

Современные возможности терапевтического лечения аллергических конъюнктивитов. Обзор



Майчук Д. Ю.

ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар 59, Москва, 127486, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 19–26

Антагонисты H1-рецепторов являются препаратами первого выбора в лечении аллергии. Они действуют очень быстро, оказывая терапевтический эффект уже в течение 10-15 минут, хорошо переносятся, требуют редких инстилляций, практически не оказывают побочного действия. В эксперименте левокабастин быстро подавляет аллергическую реакцию, вызванную специфическим аллергеном или гистамином. Левокабастин, как высоко специфичный антагонист H1-рецепторов, является наиболее перспективным препаратом местной монотерапии в лечении острого аллергического конъюнктивита. Как местный антагонист H1-рецепторов, левокабастин, наносимый на место реакции, оказывает моментальный эффект и сохраняет длительное действие, достаточное для инстилляций препарата 2 раза в сутки. Причём левокабастин имеет большую эффективность по сравнению с 15 другими антигистаминными препаратами. В отличие от ранее применявшихся антигистаминных средств, левокабастин подавляет расширение и повышение проницаемости сосудов. Показана хорошая переносимость глазных капель левокабастина, сопоставимая при тщательном исследовании с толерантностью к глазным каплям кромоглициевой кислоты и плацебо. Успешным является применение левокабастина в лечении аллергического конъюнктивита у детей: поллинозного, круглогодичного, весеннего катара, риноконъюнктивита. Показана эффективность глазных капель левокабастина, равная или превышающая, капли кромогликата и азеластина. Более 20 клинических исследований с участием более 1200 больных с аллергическими конъюнктивитами, показало эффективность, быстрое начало действия и хорошую переносимость глазных капель левокабастина. Эффективность левокабастина показана в лечении различных аллергических конъюнктивитов и в комплексном лечении острых инфекционных конъюнктивитов.

Ключевые слова: аллергический конъюнктивит, левокабастин, Визин Алерджи, глазные капли

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Modern opportunities of therapeutic treatment of allergic conjunctivitis. A review

Maychuk D. Yu.

Institute Eye Microsurgery, Beskudnikovskiy Boul, 59, Moscow, 127486, Russia

SUMMARY

H1-receptor antagonists are drugs of choice to treat allergy. They work very fast as their therapeutic effect develops within 10-15 min, have good tolerability and almost no adverse side-effects, and require no frequent instillations. Levocabastine quickly inhibits allergic reaction caused by specific allergen or histamine.

Levocabastine while being a highly-selective H1-receptor antagonist is the most perspective topical mono-drug used to treat acute allergic conjunctivitis. Levocabastine applied on a spot produces instant effect which persists for a long time so that instillations twice a day (BID) are enough. Levocabastine is more effective than other 15 antihistamines. In contrast to previous antihistamines, levocabastine blocks vasodilatation and reduces vascular permeability increase.

Levocabastine eye drops have good tolerability comparable with cromoglicic acid eye drops and placebo. Levocabas-

tine is successfully used in allergic conjunctivitis (pollinosis, perennial, vernal, rhinoconjunctivitis) treatment in children. Its efficacy is the same or even higher than that of cromoglycate and azelastine.

20 clinical studies (more than 1200 patients) revealed that levocabastine eye drops are effective, work quickly and have good tolerability. This drug is efficient in allergic conjunctivitis treatment and acute infectious conjunctivitis complex therapy.

Keywords: allergic conjunctivitis, levocabastine, Visine Allergy®, eye drops.

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article.

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 19–26

Распространённость аллергических конъюнктивитов. Аллергические конъюнктивиты (АК) относят к числу высоко распространённых заболеваний [1]. Обычно распространённость АК указывают в пределах 5-22% [2, 3]. В России, по данным эпидемиологических исследований, риноконъюнктивиты выявлены у 16,5% населения [4]. АК выявляют более чем у 50% больных с системной аллергией. Конъюнктивиты занимают наиболее высокое место в группе больных, объединённых общим названием «синдром красного глаза» [5, 6, 7]. В докладе Всемирной Организации Здравоохранения по аллергии подчёркивается, что за несколько лет распространённость аллергии выросла в 2-3 раза [8]. Этот рост совпадает с изменением окружающей среды и образа жизни людей [8, 9, 10].

