

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В.И. Аверина, дерматовенеролог Клиническая больница «Феофания», Клиника семейной медицины «Здравица», член Научного Комитета АМВС (Монако), АМЕС (Париж)

Актуальность аллергодерматозов

Аллергодерматозы – гетерогенная группа заболеваний кожи, в развитии которых ведущее значение имеет аллергическая реакция немедленного или замедленного типа. В эту группу включают аллергические дерматиты, токсикодермии, экзему, атопический дерматит (АД), крапивницу. Распространенность аллергических заболеваний в мире составляет около 20%. Аллергические заболевания кожи в структуре дерматозов занимают одно из ведущих мест – более 40% [1].

Дерматозы сегодня являются актуальной медико-социальной проблемой не только в Украине, но и во всем мире. В 2005 г. в Украине зарегистрировано 4 866,3 на 100 тыс. населения случаев заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки, в том числе инфекций кожи и подкожно-жировой клетчатки – 1 499,2; контактного дерматита – 749,4; АД – 174,4; псориаза – 186,5. Заболеваемость населения дерматофитозами в 2005 г. в Украине составила 34,2 на 100 тыс. населения, микозами стоп – 101,7; чесоткой – 68,9. Заболеваемость кожными болезнями всегда была наиболее высокой, что связано со значительным загрязнением воздуха, воды, почвы, пищевых продуктов. За последние 5 лет заболеваемость аллергодерматозами увеличилась на 14%. Установлено, что в областях с наибольшим выбросом в атмосферу загрязняющих веществ наблюдалась наибольшая заболеваемость аллергодерматозами.

Более 10 лет назад был принят термин «атопический дерматит» взамен большой группы заболеваний, проявляющихся аллергическими кожными высыпаниями. Это не просто новая формулировка диагноза и трансформация медицинской лексики. Главной целью изменения терминологии является объединение и координация усилий врачей различных специальностей, курирующих пациентов с АД. Это заболевание ассоциируется с другими органами поражениями и трансформируется в зависимости от возраста пациента. Именно поэтому в его судьбе, помимо дерматолога, последовательно или одновременно принимают участие педиатры, аллергологи, гастроэнтерологи, отоларингологи, пульмонологи.

АД – одно из наиболее распространенных заболеваний, встречающихся во всех странах у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. По данным многочисленных авторов, заболеваемость варьирует от 6 до 20%; чаще болеют женщины (65%), мужчины – реже (35%). Заболеваемость АД среди жителей мегаполисов выше, чем у жителей сельской местности.

Манифестация симптомов АД у детей отмечается в возрасте до 6 мес в 60% случаев, до 1 года – 75%, до 7 лет – 80-90%. В течение последних десятилетий наблюдается существенный рост заболеваемости АД, усложняется его течение, отягощается исход. АД часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями – бронхиальной астмой (БА) в 34%, аллергическим ринитом (АР) – 25%, поллинозом – 8% [13].

Согласно современным представлениям, существует четыре иммунологических типа (варианта) АД:

- 1 – увеличение числа CD8+-лимфоцитов при нормальном уровне IgE;
- 2 – высокое или среднее содержание IgE на фоне нормального количества CD4+- и CD8+-лимфоцитов;
- 3 – вариабельность концентраций IgE и высокое содержание CD4+-лимфоцитов;
- 4 – значительные вариации уровня IgE при снижении количества CD4+- и CD8+-лимфоцитов.

Иммунологические варианты коррелируют с клиническими особенностями АД.

Для оценки тяжести течения АД, эффективности лечения, а также при необходимости экспертизы инвалидности важно определение клинической формы АД, площади поражения, интенсивности зуда, степени нарушения сна. В этом плане заслуживает внимания, изучения и внедрения система балльной оценки степени тяжести АД — SCORAD (scoring of atopic dermatitis — шкала атопического дерматита) [3].

$SCORAD = A/5 + 7 * B/2 + C$,

где А – площадь пораженной кожи (в %); В – сумма баллов объективных признаков (эритема, отек, мокнутие, эксфолиация, лихенификация, сухость); С – сумма баллов субъективных признаков (зуд, потеря сна).

