

# ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

## В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Аллергический ринит как одно из наиболее распространенных неинфекционных респираторных воспалительных заболеваний представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Течение аллергического ринита, его влияние на патологию других органов и систем, вероятность развития осложнений и многие другие аспекты данной патологии во многом определяются своевременной диагностикой и адекватным лечением. В основе патогенеза аллергического ринита лежит аллергическая реакция немедленного типа. Гистамин представляет собой важнейший биогенный амин, физиологический регулятор деятельности различных клеток и систем и один из основных медиаторов аллергических реакций немедленного типа. В терапии аллергического ринита одно из ключевых мест занимают антигистаминные препараты. Одним из таких высокоэффективных современных антигистаминных препаратов является Левоцетиризин – блокатор H1-гистаминовых рецепторов II поколения. Левоцетиризин влияет на гистаминзависимую стадию аллергических реакций, снижает проницаемость сосудов и миграцию эозинофилов, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления, существенно влияет на формирование отека тканей и продукцию слизи, предупреждает развитие и значительно облегчает течение аллергической реакции, обладает противозексудативным, противозудным и противовоспалительным действием, а также выраженной способностью к устранению назальной обструкции у больных сезонным аллергическим ринитом. Новый препарат левоцетиризина Аллервэй®, биоэквивалентный оригинальному лекарственному средству, представляет определенный интерес для врачей различных специальностей.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, назальная обструкция, качество жизни, гистамин, патогенетическое лечение, антигистаминные препараты, левоцетиризин, Аллервэй®.

G.N. NIKIFOROVA, MD, Prof., V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., A.N. SLAVSKY, PhD in medicine, D.M. PSHONKINA

First Moscow state medical university to them I. M. Sechenov

### POSSIBILITIES OF USE OF THE MODERN ANTIHISTAMINE MEDICINES IN THERAPY OF PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Allergic rhinitis as one of the most common non-infectious respiratory inflammatory diseases is a global public health problem. The course of allergic rhinitis, its effect on the pathology of other organs and systems, the likelihood of complications and many other aspects of this pathology are largely determined by timely diagnosis and adequate treatment. At the heart of the pathogenesis of allergic rhinitis is the immediate allergic reaction. Histamine is the most important biogenic amine, the physiological regulator of the activity of various cells and systems and one of the main mediators of allergic reactions of immediate type. In the treatment of allergic rhinitis, one of the key places is occupied by antihistamines. One of such highly effective modern antihistamines is levocetirizine – a blocker of H1 histamine receptors of the second generation. Levocetirizine affects the histamine-dependent stage of allergic reactions, reduces vascular permeability and eosinophil migration, limits the release of inflammatory mediators, significantly influences the formation of edema of the tissues and the production of mucus, prevents development and greatly facilitates the course of the allergic reaction, has antieozinophilic, antipruritic and anti-inflammatory effects, and a pronounced ability to eliminate nasal obstruction in patients with seasonal allergic rhinitis. The drug levocetirizine Allerway®, bioequivalent to the original drug, is of definite interest to physicians of various specialties.

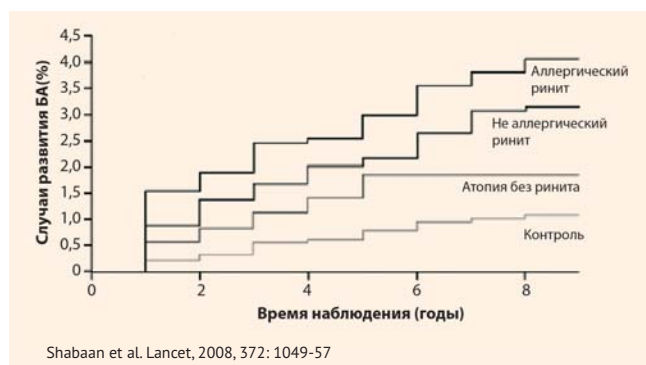
**Keywords:** allergic rhinitis, nasal obstruction, quality of life, histamine, Pathogenetic treatment, antihistamines, levocetirizine, Allerway®.

**А**ллергический ринит представляет собой глобальную проблему здравоохранения и является одним из наиболее распространенных неинфекционных респираторных заболеваний в человеческой популяции. Несмотря на то что аллергический ринит как нозологическая форма известен еще с древних времен, распространенность данной патологии значительно увеличилась только в последние 50–60 лет. В настоящее время, по самым консервативным оценкам, аллергическим ринитом страдают более полумиллиона человек в мире (10–25% всего населения), в некоторых странах симптомы наблюдаются почти у половины под-

ростков. Пациенты с жалобами, обусловленными аллергическим воспалением в полости носа, обращаются в медицинские учреждения к различным специалистам – врачам общей практики, оториноларингологам, аллергологам, терапевтам, педиатрам. Течение аллергического ринита, его влияние на патологию других органов и систем, вероятность развития осложнений и многие другие аспекты данной патологии во многом определяются своевременной диагностикой и адекватным лечением (рис. 1) [1–3].