Сезонные поллинозные конъюнктивиты, возникающие как аллергическая реакция на растительную пыльцу и протекающие обычно как острые АК, занимают самый высокий удельный вес, составляя от 45% [11] до 50% [10]. Обращает на себя внимание, что на возраст от 5 до 20 лет приходится 48,3% больных острыми поллинозными конъюнктивитами [11].

Различные патогенетические факторы могут определять аллергическую реакцию тканей глаза при инфекционных блефаритах, кератитах, конъюнктивитах (аденовирусных, хламидийных, бактериальных, паразитарных), что требует особенного подхода в выборе рациональной терапии [12, 13].

Таким образом, АК представляют серьёзную медико-социальную проблему: высокая распространённость, рецидивирующее течение (50% из них имеют серьёзные рецидивы), высокая распространённость среди детей, опасные поражения роговицы и других отделов органа зрения, трудности лечения, т.к. аллергия это, по сути, болезнь пожизненная.

Современная терапия АК. Основными принципами профилактики и лечения АК являются: (1) фармакотерапия и, прежде всего, местная лекарственная терапия, (2) устранение «виновного» аллергена, (3) иммунотерапия — антиген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) и неспецифическая иммунотерапия, (4) образовательная программа для пациентов. Каждый из этих факторов играет свою роль и может занять место в комплексном лечении. Фармакотерапия является

обязательным базисным положением, нередко представляя достаточно эффективную монотерапию АК.

Общепризнанно, что преимуществами местной терапии АК, по сравнению с системным введением лекарственных средств, являются как наступление быстрого терапевтического эффекта (так как лекарство попадает непосредственно на поражённую конъюнктиву), так и отсутствие побочного действия препарата на организм в целом в связи с крайне незначительным проникновением препарата в кровь.

С учётом последних фармакологических разработок арсенал местных противоаллергических средств включает 5 групп препаратов, отличающихся по механизму действия и терапевтической эффективности: антигистаминные, мембраностабилизирующие, двойного действия, сосудосуживающие и противовоспалительные.

С учётом центральной роли гистамина и гистаминовых H1-рецепторов в патогенезе АК, считается общепризнанным, что антагонисты H1-рецепторов являются препаратами первого выбора в лечении аллергии. Они действуют очень быстро, оказывая терапевтический эффект уже в течение 10-15 минут, хорошо переносятся, требуют редких инстилляций, практически не оказывают побочного действия. Из препаратов такого механизма действия используются в медицинской практике в России в основном следующие: полинадим капли глазные (дифенгидрамин 0,1%, нафтизин 0,025%), офтальмоферон капли глазные (дифенгидрамин 0,1%, интерферон рекомбинантный альфа-210.000 МЕ/мл), аллергодил капли глазные (азеластин 0,05%), аллергоферон глазной гель (лоратадин 1%, интерферон рекомбинантный альфа-25.000 МЕ/мл), сперсаллерг (антазолин 0,05%, тетризолин 0,04%), опатанол капли глазные (олопатадин 0,1%).

Левокабастин (Визин® Алерджи) капли глазные

Действующее вещество — левокабастин гидрохлорид 0,05% раствор белой однородной суспензии. Вспомогательные вещества: пропиленгликоль гипромеллоза, бензалкония хлорид и др. Регистрационный номер: ПН№ 14198/01. Производитель: «Фамар С.А.», Греция. Представляет ООО «Джонсон & Джонсон».