В зависимости от значения индекса SCORAD различают следующие степени тяжести АД:

легкая – до 20 баллов (обострение 1-2 раза в год, длительная ремиссия, хороший ответ на терапию).

среднетяжелая – 20-40 баллов (обострение 3-4 раза в год, ремиссия не дольше 4 мес, невыраженный ответ на терапию).

тяжелая – более 40 баллов (длительные обострения, ремиссия не дольше 2 мес, терапия малоэффективна).

Среди алергодерматозов также распространенной является экзема, которая, по данным литературы [2, 11], встречается в 10-40% всех случаев острых и хронических поражений кожных покровов. В структуре госпитализированных на долю больных экземой приходится более 30%, временная нетрудоспособность больных экземой составляет свыше 30% от всех трудопотерь при дерматозах.

Токсикодермия, или токсико-аллергический дерматит, – острое воспаление кожных покровов, а иногда и слизистых оболочек, развивающееся под действием алергизирующего, токсического или токсико-аллергического фактора, который попадает в организм через дыхательные пути, пищеварительный тракт, при внутривенном, подкожном, внутримышечном введении. Таким образом, этиологический фактор действует не непосредственно на кожу, как при дерматитах, а проникает в нее гематогенным путем. В последнее время проблема токсикодермии обострилась, что связано с расширяющимся внедрением бытовой химии, ухудшением экологической обстановки, появлением новых лекарственных препаратов.

Полиэтиологическая группа заболеваний аллергического и неаллергического генеза, основным клиническим признаком которых являются волдырные, или уртикарные, зудящие высыпания, называется крапивницей. Волдыри при этом имеют размеры от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, четко отграничены, возвышаются над уровнем кожи и сопровождаются образованием эритемы.

Крапивнице часто сопутствует ангионевротический отек (АНО) – асимметричный плотный отек более глубоких слоев дермы на различных участках тела. Чаще АНО локализуется в области лица, головы, шеи и половых органов и может сопровождаться развитием асфиксии, «острого живота» и пр. При этом у 10% больных АНО может возникать вне зависимости от крапивницы. Типичной является обратимость элементов кожных высыпаний, которые проходят спонтанно или под влиянием терапии.

В основе развития различных видов крапивницы лежат высвобождение медиаторов аллергических реакций тучными клетками, нарушение проницаемости микроциркуляторного русла с последующим местным отеком. Однако необходимо подчеркнуть, что патогенез крапивницы до сих пор во многом остается невыясненным.

Так, независимо от происхождения, для крапивницы характерны повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и острое развитие отека в области периваскулярных тканей. При поражении подкожного и подслизистого слоя дермы развивается АНО (Квинке). Возможно раздражение слизистых оболочек полости рта, носа, бронхов, конъюнктивы, желудочно-кишечного тракта с развитием отека языка, глотки, гортани, возникновением кашля, бронхоспазма, ринита, конъюнктивита, тошноты, рвоты, боли в животе, диареи и др. [7, 8].

Иммунные механизмы в той или иной мере участвуют в патогенезе большинства дерматозов (аллергический и атопический дерматит, экзема, крапивница, красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, буллезные дерматозы, васкулиты, псориаз и др.). Однако понятие «аллергодерматозы» объединяет только те из них, при которых механизм аллергического ответа является ведущим.

Исследования

Современные исследования доказывают: атопические заболевания имеют довольно много общих генетических и патофизиологических механизмов развития.

Системные признаки АД, например, характерны и для атопической БА [4]. К системным признакам АД относятся: повышение уровня сывороточного IgE; эозинофилия; повышение уровня спонтанного высвобождения гистамина из базофилов; снижение количества CD8-супрессоров/цитотоксических клеток и их функции; повышение экспрессии CD23-моноклеарных клеток; хроническая активация макрофагов с повышением секреции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), простагландина E2 (PGE2), интерлейкина-10 (IL-10); экспансия Th2-клеток, секретирующих IL-4 и IL-5; снижение количества Th1-клеток, секретирующих интерферон-γ (INF-γ); повышение сывороточного уровня рецепторов IL-2; повышение сывороточных уровней эозинофильного катионного протеина, эозинофил-дериватного нейротоксина, большого базисного эозинофильного протеина. Нарушения в циклической нуклеотидной системе, изменения функций иммунных клеток в ответ на воздействие аллергенов и триггеров также наблюдаются как у больных БА, так и у пациентов с АД. Генетические исследования убедительно продемонстрировали, что между АД и БА существует связь на уровне хромосом.