Согласно определению ВОЗ, аллергический ринит (АР) – интермиттирующее или постоянное воспаление

**Рисунок 1.** Аллергический ринит – фактор риска бронхиальной астмы



слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, обусловленное действием аллергенов. Симптоматика аллергического ринита разнообразна. Как правило, различают основные, дополнительные и общие неспецифические симптомы. К основным симптомам относятся ринорея; чиханье; зуд, реже – чувство жжения в носу, которые могут сопровождаться «аллергическим салютом» (постоянное почесывание кончика носа с помощью ладони движением снизу вверх); заложенность носа, характерное дыхание ртом, сопение, храп, изменение голоса; снижение обоняния. Дополнительно у больных АР могут наблюдаться раздражение, отечность, гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа; носовые кровотечения вследствие форсированного сморкания; боль в горле, покашливание (проявления сопутствующего аллергического фарингита, ларингита); боль и треск в ушах, особенно при глотании; нарушение слуха (проявления аллергического тугоухости). Общими неспецифическими проявлениями АР являются слабость, недомогание, раздражительность; головная боль, повышенная утомляемость, нарушение концентрации

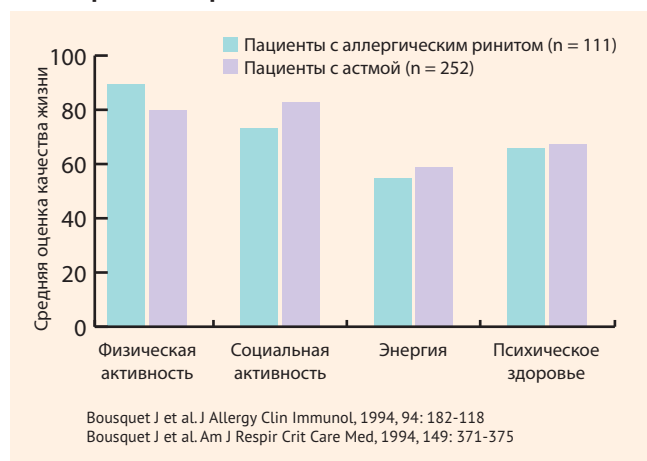
внимания; нарушение сна, подавленное настроение; редко – повышение температуры (рис. 2) [1–4]. Хотя проявления АР не несут угрозу для жизни, они, как правило, тягостны для больного, отрицательно влияют на работоспособность и качество жизни, а также могут сопровождаться физическими, умственными и эмоциональными осложнениями, особенно в детском и подростковом возрасте. Следует учитывать, что показатель качества жизни существенно снижается при любых заболеваниях полости носа или околоносовых пазух. По данным некоторых исследований, пациенты с аллергическим ринитом часто страдают от перемен в настроении, хронической усталости, депрессии, особенно выражены данные жалобы при среднетяжелой и тяжелой формах АР (рис. 3) [5–9].

Согласно классической классификации, в зависимости от этиотропного фактора патологического процесса различают круглогодичный (КАР) с наличием симптомов в любое время года, сезонный (САР), для которого характерна четкая взаимосвязь с календарем пыления растений, и профессиональный аллергический ринит. Причиной развития КАР чаще всего являются аллергены клещей домашней пыли, насекомых, млекопитающих, птиц и других животных, грибов, пищевых продуктов, лекарственных препаратов и некоторых домашних растений. Сезонный АР обусловлен контактом с пыльцой различных растений, включая деревья, злаки и сорные травы. Частота возникновения и продолжительность симптомов САР зависит от климатической зоны проживания конкретного больного. Профессиональный АР встречается у лиц, которые по роду профессиональной деятельности контактируют с веществами, способными вызывать сенсибилизацию организма и участвовать в развитии реакций гиперчувствительности. Наиболее часто профессиональный аллергический ринит встречается у медиков, работников пищевой, деревообрабатывающей, косметической, парфюмерной и химической промышленности [10–14].