Днём рождения глазных капель левокабастина называют первую регистрацию — январь 1990 г.; в насто-

ящее время препарат зарегистрирован более чем в 20 странах Европы [14]. Основной период клинических исследований препарата приходится на 1990-1996 гг. В России применялся и получил высокую клиническую оценку в 1998-2002 гг. препарат левокабастин 0,05% под названием Гистимет® (производитель Janssen Pharm) [15, 16, 17]. В дальнейшем поступление препарата было прервано. Новое появление глазных капель левокабастина Визин® Алерджи в медицинской практике нашей страны, естественно, вызывает интерес к широкому международному опыту применения этого препарата.

Следует добавить, что Визин® Алерджи — это препарат в серии глазных капель Визин. Первым был Визин® классический, под таким названием вошли в практику глазные капли, содержащие тетразолина гидрохлорид, оказывающий сосудосуживающий эффект. Капли рекомендовали использовать при отёке и гиперемии при аллергии или при раздражении конъюнктивы 2-3 раза в день, не более 4 дней [18]. Вторым вошёл в практику Визин® чистая слеза — средство увлажняющее, офтальмологическое, содержащее TS-полисахарид 0,5% — растительный экстракт, близкий по составу к слёзной жидкости. Рекомендуется при сухости и усталости глаз [19]. Этот же препарат (для однократного применения) выпускается без консерванта в пластиковых ёмкостях 0,5 мл.

Левокабастин (Визин® Алерджи) — фармакология

Гистамин, первичный медиатор аллергической реакции, вызывает зуд, расширение сосудов, отёк конъюнктивы и век, слёзотечение. Два различных типа гистаминовых рецепторов были определены в конъюнктиве. По-видимому, они имеют различные функции. H1-рецепторы первично стимулируют зуд, очевидно, связанный с нервной тканью, в то время как расширение сосудистой сети определяется H2-рецепторами [20, 21]. Левокабастин, как высоко специфичный антагонист H1-рецепторов, оказался наиболее перспективным препаратом для местной монотерапии в лечении острого АК [2]. Как местный антагонист H1-рецепторов, левокабастин, наносимый на место реакции, оказывает моментальный эффект и удерживает длительное действие, достаточное для инстилляций препарата 2 раза в сутки [22]. Причём левокабастин показал большую эффективность по сравнению с 15 другими антигистаминными препаратами [22]. Кроме того, в отличие от ранее применявшихся антигистаминных средств, левокабастин подавляет расширение сосудов и соответствующее повышение проницаемости сосудов [23].

Уже в первых исследованиях была показана хорошая переносимость глазных капель левокабастина, сопоставимая при тщательном исследовании с толерантностью к глазным каплям кромоглициевой кислоты

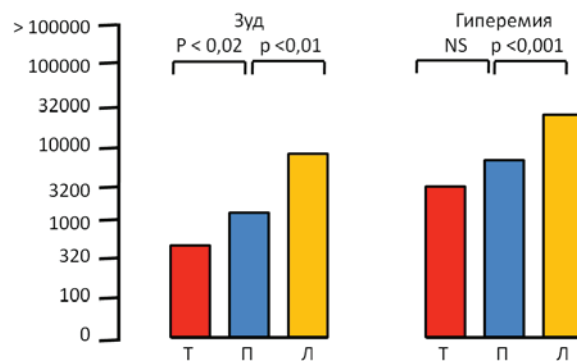


Рисунок 1. Минимальная концентрация аллергена, вызывающая зуд век и гиперемию конъюнктивы у пациентов с провокационным конъюнктивальным тестом в трёх группах: Т — провокационный тест, П — плацебо, Л — левокабастин [1]

Таблица 1. Частота возникновения побочных явлений при инстилляции глазных капель левокабастина (0,5%), кромоглициевой кислоты (2%) и плацебо [12]

Побочное действие	(% пациентов)		Плацебо (n = 321)
	Левокабастин (n = 599)	Кромогликат (n = 125)	
Чувство раздражения глаза	16,4	15,8	15,6
Головная боль	3,5	4,2	6,5
Другие глазные симптомы	2,3	1,9	1,2
Усталость	2,0	1,4	1,9
Сонливость	2,0	5,1	0
Сухость во рту	1,0	4,2	1,9
Кашель	1,0	1,4	0,3

и плацебо (табл. 1 [12]). Ни в одном случае непереносимости левокабастина не возникло необходимости отмены препарата. Все жалобы были легко преходящими и не требовали отмены или ограничения применения препарата.