Экспериментальные данные свидетельствуют о связи респираторной системы и кожи. Так, кожная сенсibilизация протеином антигеном приводила у мышей к развитию признаков локального аллергического дерматита, сопровождающегося повышением уровня IgE и эозинофилов в крови, то есть экспозиция антигенов через кожу при АД может усугублять риск возникновения атопической БА [4].

триада» – три взаимосвязанных между собой заболевания, и в силу их патофизиологических механизмов развития в подходах к их терапии должны проследиваться определенные параллели. У части больных, страдающих АД, также наблюдается упорное, тяжелое течение заболевания, рефрактерное к традиционной терапии наружными кортикостероидами (КС). Однако прежде чем у таких больных повышать дозу КС или переходить на препарат более сильного класса, следует после уточнения диагноза и комплаенса больного использовать весь арсенал альтернативных средств [4].

До недавнего времени большие надежды возлагались на вид иммуномодулирующей терапии, основанный на применении рекомбинантных интерферонов [19, 24]. Действительно, исследования терапевтической эффективности рекомбинантного INF- γ и INF- α при среднетяжелой и тяжелой формах АД подтверждают клиническое улучшение состояния больных, а также снижение уровня эозинофилов в крови и биоптате атопической кожи [20]. Однако высокая стоимость, а также эффективность лишь у отдельной подгруппы больных с АД резко ограничили использование этих иммуномодуляторов в лечебной практике. В ряде случаев эффективно применение антигистаминных препаратов (АГП), оказывающих также мембраностабилизирующее действие на тучные клетки (кетотифен), в течение 2-3 мес, обладающих антигистаминным и антисеротониновым (ципрогептадин, гидроксизин), транквилизирующим и седативным эффектами, антидепрессантов (пароксетин, флуоксетин, алпразолам, диазепам).

В литературе также появились данные об эффективности применения в длительном лечении больных хронической крапивницей антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) и ингибиторов 5-липоксигеназы (5-ЛО; zileuton) [7-9]. Отмечено, что у многих больных АД в крови повышен уровень циркулирующих эозинофилов и базофилов, а соответственно, и цистеиновых лейкотриенов [5]. Лейкотриены образуются при взаимодействии фермента 5-ЛО и 5-липоксигеназа-активирующего белка (ПЛАБ). В результате этого взаимодействия арахидоновая кислота (высвобождающаяся в ответ на различные стимулы) превращается в 5-гидропероксиэйкозатетраеновую кислоту (5-ГПЭТЕ), затем – в лейкотриен A₄ (LTA₄), отличающийся крайней нестабильностью.

В дальнейшем под действием LTA₄-гидролазы нейтрофилов, моноцитов периферической крови и альвеолярных макрофагов он превращается в LTB₄ или происходит его конъюгация с образованием LTC₄. Дальнейшее превращение LTC₄ в LTD₄, а затем LTD₄ – в LTE₄ катализируется широко распространенными в тканях и циркулирующими в крови ферментами – соответственно, γ -глутамилтранспептидазой и дипептидазой.