**Рисунок 2.** Симптоматика аллергического ринита



**Рисунок 3. Сравнение качества жизни пациентов с аллергическим ринитом и астмой**



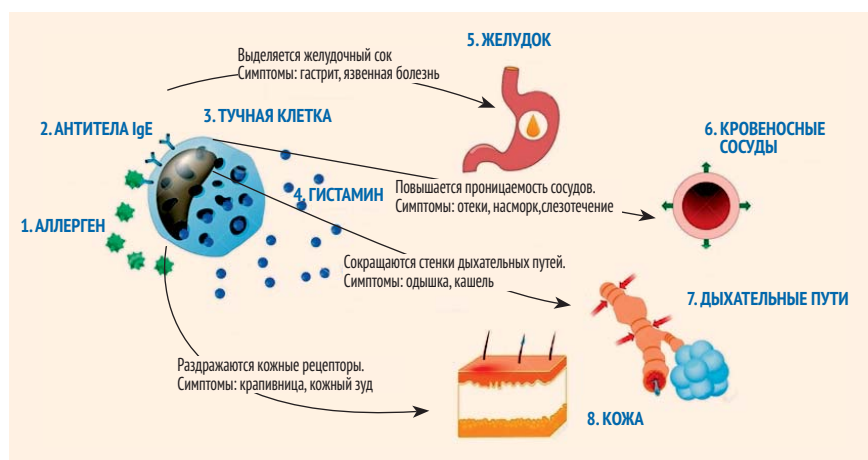
Длительность контакта пациентов с некоторыми пыльцевыми аллергенами, вариабельность контакта с бытовыми аллергенами в течение года и высокая частота встречаемости сочетанной сенсibilизации к пыльцевым и бытовым аллергенам обуславливают определенные трудности дифференциальной диагностики КАР и САР. Современная классификация аллергического ринита, основанная на продолжительности и тяжести симптомов, а также их влиянии на качество жизни, была предложена в 2001 г. и пересмотрена в 2008 и 2010 гг. рабочей группой по документу «ARIA» (Аллергический ринит и его влияние на астму) в сотрудничестве с ВОЗ. Согласно указанной новой классификации, по характеру течения различают интермиттирующий и персистирующий АР. Соответственно, симптомы беспокоят пациента менее 4 дней в неделю или менее 4 следующих друг за другом недель в течение года или заболевание продолжается более 4 дней в неделю и более 4 следующих друг за другом недель в году [12, 15].

В зависимости от степени выраженности симптомов различают аллергический ринит легкого, среднетяжелого и тяжелого течения. Легкая форма заболевания характеризуется отсутствием беспокоящих пациента симптомов, наличие как минимум одного из таких признаков свидетельствует о среднетяжелом течении заболевания [12, 16]. В настоящее время для АР все больше характерно развитие тяжелых и смешанных форм заболевания. На этом фоне нередко отмечается неэффективность проводимого лечения. Тяжелый АР, симптомы которого не поддаются полному контролю при применении адекватной современной фармакологической терапии, рассматривают как тяжелую хроническую болезнь верхних отделов дыхательных путей (severe chronic upper airway disease – SCUAD). Как

правило, у таких пациентов отмечаются значительные нарушения качества жизни, сна, работоспособности, памяти, эмоционально-когнитивных функций [17]. Для больных с тяжелым течением АР характерно частое развитие коморбидной патологии. Так, по данным ряда исследований, симптомы сопутствующей патологии у пациентов с АР отмечались в 1,5–4,5 раза чаще, у почти половины больных АР среднетяжелого и тяжелого течения выявлена плохо контролируемая бронхиальная астма. Симптомы АР – стрессовый фактор, провоцирующий и усугубляющий тревожные реакции и аффективные расстройства у конкретного пациента, в том числе имеет место и обратное влияние [18, 19]. Исходя из вышеизложенного, выбор адекватной терапии больных АР является актуальной задачей врачей многих специальностей.

Как известно, в основе патогенеза аллергического ринита лежит аллергическая реакция немедленного типа, когда в результате контакта организма с провоцирующим аллергеном происходит реакция гиперчувствительности – опосредованное высвобождение гистамина иммуноглобулином IgE, после чего IgE-антитела связываются с поверхностью мембран тучных клеток. Гистамин представляет собой важнейший биогенный амин, физиологический регулятор деятельности различных клеток и систем и один из основных медиаторов аллергических реакций немедленного типа. Данное вещество в организме представлено двумя фракциями – эндогенным гистамином, образующимся из гистидина, поступившего в желудочно-кишечный тракт с пищевыми продуктами, и экзогенным, поступившим в организм с продуктами животного происхождения. Основными депо гистамина являются тучные клетки и базофилы. Связывание выделенного гистамина осуществляется специфическими рецепторами клеток: H1, H2, H3, при этом ведущую роль в развитии аллергических реакций играют именно H1-гистаминовые рецепторы, активация которых приводит к сокращению гладкой мускулатуры, повышению проницаемости сосудов, усилению секреции слизи и раздражению нервных окончаний; гистаминовые рецепторы локализируются в самых различных типах тканей