Левокабастин оказался также хорошо переносим при длительном применении, что было показано в Рандомизированном, двойном слепом исследовании в течение четырёх месяцев (инстилляцией левокабастина 2 раза в день, кромогликата — 4 раза в день) [24].

Левокабастин (Визин® Алерджи) — капли глазные эффективность в эксперименте

Хорошо известный конъюнктивальный провокационный тест [5, 25] использован в экспериментальной оценке противоаллергической эффективности левокабастина [26, 27, 28]. В ходе провокационного теста аллергическую реакцию конъюнктивы вызывают, закапывая раствор аллергена, начиная с наименьшей дозы, пациенту, у которого ранее была выявлена аллергия к этому аллергену. После инстилляций испытывае-

мого или контрольного препарата двойным слепым методом, спустя 10 минут, закапывают раствор аллергена в дозе ранее установленной как минимальная, но вызывающая заметную аллергическую реакцию (гиперемия конъюнктивы, зуд век средней степени). Обследование проводят через 3, 5, 10 минут, контрольный осмотр — через 4 часа с оценкой наличия и степени аллергической реакции. В многочисленных исследованиях показано, что левокабастин драматически снижает зуд, отёк, гиперемию, слезотечение по сравнению с плацебо, кромогликатом и другими препаратами (Рис.1).

В других исследованиях показано, что инстилляцией одной дозы левокабастина в день в течение двух недель равняется по своей эффективности четырёхкратной инстилляции кромогликата [29].

В целом ряде других исследований с некоторыми вариантами использования модели конъюнктивального провокационного теста [30, 31], а также в наблюдениях на 25 детях [31], подтверждена наиболее высокая эффективность левокабастина.

Сравнительную эффективность исследовали также на провокационной конъюнктивальной модели, когда аллергическую реакцию вызывали инстилляцией гистамина, а испытуемые препараты закапывали позднее, спустя одну минуту [32]. Оценку состояния проводили через 10, 20 и 30 минут. Анализ показал достоверно более лёгкое течение аллергической реакции в глазах, получавших левокабастин, особенно отмечено резкое улучшение состояния в первые 10 минут.

Левокабастин (Визин® Алерджи) — клинические исследования

Проведены многочисленные исследования по сравнительной эффективности глазных капель левокабастина с плацебо, глазными каплями кромоглициновой кислоты, антазолина, а также с системным применением терфенадина [41].

В первом обзоре, охватывающем 10 исследований и включающем 598 больных, левокабастин показал хороший или отличный результат у 71% больных (в группе плацебо — 55%) [29]. Левокабастин применяли 2 раза в день. Выраженная эффективность подтверждена в целом ряде последующих исследований [33, 34, 35], включая лечение кератоконъюнктивита [36, 37].

Наблюдения, которые проводились в России, охватывали группы сначала в 45, а затем — 65 больных с АК, включая поллинозные, лекарственные конъюнктивиты, весенний катар, а также включали дополнительные инстилляции левокабастина 25 больным аденовирусным конъюнктивитом с выраженной аллергической реакцией конъюнктивы [15, 16, 17].

Было отмечено, что уже в первые минуты после инстилляции левокабастина снижается зуд век, уменьшается гиперемия конъюнктивы, а через 15 минут в той или иной степени снижаются все клинические прояв-

ления у 96% больных. Капли левокабастина применяли 2 раза в день, продолжительность лечения до 7 дней при острых конъюнктивитах и до 2-3 недель при хроническом конъюнктивите и весеннем катаре.