LTC₄, LTD₄ и LTE₄ называют цистеиновыми лейкотриенами, так как в их состав входит цистеин. In vitro и in vivo подтверждено участие лейкотриенов в патогенезе АД. Обнаружена способность эпидермиса кожи к синтезу лейкотриенов и трансформации производного нейтрофилов LTA₄ в LTB₄ и LTC₄ [14]. Кроме того, изначально более высокий уровень LTC₄, определяемый в биоптате атопической кожи, достоверно повышается после проведения провокационных тестов с различными аллергенами [39, 42]. Давно известно, что цистеиновые лейкотриены расширяют сосуды кожи и повышают их проницаемость [5]. Таким образом, логично было бы ожидать определенной терапевтической эффективности от антилейкотриеновых препаратов также и у больных с АД. Существуют два различных типа лейкотриен-модулирующих препаратов: ингибитор 5-ЛО zileuton и антагонисты

лейкотриеновых рецепторов монтелукаст и зафирлукаст. Ингибитор 5-ЛО действует на раннюю стадию синтеза всех лейкотриенов, включая LTB₄. Теоретически снижение активности LTB₄ может быть в лечении атопических заболеваний более важным, чем ингибирование цистеиновых рецепторов [6].

Из опубликованных четырех рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 75 пациентов, в трех документированно подтверждено достоверное улучшение клинических симптомов АД [15-17]:

в отношении ингибитора рецепторов лейкотриенов – зафирлукаста – такие данные менее убедительны: из 13 больных с АД, принимавших зафирлукаст, лишь 3 человека сообщили о снижении степени тяжести АД;

в отношении монтелукаста подтверждена способность предотвращать развитие обострения АД, что свидетельствует о стероидосберегающем эффекте препарата. Терапия монтелукастом способствовала достоверному снижению уровня эозинофильного катионного протеина в крови у 16 взрослых, страдающих АД [18].

АГП II поколения – селективные антагонисты H₁-рецепторов (к которым относится и цетиризин) влияют на общие симптомы аллергодерматозов. Многочисленные исследования показали, что АГП II поколения могут влиять на выделение медиаторов (лейкотриенов и гистамина), выраженность воспалительной клеточной инфильтрации как в ранней, так и в поздней фазе аллергической реакции [22].

Из препаратов II поколения астемизол, терфенадин, лоратадин, дезлоратадин и в меньшей степени – акривастин трансформируются в активные метаболиты с помощью системы цитохрома P450 в печени. Цетиризин отличается от них тем, что не метаболизируется в печени и в неизменном виде выводится из организма. Цетиризин следует считать одним из наиболее активных АГП в связи с его особой фармакокинетикой и фармакодинамикой. Как считается, он действует и на позднюю фазу аллергических реакций; цетиризин сильнее, чем лоратадин и терфенадин, угнетает гистамининдуцированные аллергические реакции на коже [23].

Практически все белки нашего организма состоят из левовращающих аминокислот, следовательно, рецепторы и вся система метаболизма приспособлены к приему левовращающих молекул. Вот почему многие синтезированные лекарственные средства, состоящие из правых (D) изомеров, неэффективны или вместо пользы приносят вред организму больного. Во многих препаратах содержатся обе формы хиральных изомеров, а функцию выполняет только один [22, 23]. Фармакологическим препаратом левовращающего изомера цетиризина (одного из самых активных АГП) является левоцетиризин. В дозировке 5 мг действие левоцетиризина равноэффективно таковому 10 мг традиционного цетиризина, при этом левоцетиризин обладает более высоким профилем безопасности [25].

В качестве важного критерия фармакодинамической оценки в последнее время предлагается показатель «оккупации» рецепторов (выраженный в процентах), учитывающий все фармакокинетические параметры, которые влияют на действие препарата в органах-мишенях [9]. Чем выше показатель «оккупации» рецепторов, тем более мощным и длительным клиническим действием обладает АГП. Показатели «оккупации» рецепторов и клинической эффективности (на основе теста на купирование волдыря и эритемы), полученные для препаратов последнего поколения (дезлоратадина, фексофенадина и левоцетиризина), представлены в таблице (Del Cuvillo A. et al., 2006).