**Рисунок 4. Влияние гистамина**



(рис. 4) [1, 4, 14]. Так как гистамин – обязательный медиатор аллергических проявлений, препаратами номер один в терапии АР являются антигистаминные препараты или H1-блокаторы, которые эффективно используются в лечении не только аллергического ринита, но и atopических дерматитов, аллергических конъюнктивитов, крапивницы и т. д. К современным антигистаминным препаратам предъявляется ряд требований – они должны селективно блокировать H1-рецепторы, обладать дополнительной противоаллергической активностью, не взаимодействовать с другими лекарственными веществами и продуктами питания и с цитохромом P450.

***В исследовании по сравнению действия левоцетиризина и дезлоратадина минимальные кожные и воспалительные проявления аллергии у пациентов наблюдались в течение 24 ч после приема левоцетиризина***

Важным для данной группы препаратов является отсутствие седативного эффекта и токсических реакций, возможность назначения препарата при наличии сопутствующих заболеваний, быстрота развития и длительное действие клинического эффекта (на протяжении 24 ч), что позволяет назначать препарат один раз в сутки, и низкая вероятность развития толерантности к препарату (тахифилаксия) [1, 4, 14].

В настоящее время антигистаминные средства представлены двумя поколениями препаратов с достаточно высоким противоаллергическим потенциалом. Наиболее современными лекарственными веществами является новый подкласс H1-гистаминовых блокаторов, разработанных в начале XXI в., – активные метаболиты известных антигистаминных средств: дезлоратадин, левоцетиризин и др. Следует отметить не только высокую селективность этих препаратов к гистаминовым H1-рецепторам и отсутствие антихолинергического действия, но и более высокую активность и ряд других преимуществ по сравнению со своими предшественниками. Одним из таких высокоэффективных современных препаратов является левоцетиризин – блокатор H1-гистаминовых рецепторов II поколения, по своему химическому строению представляет стабильный левовращающий энантиомер или активный изомер цетиризина, который относится к группе конкурентных антагонистов гистамина. После приема левоцетиризина (2,5 мг) блокируются назальная и кожная провокационные пробы с гистамином, а эффект декстроцетиризина не отличается от плацебо. Ингибирование формирования отека тканей и секреции слизи является результатом воздействия левоцетиризина на кожу и слизистые оболочки дыхательных путей соответственно. Эти свойства лежат в основе его эффективности при симптоматическом лечении сезонного и хронического аллергического ринита, провоцируемого контактом с домашними животными, пылью, холодом и другими аллергизирующими факторами, а также хронической идиопатической крапивницы. Доказано, что в организме человека левоцетиризин не подвергается инверсии, т. е. не

происходит образования декстроцетиризина, что говорит о стабильности вещества. Исходя из вышеизложенного, данные об исследованиях токсичности цетиризина можно переносить и на левоцетиризин [1, 4, 14, 20, 21].

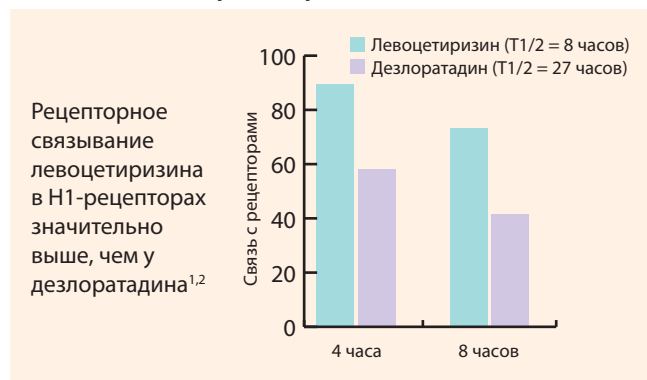
В России левоцетиризин разрешен к применению у взрослых и детей старше 6 лет, препарат противопоказан при повышенной чувствительности к какому-либо из его компонентов и производным пиперазина, при тяжелой форме хронической почечной недостаточности, а также у пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией и не рекомендуется женщинам в период беременности и грудного вскармливания. Благодаря влиянию на гистаминзависимую стадию аллергических реакций, снижению проницаемости сосудов и миграции эозинофилов, ограничению высвобождения медиаторов воспаления, данное лекарственное вещество существенно влияет на формирование отека тканей и продукцию слизи, предупреждает развитие и значительно облегчает течение аллергической реакции, обладает противоэкссудативным, мощным противозудным и противовоспалительным действием при назначении в клинически значимых концентрациях. Именно с этим свойством связывают его выраженную способность к устранению назальной обструкции у больных сезонным аллергическим ринитом, в отличие от других антигистаминных препаратов, неэффективных в данном отношении [21–24]. В исследовании F. Mahmoud и соавт. в 2008 г. было выявлено уменьшение количества эозинофилов и субпопуляций Т-клеток в периферической крови у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, получавших левоцетиризин, что подтверждает его иммунорегулирующее действие. Двойное слепое рандомизированное перекрестное сравнение эффективности однократной дозы левоцетиризина, эбастина, фексофенадина, лоратадина, мизоластина и плацебо в подавлении отека и эритемы, вызванных гистамином, в течение 24 ч у здоровых мужчин показало, что воздействие левоцетиризина отличалось наибольшей силой и постоянством. Только после приема левоцетиризина отмечалось полное блокирование уртикарной реакции на 95% и более. Блокирование уртикарной реакции не менее чем на 70% длилось в среднем 21,4 ч после однократного приема левоцетиризина [25].