Так как левокабастин был первым антигистаминным препаратом местного применения, особое внимание уделялось сравнительной оценке эффективности по сравнению с каплями кромогликата. Хотя в отдельных группах наблюдений установили, что двухкратная инстилляцией левокабастина даёт такой же клинический эффект, как и четырёхкратная — кромогликата [1, 20, 24], большее число работ подчёркивают более высокую эффективность капель левокабастина [29, 34, 38, 39]. Так, в группе из 48 больных в возрасте 6-14 лет левокабастин был эффективен в 82% с оценкой «хорошо» и «отлично», а кромогликат — в 62% [39].

Большое число исследований было посвящено изучению сравнительной эффективности левокабастина и приёма антигистаминного препарата внутрь (терфенадин), тогда принятого противоаллергического препарата.

Многоцентровое двойное слепое исследование включало 15 больных с АК. У пациентов, получавших 2 раза в день капли левокабастина, терапевтический эффект был более выражен ($p < 0,05$), а улучшение наступило значительно раньше, чем у больных, получавших внутрь терфенадин [40].

Напротив, достоверной разницы не было обнаружено при сравнительном исследовании эффективности инстилляций левокабастина (глазных капель и назального спрея) и применением внутрь азеластина у 128 больных аллергическим риноконъюнктивитом [42].

Левокабастин (Визин® Алерджи) в детской практике

Глазные капли широко вошли в лечение АК у детей. В соответствии с регистрацией в России глазные капли Визин® Алерджи разрешены для лечения детей в возрасте старше 12 лет. Это тоже проблема, с которой сталкиваются врачи за рубежом, так как аллергические конъюнктивиты встречаются особенно часто у детей и протекают преимущественно остро, особенно, поллинозные конъюнктивиты, составляющие примерно половину всех АК.

Известны десятки публикаций по применению левокабастина в лечении АК у детей: поллинозного, круглогодичного, весеннего катара, риноконъюнктивитов. Во всех случаях показана эффективность глазных капель левокабастина, равная или превышающая капли кромогликата, капли азеластина. Рассмотрим некоторые примеры.

В сравнительных исследованиях, охватывающих 48 детей в возрасте 6-14 лет и получавших левокабастин, результат «хороший» и «отличный» отмечен в 82%, а получавших капли кромогликата — в 62% и плацебо — в 53% [43]. Эффективность левокабастина отмечена и в большой группе из 233 детей в возрасте 6-14 лет [44]. Переносимость препарата указана как хо-

рошая. 40 детей с весенним катаром в возрасте 5-10 лет исследованы двойным слепым методом в двух группах. В одной получали левокабастин по 1 капле 1 раз в день в течение 7 дней, в другой — плацебо [45]. Улучшение состояния было отмечено в первой группе у 88%, а во второй у 61%. Переносимость препарата хорошая.

Эффективность капель левокабастина в детской практике была показана при АК, вызванных различными аллергенами: птичьими [46], пылью травы [47], а также при атопическом конъюнктивите [48], при весеннем катаре [45, 49, 50].

Заслуживает внимания ещё одно сравнительное исследование, включающее 113 детей с АК в возрасте 4-12 лет [51]. 1 раз в день дети получали левокабастин, азеластин 0,015 мг/мл или плацебо. Курс наблюдений — 2 недели. Отмечена эффективность при применении левокабастина — 84%, азеластина — 74%, плацебо — 39%. Авторы отмечают хорошую переносимость препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зарегистрированный недавно в России препарат левокабастин (торговое название — Визин® Алер-

джи) — как противоаллергические глазные капли — встал в ряд с другими препаратами компании Джонсон & Джонсон: Визин® чистая слеза, как офтальмологическое средство слёзозаместительное, и Визин®, как сосудосуживающие капли.

Анализ многочисленных публикаций по препарату левокабастин достоверно представляет эти глазные капли как антигистаминные, обладающие выраженным и быстрым противоаллергическим действием.

В эксперименте левокабастин быстро подавляет аллергическую реакцию, вызванную специфическим аллергеном или гистамином.