Влияние процента «оккупации» рецепторов на клиническую эффективность блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов

Параметры	Дезлоратадин	Фексофенадин	Левосетиризин
«Оккупация» рецепторов через 4 ч, %	71	90	90
Подавление волдыря через 4 ч, %	34	100	100
Подавление эритемы через 4 ч, %	19	83	89
«Оккупация» рецепторов через 24 ч, %	32	15	57
Подавление эритемы через 24 ч, %	41	35	74

Эффективность комбинированной терапии аллергодерматозов вверх

При исследовании влияния на воспалительную реакцию, индуцированную гистамином, 5 мг левосетиризина и 120 мг фексофенадина левосетиризин 5 мг оказывал достоверно более выраженное ингибирующее действие на пузырь, гиперемию и зуд ($p < 0,005$). У левосетиризина было отмечено более быстрое начало действия (30 мин по сравнению с 2 ч), короткий срок до достижения максимального эффекта (3-4 ч против 6 ч) и длительное действие (по крайней мере 24 ч по сравнению с ~12 ч) по сравнению с фексофенадином [25].

Критериями оценки в исследовании влияния монтелукаста был индекс SCORAD, который оценивали в начале, через 3 и 6 нед. Результаты показали, что выраженность заболевания в группе, принимавшей монтелукаст, снизилась более чем на 20% по сравнению с группой, которая принимала плацебо; и было четко продемонстрировано, что монтелукаст можно считать эффективным и безопасным в лечении больных тяжелыми формами АД [27]. Также в проведенных исследованиях было установлено, что монтелукаст является эффективным и безопасным в лечении больных хронической крапивницей, и поэтому может быть рекомендован для комплексной терапии данной нозологии [28].

Основываясь на выводах Кокрановского метаанализа [31], можно сделать вывод:

- левосетиризин в дозе 5 мг при средней продолжительности терапии является эффективным препаратом для полного подавления симптомов спонтанной крапивницы;
- левосетиризин в дозе 20 мг был эффективен для полного подавления симптомов при использовании даже короткими курсами (до 2 нед);

- использование дозы левоцетиризина 20 мг не сопровождалось увеличением частоты и интенсивности нежелательных и побочных реакций.

В ходе исследования эффективности однократного приема дозы 5 мг и 10 мг дезлоратадина и левоцетиризина с помощью их влияния на воспалительную реакцию, индуцированную гистамином, было обнаружено, что левоцетиризин в дозе 5 и 10 мг имел большую активность, чем дезлоратадин в соответствующей дозе [29].

Комбинация блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов и антилейкотриеновых препаратов, по данным многих исследований, оказывает дополнительный эффект на течение аллергического воспаления [25, 26]. Как мы уже отметили, в патогенезе аллергических заболеваний также важную роль играют цистеиновые лейкотриены, высвобождающиеся из эозинофилов и тучных клеток. Модификаторы лейкотриенов, к которым относится монтелукаст, блокируют взаимодействие цистеинил-лейкотриенов с их рецепторами, тем самым прекращая патологическую цепь событий. Применение антилейкотриеновых препаратов патогенетически обусловлено и при АД, и при крапивнице.

Одним из примеров эффективной фиксированной комбинации современных блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов и модификатора лейкотриенов в одной таблетке является комбинация левоцетиризина и монтелукаста. На фармацевтическом рынке Украины эта комбинация представлена препаратом Аллергинол Плюс. Одна таблетка препарата содержит монтелукаста натрия 10,5 мг, что эквивалентно монтелукасту 10 мг и левоцетиризина дигидрохлориду 5 мг.

Согласно Приказу МЗ Украины № 312 от 08.05.2009, в лечении аллергодерматозов можно использовать препараты, эффективность которых доказана научными исследованиями. Это так называемое офф-лейбл назначение (англ. off-label, от off — за пределами, label — этикетка, инструкция) — использование лекарственных средств по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению.

Основываясь на убедительных данных клинических исследований [18, 27, 28], можно с уверенностью утверждать, что комбинация левоцетиризина и монтелукаста является более эффективной в лечении аллергодерматозов, чем монотерапия каждой составляющей.

Выводы

Комбинация левоцетиризина и монтелукаста в лечении аллергодерматозов патогенетически обоснована. Монтелукаст позволяет блокировать лейкотриеновый механизм, что приводит к уменьшению отека тканей и гиперсекреции (мокнущая), хемотаксиса (уменьшение концентрации клеток воспаления в очаге повреждения кожных покровов) и, как следствие, воспаления, а левоцетиризин, в свою очередь, блокируя гистаминовые пути, приводит к устранению зуда, уменьшению отека и гиперемии.