***Высокая биодоступность, низкий метаболизм, а также доказанное отсутствие взаимодействия с другими лекарственными препаратами создают возможность для лечения Левоцетиризином аллергии у всех пациентов, в том числе пациентов, страдающих заболеваниями печени***

Известно, что показателем клинической и потенциальной эффективности препарата и продолжительности антигистаминного блока является его способность уменьшать или блокировать такие проявления аллергии, как локализованный отек вследствие экставазации жидкости и



**Рисунок 5. Левоцетиризин имеет высокое сродство с гистаминовыми рецепторами**



нейрососудистой рефлекторной реакции. Левоцетиризин обладает высокой аффинностью к H1-рецепторам и низким объемом распределения, чем дезлоратадин (рис. 5), соответственно, степень подавления аллергических реакций при приеме дезлоратадина хуже, чем у двух других препаратов.

Поскольку левоцетиризин обладает большей чувствительностью к рецепторам, чем дезлоратадин, уменьшение проявления кожных симптомов, по данным исследований, через 4 ч после приема составляло 34 и 100% соответственно. Кроме того, степень уменьшения кожных симптомов через 24 ч после приема составила 60%, в то время как после приема дезлоратадина – 32%, а фексофенадина – 15%. В исследовании по сравнению действия левоцетиризина и дезлоратадина минимальные кожные и воспалительные проявления аллергии у пациентов

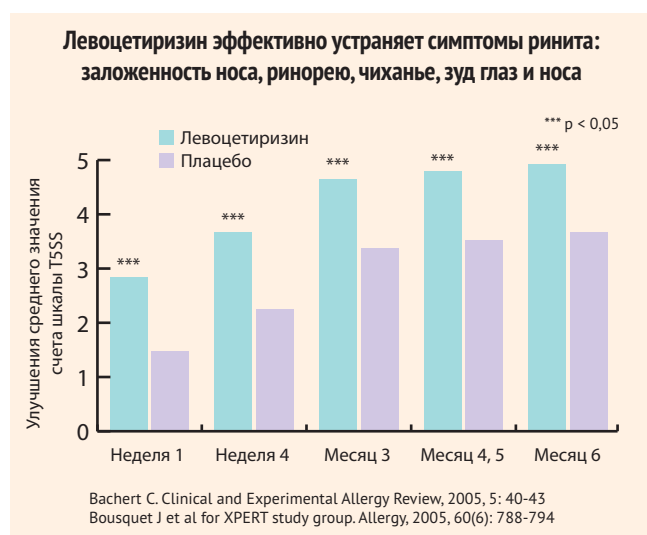
наблюдались в течение 24 ч после приема левоцетиризина. Оба препарата проявляли выраженное антиаллергическое действие по сравнению с плацебо ( $p = 0,001$ ). Значительное уменьшение проявлений аллергических реакций по сравнению с плацебо ( $p = 0,001$ ) наблюдалось через 1,5 ч после приема левоцетиризина, а эффект дезлоратадина проявлялся лишь через 4 ч после приема. Максимальное уменьшение воспалительных проявлений наблюдалось через 24 ч после приема дезлоратадина (6%) и плацебо (33%) и через 7 ч после приема левоцетиризина (87%) (рис. 6) [26–29].

