothe M., Grant-Kels J. Diagnostic criteria for atopic dermatitis // Lancet. Vol. 348, Issue 9030; 769-770.
10. Pasquali M., Baiardini I., Rogkakou A. et al. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters // Clin Exp Allergy. 2006; Vol. 36: 1161-1167.
11. De Blic J., Wahn U., Billard E. et al. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6 week randomized seasonal allergic rhinitis trial // Pediatr Allergy Immunol. 2005; Vol. 16: 267-275.
12. Wesk A.L. Аллергология и иммунология. 2000; т. 1, № 3, с. 510.