Применение комбинации левоцетиризина и монтелукаста даст возможность быстро устранить кожные проявления аллергодерматозов, избежать системной гормонотерапии, уменьшить период использования топических КС.

Инновационный подход к лечению аллергодерматозов с использованием монтелукаста дает прогнозируемый положительный результат, повышает оценку эффективности лечения, снижает риск инвалидизации, переводит в более легкую клиническую форму АД, уменьшает площадь поражения, снижает интенсивность зуда и нарушение сна, что подтверждено клиническими исследованиями. После окончания курса лечения пациенты

отмечают повышение качества жизни: улучшение настроения, сна, повышение работоспособности.

Во всех случаях огромную роль играет обучение больных грамотному и своевременному использованию назначенных лекарственных средств и методам исключения контактов с триггерными и аллергенными факторами [4]. В свою очередь, правильная и оптимальная терапия, назначенная врачом, является решающей в достижении контроля над течением аллергодерматозов.

Особое место в лечении должна занимать психологическая помощь больным. Известно, что зуд, сухость кожи и рецидивирующий характер течения заболевания приводят к физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи. Рецидивы аллергодерматозов также значительно ухудшают качество жизни больных. Взрослым пациентам с АД объясняют, что поражение кожи при АД является поверхностным и не оставляет после себя рубцов. При семейных конфликтах и эмоциональном перенапряжении больному рекомендуют консультацию психотерапевта [12].

Литература

1. Бородай Я.А. Клинико-иммунологические особенности аллергических дерматозов. Кафедра кожных и венерических болезней Владивостокского государственного медицинского университета.
2. <http://www.dissercat.com/content/rasprostranennost-etiologya-nekotorye-storony-patogeneza-i-sovershenstvovanie-terapii-mikr-0#ixzz48Bxb3Dzh>
3. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // *Dermatology*. – 1993. – Vol. 186 (1). – P. 23-31.
4. Мачарадзе Д.Ш. Параллели в лечении бронхиальной астмы и атопического дерматита // *Лечащий врач*. – № 08/04.
5. Capella GL, Grigerio E, Altomare G. Рандомизированное исследование антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста в лечении умеренного и тяжелого атопического дерматита у взрослых // *Eur J Dermatol*. – 2001. – Vol. 11 (3). – P. 209-13.
6. Erbagci Z. Антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст в лечении хронической идиопатической крапивницы: одиночное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование // *J Allergy Clin Immunol*. – 2002. – Vol. 110 (3). – P. 484-8.
7. Зайков С.В. Крапивница — актуальная проблема аллергологии и дерматологии.
8. Тарп MD. Хроническая крапивница: патофизиология и подходы к лечению // *J Allergy Clin Immunol*. – 1996. – Vol. 98 (6 Pt 3). – P. 325-30.
9. Эллис М.Н. Успешное лечение хронической крапивницы антагонистами лейкотриенов // *J Allergy Clin Immunol*. – 1998. – Vol. 102 (5). – P. 876-7.
10. Беркун Ю., Шалит М. Успешное лечение отсроченной крапивницы от давления монтелукастом // *Аллергия*. – 2000. – Vol. 55 (2). – P. 203-4.
11. Бисвас Р., Уилтон Л.В., Шакир С.А. Монтелукаст и облегчение симптомов экземы: наблюдательное исследование // *Int J Clin Pharmacol Ther*. – 2001. – Vol. 39 (12). – P. 529-33.
12. Бендер Б. Психологические дисфункции, связанные с атопическим дерматитом // *Immunol Allergy Clin North Am*. – 2002. – Vol. 22 (1). – P. 43-54.
13. Lammintausta K, Kalimo K, Raital R, Forsten Y. Прогноз течения атопического дерматита в исследовании пациентов молодого возраста // *Int J Dermatol*. – 1991. – Vol. 30 (8). – P. 563.
14. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Loria MP, Ferrannini A, Tursi A. Сравнение монтелукаста и фексофенадина в лечении хронической идиопатической крапивницы // *Arch Dermatol*. – 2001. – Vol. 137 (1). – P. 99-100.