Эффективность и безопасность левоцетиризина была продемонстрирована в ходе нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом, круглогодичным аллергическим ринитом или персистирующим аллергическим ринитом. В некоторых исследованиях было показано, что левоцетиризин значительно уменьшал симптомы аллергического ринита, включая заложенность носа. В 6-месячном исследовании с участием 551 взрослого пациента (включая 276 пациентов, получавших терапию левоцетиризином) с персистирующим аллергическим ринитом, сенсibilизированных к домашней пыли и цветочной пыльце, было показано, что левоцетиризин 5 мг клинически и статистически более эффективен, чем плацебо, в отношении уменьшения общего числа баллов по симптомам аллергического ринита в ходе всего периода исследования и не вызвал тахифилаксию. В ходе всего периода исследования левоцетиризин значительно улучшил качество жизни всех пациентов. Безопасность и эффективность применения левоцетиризина в форме таблеток у детей была изучена в ходе двух плацебо-контролируемых клинических

исследований, включающих пациентов в возрасте от 6 до 12 лет, страдающих сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом. В обоих исследованиях левоцетиризин значительно уменьшил проявление симптомов и улучшил качество жизни. Ранее в двойном слепом рандомизированном исследовании в 2000 г. было установлено положительное влияние ежедневного приема левоцетиризина в дозе 5 мг/сут в течение 8 недель по сравнению с плацебо у пациентов с аллергическим ринитом и сопутствующей бронхиальной астмой, а также его благоприятное влияние на параметры качества жизни пациентов [22, 30–33]. Исследование XPERT®, проведенное с оригинальным препаратом левоцетиризина (Ксизал®), подтвердило эффективность левоцетиризина у больных персистирующим аллергическим ринитом. Исследование проведено в соответствии с рекомендациями ARIA. Это

**Рисунок 6. Выраженность и продолжительность терапевтического эффекта левоцетиризина**



**Рисунок 7. Влияние левоцетиризина на симптомы ринита**

длительное (6-месячное) исследование, проведенное у больных персистирующим аллергическим ринитом, получающих H1-антигистаминные препараты. Оно также включало оценку качества жизни пациентов и фармакоэкономический анализ. XPERT® – международное многоцентровое исследование, включившее более 500 больных из стран Европы (рис. 7, 8) [34, 35].

Эффективность левоцетиризина подтверждается также значительным снижением на фоне его применения необходимости регулярного использования противоастматических препаратов на основе кромоглициевой кислоты и сальбутамола [36].

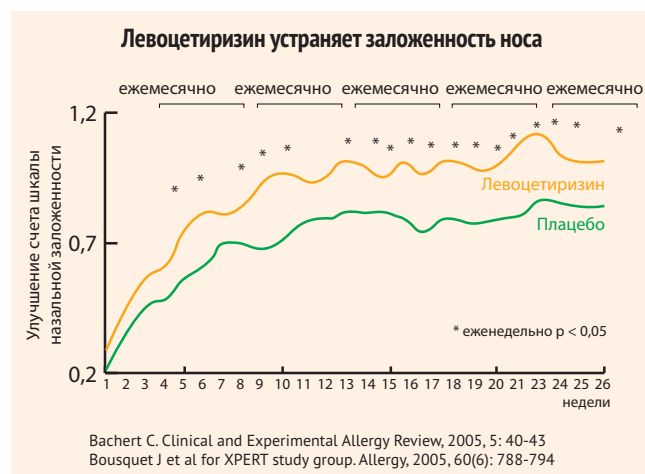
Левоцетиризин широко используется для симптоматического лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита, хронической идиопатической крапивницы. Высокая биодоступность, низкий метаболизм, а также доказанное отсутствие взаимодействия с другими лекарственными препаратами создают возможность для лечения Левоцетиризином аллергии у всех пациентов, в том числе пациентов, страдающих заболеваниями печени. Доказана эффективность одной дозы препарата (5 мг левоцетиризина) в течение более 24 ч [21, 37]. Левоцетиризин не проникает через гематоэнцефалический барьер, соответственно, при применении в терапевтических дозах он практически не оказывает седативного эффекта по сравнению не только с предшественниками, но и с представителями новой генерации антигистаминных препаратов – фексофенадином и дезлоратадином. В ходе сравнительных клинических исследований при применении левоцетиризина в рекомендуемых дозах не было выявлено неблагоприятного воздействия на бдительность, время реакции или способность к управлению транспортными средствами. Тем не менее у некоторых пациентов могут проявиться нежелательные реакции, вызванные индивидуальным ответом на терапию левоцетиризином [21].