Уже первое обобщение — более 20 клинических исследований с участием более 1200 больных с аллергическими конъюнктивитами — показало эффективность, быстрое начало действия и хорошую переносимость глазных капель левокабастина. Эффективность левокабастина показана в лечении различных аллергических конъюнктивитов: поллинозном, круглогодичном, лекарственном, весеннем катаре, при риноконъюнктивите, в комплексном лечении острых инфекционных конъюнктивитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abelson M.B., Weintraub D. Levocabastine eye drops: a new approach for the treatment of acute allergic conjunctivitis. *Eur. J. Ophthalmol.* 1994; 4 (2): 91-101.
2. Weeke E.R. Epidemiology of hay fever and perennial allergic rhinitis. *Monogr. Allergy.* 1987; 21: 1-20.
3. Freidlander M.H. Allergic conjunctivitis. In: *Current ocular therapy*. Ed. F. T. Frankefer. F. H., Roy J.W. B. Randall Saunders Comp. 2000; 323.
4. Ильина Н.И. Аллергический ринит. Аллергия, астма и клиническая иммунология 1997; 4: 2024.
5. Майчук Ю.Ф. Аллергические заболевания глаз. М.; Медицина 1983. 224 с.
6. Bogacka F. Epidemiology of allergic eye disease. *Pol. Merkurizus. Lek.* 2003; 84: 714-715.
7. Remhard T., Larkin F. *Cornea and external eye disease*. Springer. 2006. 229 p.
8. World Health Organization. Prevention of allergic asthma. WHO Geneva. WHO/NMH/MNC/CRA/ — 03.02.2003.
9. Ono S.L., Abelson M.B. Allergic conjunctivitis update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 118-122.
10. Palmares J., Larkin F. *Ocular Allergy*. Medisa. 1997. 94 p.
11. Майчук Ю.Ф. Сезонный поллинозный конъюнктивит — самая распространённая форма глазных аллергозов. *РОЖ.* 2010; 1: 37-41.
12. Григорян А.Р., Майчук Д.Ю. Особенности течения аденовирусных конъюнктивитов в сезон 2008-2009. Актуальные проблемы офтальмологии. IV Всерос. науч. конф. молодых учёных. М. 2009; 255-257.
13. Майчук Д.Ю. Блефариты — демодекоз, аллергия, инфекция — как это связать. Новое в офтальмологии. 2013; 3: 42-47.
14. Noble S., McTavish D. Levocabastin. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the topical treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs.* 1995; 50. b.: 1032-1049.
15. Майчук Ю.Ф., Хаитова К.Н., Гришакова М.Б., Яни Е.В. Глазные капли левокабастина в лечении аллергических конъюнктивитов. V Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». 1998; 127-128.
16. Майчук Ю.Ф., Хаитова К.Н., Яни Е.В. Левокабастин (гистимет) в лечении аллергических конъюнктивитов. Сб. трудов «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии». М.; 1998; 777.
17. Майчук Ю.Ф. Аллергические заболевания глаз. *Рус. мед. Ж.* 199; 7 (1): 20-22.
18. Визин® классический. Регистр лекарственных средств России. Офтальмология. РЛС. М.; 2012; 75-77.
19. Визин® чистая слеза // Регистр лекарственных средств России. Офтальмология. РЛС. М.; 2012; 77-79.
20. Weston J.H., Udell I.J., Abelson M.B. H1-receptors in the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981; 20: 32.
21. Abelson M.B., Udell I.J. H2-receptors in the human ocular surface. *Arch. Ophthalmol.* 1981; 99:302-4.
22. Dechant K.L., Goa K.L. Levocabastine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 1991; 41:202-4.
23. Berdy G.J., Abelson M.B., George M.A., Smith L.M., Giovanoni R.L. Allergic conjunctivitis: a survey of new antihistamines. *J. Ocular Pharmacol* 1991; 7:313-24.
24. Frostad A.B., Olsen A.K. A comparison of topical levocabastine and sodium cromoglycate eyedrops in the treatment of pollen-provoked allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 406-9.
25. Moller C., Björkstén B., Nilsson G., Dreorg S. The precision of the conjunctival provocation test with allergen. *Allergy* 1984; 39: 37-41.
26. Abelson M.B., Smith L.M. The conjunctival provocation test: a new method for the evaluation of therapeutic agents. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 28 (suppl): 45 (abstr.).
27. Smith L.M., Southwick P.C., DeRosia D. R., Abelson M.B. The effects of levocabastine, a new highly potent and specific histamine H1-peceptor antagonist, in the ocular allergen challenge model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1989; 30: 502.
28. Janssens M.M. L. Efficacy of levocabastine in conjunctival provocation studies. *Doc Ophthalmol* 1993; 82 (4): 341-51.
29. Abelson M.B., Smith L.M., George M.A. A double-masked paired comparison of the effects of 0.5% levocabastine and cromolyn sodium on the signs and symptoms of ocular allergy. *Ophthalmology* 1991; 30 (suppl): 11 (abstr.).
30. Zuber P., Pecoud A. Effect of levocabastine, a new H1-antagonist in a conjunctival provocation test with allergens. *J. Allergy Clin Immunol.* 1988; 82: 590-4.
31. Rimas M., Kjellman N.I. M., Blychert L.O., Björkstén B. Topical levocabastine protects better than sodium cromoglycate and placebo in conjunctival provocation tests. *Allergy* 1990; 45: 18-21.
32. Stokes T.C., Feinberg G. Rapid onset of action of levocabastine eye-drops in histamine-induced conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 (9): 791-8.
33. Janssens M.M. L., Vanden Bussche G. Levocabastine: an effective topical treatment for allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:29-36.
34. Dechant K.L., Goa K.L. Levocabastine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 1991 Feb; 41: 202-24.