15. Вудманси ДП, Саймон РА. Пилотное исследование роли zileutona в лечении atopического дерматита // Энн Аллергия Астма Иммунол. – 1999. – Vol. 83 (6 Pt 1). – P. 548.
16. Каруччи ДА, Вашеник К, Вайнштейн А, Шупак Д, Коэн ДЕ. Антагонист лейкотриена зафирлукаст в качестве терапевтического агента для лечения atopического дерматита // Arch Dermatol. – 1998. – Vol. 134 (7). – P. 785-6.
17. Zabawski E.J., Kan M.A., Gregg L.J. Лечение atopического дерматита с применением зафирлукаста // Dermatol Интернет J. – 1999. – Vol. 5 (2). – P. 10.
18. Пей А.Ю., Чан Н.Н., Леунг Т.Ф. Монтелукаст в лечении детей с умеренной и тяжелой степенью atopического дерматита: пилотное исследование // Ped Allergy Immunol. – 2001. – Vol. 12 (3). – P. 154-8.
19. Talbot SF, Atkins ПК, Goetzl EJ, Zweiman B. Накопление лейкотриенов C4 и гистамина при аллергических кожных реакциях человека // J Clin Invest. – 1985. – Vol. 76 (2). – P. 650-6.
20. Чжан Д, Червинский Р, Эдвардс Т и др. Монтелукаст, антагонист рецептора Cys LT1, уменьшает количество периферийных эозинофилов крови и улучшает признаки и симптомы астмы в течение 3 месяцев // J Allergy Clin Immunol. – 1997. – Vol. 99 (доп.). – P. 52-68.
21. Broide DH. Allergic rhinitis: Pathophysiology. [Text] //Allergy Asthma Proc. – 2010. – Vol. 31 (suppl. 5). – P. 370-374.
22. Guerra S1, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma // J Allergy Clin Immunol. – 2002. – Vol. 109 (3). – P. 419-25.
23. Mullo J, Bachert C. Management of persistent allergic rhinitis: evidence-based treatment with levocetirizine // Ther Clin Risk Manag. – 2005. – Vol. 1 (4). – P. 265-71.
24. Leung DY. Иммунопатогенез atopического дерматита // Immunol Allergy Clin North Am. – 2002. – Vol. 22 (1). – P. 73-90.
25. Camelo-Nunes I. New antihistamines: a critical view. [Text] / I. Camelo-Nunes // J dePediatri (Rio J). – 2006. – Vol. 82 (5 Suppl). – P. 173.
26. Wilson AM. The role of antihistamines in asthma management.[Text] / A.M. Wilson // Treat Respir Med. – 2006. – Vol. 5 (suppl. 3). – P. 149-158.
27. Efficacy and Tolerability of Montelukast as a Therapeutic Agent for Severe Atopic Dermatitis in Adults. Nettis Eustachio, Panno Alessandro, Fanelli Margherita, Ferrannini Antonio and Alfredo Tursi // Acta Derm Venereol. – 2002. – Vol. 82. – P. 297-320.
28. Role of leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic urticaria: a hospital based study iffat Hassan, Taseer Ahmad Bhatt, Hinah Altaf, Farah Sameem, Qazi Masood Department of Dermatology, STD and Leprosy, Government Medical College, Srinagar (University of Kashmir), J&K, India.
29. Bulca S1, Bayramgürler D, Odyakmaz Demirsoy E, Yavuz M, Sikar Aktürk A, Bilen N, Kıran R. Comparison of effects of 5 and 10 mg oral desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal and flare response in healthy volunteers // J Dermatolog Treat. – 2013. – Vol. 24 (6). – P. 473-6.
30. Приказ МОЗ України 08.05.2009 N 312.
31. Sharma M1, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. Cochrane Database Syst Rev.2014 Nov 14;11:CD006137. [Epub ahead of print].