Принимая во внимание вышеуказанное, определенный интерес для врачей представляет препарат Аллервэй®

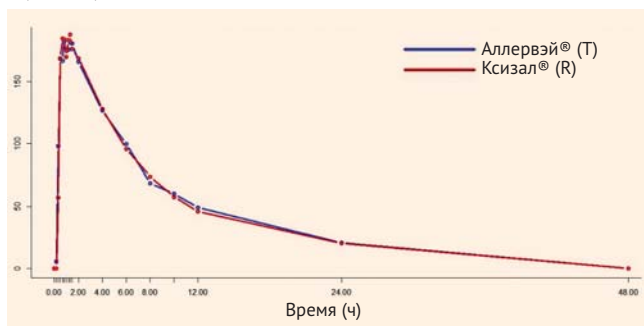
(производитель Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия), действующее вещество левоцетиризина дигидрохлорид. Проведенные экспериментальные исследования сравнительной острой токсичности препарата левоцетиризин (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия) в сравнении с препаратом Ксизал® (левоцетиризин) производства «ЮСБ Фаршим С.А.» (Швейцария) на аутбредных крысах обоих полов показали, что препараты в условиях однократного внутрижелудочного введения в дозах 310 мг/кг, 550 мг/кг, 990 мг/кг оказали минимально выраженное токсическое действие на организм лабораторных животных. В 2015 г. было проведено открытое сбалансированное рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата Левоцетиризин (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия) и Ксизал® (левоцетиризин) производства «ЮСБ Фаршим С.А.» (Швейцария) с однократным приемом в лекарственной форме «таблетки 5 мг» на здоровых взрослых добровольцах. На основании полученных данных каких-либо различий в профиле безопасности исследуемых препаратов не было выявлено, и на 90% доверительные интервалы для отношений логарифмически преобразованных параметров  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  и  $C_{max}/AUC_{0-t}$  Левоцетиризина/Ксизала не выходят за пределы 80,00–125,00% (рис. 1, 2). Отметим, что сравниваемые препараты являются биоэквивалентными (рис. 9, 10) [38].

Аллервэй® показан в лечении симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринитов, аллергического конъюнктивита, поллиноза, крапивницы и других аллергических дерматозов, сопровождающихся зудом и высыпаниями [39].

У больных сезонным АР продолжительность приема Аллервэя зависит от длительности симптоматики; лечение может быть прекращено при исчезновении симптомов и возобновлено при их появлении. У больных круглогодичным АР применение Аллервэя может продолжаться в течение всего периода воздействия аллергенов. Аллервэй® разрешен к непрерывному применению до 18 месяцев [39].

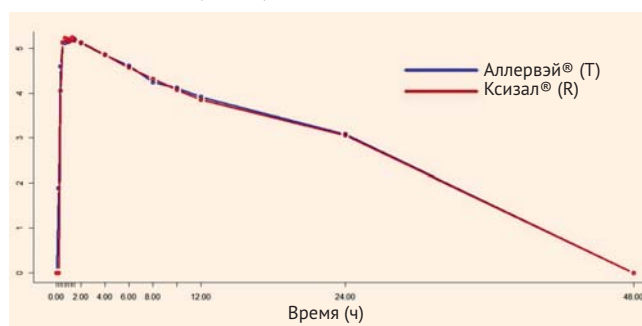
**Рисунок 8. Влияние левоцетиризина на заложенность носа**

**Рисунок 9. Медиана концентраций левоцетиризина (нг/мл)**



Проблема выбора и назначения антигистаминных препаратов продолжает оставаться актуальной ввиду ряда нерешенных вопросов: использования данных лекарственных средств в высоких дозах, возможности назначения их при беременности и лактации и некоторых других.