35. Howarth P.H., Fell P., Selvam A. Levocabastine in allergic conjunctivitis [abstract]. Clin Exp Allergy 1994 Feb; 24: 184.
36. Bonini St., Pierdomenico R., Bonini S. Levocabastine eye drops in vernal keratoconjunctivitis [abstract]. Allergy 1993; 48 Suppl. 16:41.
37. Goes F., Blockhuys S., Janssens M. Levocabastine eye drops in the treatment of vernal conjunctivitis. Doc Ophthalmol 1994; 87 (3): 271-81.
38. Azevedo M., Castel-Branco M.G., Ferraz Oliveira J. et al. Double-blind comparison of levocabastine eye drops with sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Clin Exp Allergy 1991 Nov; 21: 689-94.
39. Davies B.H., Mulhns J. Topical levocabastine is more effective than sodium cromoglycate for the prophylaxis and treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Allergy 1993 Oct; 48: 519-24.
40. The Livostin Study Group. A comparison of topical levocabastine and oral terfenadine in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 1993 (still in press).
41. Bende M., Pipkorn U. Topical levocabastine, a selective H1-antagonist in seasonal allergic conjunctivitis. Allergy 1987; 42: 512-5.
42. The Livostin study Group// A comparison of topical levocabastine and oral terfenadine. Allergy 1999 May; 42: 530-534.
43. Tiszler C.E., Nowak W., Gluza J. A comparison of levocabastine and sodium cromoglycate in children with allergic conjunctivitis due to house dust mite [abstract]. Allergy Clin Immunol News 1994; Suppl 2:16.
44. Wuthrich B., Gerber M. Levocabastine eye drops are effective and well tolerated for the treatment of allergic conjunctivitis in children. Mediators Inflamm. 1995; 4 Suppl. 1: 516-20.
45. Graue-Wiechers E., Garcia-Valenzuela E. Double blind study of topical levocabastine versus topical placebo in the management of vernal conjunctivitis [translation]. Investigation Medica International: 1994; 21: 35-42.
46. Moller C., Blychert L-O Levocabastine eye drops in comparison with cromoglycate in the treatment on conjunctivitis in children with brich pollinosis. Pediatr Allergy Immunol. 1990; 1: 87-89.
47. Njaa F., Baekken t., Bjaamer D. et al. Levocabastine compared with sodium cromoglycate eyedrops in children with both birch and grass pollen allergy. Pediatr Allergy Immunol: 1992; 3: 39-42.
48. Clinical Research Report. R50547/30. [Evens P., Bocquie BG, Rombaut N., Neetens A. (investigators: no author provided)] Levocabastine versus placebo and cromoglycate in atopic conjunctivitis. A double-blind placebo controlled study. Janssen Pharmaceutica. 1986.
49. Sawa M., Masuda K., Kitano S. et al. Clinical evaluation of R50547 ophthalmic suspension in allergic conjunctivitis and vernal conjunctivitis – open study in children [translation]. Atarashii Ganka (Journal of the eye); 1994: 11 (12): 1893-1902.
50. Bonini S., Pierdomenico R., Bonini S. Levocabastine eye drops in vernal keratoconjunctivitis. Annual Meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Rotterdam, The Netherlands. September 12-15, 1993. Allergy; 1993; 48 (16, Suppl): 41.
51. Sabbah A., Marzetto M. Azelastine eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis in young children. Curr Med Res OPin; 1998; 14 (3): 161-176.