**Рисунок 10. Медиана логарифмированных концентраций левоцетиризина (нг/мл)**



Появление в арсенале врачей эффективного и безопасного препарата Аллервэй®, соответствующего всем стандартам GMP, его экономическая доступность, хороший комплаенс способствуют улучшению результатов лечения пациентов с аллергическими заболеваниями, в том числе различными формами аллергических ринитов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Крюков А.И., Туровский А.Б., Бондарева Г.П., Семкина О.В. Принципы лечения аллергического ринита. *Медицинский совет*, 2013, 7: 42-47.
- Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy*, 2007, 62(suppl85): 9-16.
- Canonica GW, Bousquet J, Mullol J et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*, 2007, 62(suppl 85): 17-25.
- Аллергология и иммунология. Национальное руководство. АСМОК. РААКИ. Гэтар-Медиа. 2009: 245-250.
- Schoenwetter WF, Dupclay L, Appajosyula S et al. Economic impact and quality of life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20: 305-317.
- Meltzer EO, Nathan R, Derebery J et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc*, 2009, 30: 244-254.
- Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2007, 28: 3-9.
- Blaiss MS. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. *Allergy Asthma Proc*, 2007, 29: 1-6.
- Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ et al. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124: S43-S70.
- Никифорова Г.Н., Волкова К.Б., Свистушкин В.М. Место и значение современных антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита. *РМЖ*, 2015, 23: 1395-1398.
- Дробик О.С. Аллергический ринит: современные подходы к диагностике и терапии. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 29: 54-59.
- Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008, Apr, 63(Suppl 86): 8-160.
- Jenerowicz D, Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, Polańska A, Osmola-Mańkowska A, Olek-Hrab K. Environmental factors and allergic diseases. *Ann. Agric Environ Med*, 2012, 19(3): 475-81.
- Пухлик С.М., Дедикова И.В. Терапевтические возможности антигистаминных препаратов при фармакологической коррекции симптомов аллергического ринита. *Оториноларингология. Восточная Европа*, 2014, 4(17): 85-90.
- Brozek JL, Bousquet J et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol*, 2010 Sep, 126(3): 466-76.
- Mullol J, Valero A, Alobid I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, Khaltaev N, Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2008, 18(5): 327-34.
- Тришук Н.М., Книженко И.Б., Жаботинская Н.В., Кубата С.Г. Современные подходы к решению проблемы аллергического ринита. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Матеріали XXX Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. 23 травня 2013 року. м. Харків. 302-310.
- Derebery J, Meltzer E, Nathan RA et al. Rhinitis symptoms and comorbidities in the United States: burden of rhinitis in America survey. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2008, 139(2): 198-205.
- Вельтищев Д.Ю., Ковалевская О.Б., Серавина О.Ф. Стресс и модус предрасположения в патогенезе расстройств депрессивного спектра. *Психические расстройства в общей медицине*, 2008, 2: 34-37.
- Трусова О.В., Коростовцев Д.С. Левоцетиризин (Ксизал). Характеристика препарата и опыт клинического применения. *Аллергология*, 2006, 2: 25-31.
- Щербак И.Б. Акценты антигистаминной терапии: левоцетиризин. *Врачу-практику*, 2012, 3(89), V/VI.
- Ciprandi G, Cirillo IG, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal symptoms and airflow in patients with persistent allergic rhinitis: a pilot study. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, 37(1): 25-29.
- Day JH, Ellis AK, Rafeiro E. Levocetirizine: a new selective H1 receptor antagonist for use in allergic disorders. *Drugs Today (Barc)*, 2004, 40(5): 415-421.
- Nettis E, Calogiuri GF, Di Leo E et al. Once daily levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *J. Asthma Allergy*, 2008, 2: 17-23.
- Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.И., Перфилова И.А. Левоцетиризин: современные аспекты применения при аллергических заболеваниях с точки зрения доказательной медицины. *Клиническая фармакология*, 2010, 5: 56-61.
- Frossard N, Strolin-Benedetti M, Purohit A, Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2008, 65(2): 172-179.
- Gillman S, Gillard M, Benedetti MS. The Concept of Receptor Occupancy to predict clinical Efficacy: a Comparison of second Generation H1-antihistamines. *Allergy Asthma Proc*, 2009, 30: 366-376.
- Gillard M et al. Histamine H1-receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines. *Inflamm Res*, 2005, 54: 367-369.
- Benedetti MS et al. Evaluation of the receptor occupancy by desloratadine and levocetirizine in allergic subjects. *World Allergy Org. J.*, 2007, Abs 514: S163-S164.
- Lipworth BJ, White PS. Allergic inflammation in the unified airway: start with the nose. *Thorax*, 2000, 55(10): 878-881.
- Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin. Exp. Allergy*, 2004, 34(6): 958-964.
- 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, 16(3): 267-275.
- Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study Group H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol*, 2007, 99(3): 261-266.
- Bachert C. *Clinical and Experimental Allergy Review*, 2005, 5: 40-43.
- Bousquet J et al. for XPERT study group. *Allergy*, 2005, 60(6): 788-794.
- 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, 36(9): 1161-1167.
- Таха Т.В. Применение левоцетиризина в лечении зудящих дерматозов. *РМЖ*, 2009, 6: 402.
- Отчет о результатах клинического исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата Левоцетиризин («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) и Ксизал® (левоцетиризин) производства «ЮСБ Фаршим С.А.» (Швейцария). 2015.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Аллервэй®.