REFERENCES

1. Abelson M.B., Weintraub D. Levocabastine eye drops: a new approach for the treatment of acute allergic conjunctivitis. Eur.J. Ophthalmol. 1994; 4 (2): 91-101.
2. Weeke E.R. Epidemiology of hay fever and perennial allergic rhinitis. Monogr. Allergy. 1987; 21: 1-20.
3. Freidlander M.H. Allergic conjunctivitis. In: Current ocular therapy. Ed.F. T. Franfeder. F. H., Roy J.W. B. Randall Saunders Comp. 2000; 323.
4. Il'ina N. I. [Allergic rhinitis]. Allergicheskii rinit. [Allergy, asthma and clinical immunology]. *Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya* 1997; 4: 2024. (in Russ.).
5. Maichuk Yu.F. [Allergic diseases of eyes]. *Allergicheskie zabolevaniya glaz. M.; Medicine* 1983. 224 c. (in Russ.).
6. Bogacka F. Epidemiology of allergic eye disease. Pol. Merkurizus. Lek. 2003; 84: 714-715.
7. Remhard T., Larkin F. Cornea and external eye disease. Springer. 2006. 229 p.
8. World Health Organization. Prevention of allergic asthma. WHO Geneva. WHO/NMH/MNC/CRA/ – 03.02.2003.
9. Ono S.L., Abelson M.B. Allergic conjunctivitis update on pathophysiology and prospects for future treatment. J. Allergy Chn. Immunol. 2005; 115: 118-122.
10. Palmares J., Larkin F. Ocular Allergy. Medisa. 1997. 94 p.
11. Maichuk Yu.F. [Seasonal polyposic conjunctivitis – the most widespread form eye allergy. UGLY FACES]. Sezonnii pollinozny kon'yunktivit – samaya rasprostrannennaya forma glaznykh allergozov. *Russian ophthalmologic Journal* 2010; 1: 37-41. (in Russ.).
12. Grigoryan A.R., Maichuk D.Yu. [Features of a course of adenoviral conjunctivitis during season 2008-2009]. [Actual problems of ophthalmology. Proc. IV conf. young scientists]. *Aktual'nye problemy oftal'mologii. IV Vseros. nauch. konf. molykh uchennykh. M. 2009; 255-257.* (in Russ.).
13. Maichuk D.Yu. [Blepharitis – demodex, allergy, infection – as to connect it. New in ophthalmology]. *Blefarit – demodekoz, allergiya, infektsiya – kak eto svyazat'. Novoe v oftal'mologii.* 2013; 3: 42-47. (in Russ.).
14. Noble S., McTavish D. Levocabastin. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the topical treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. Drugs. 1995; 50. b.: 1032-1049.
15. Maichuk Yu.F., Khaitova K.N., Grishakova M.B., Yani E.V. [Eye drops levocabastin in treatment of allergic conjunctivitis]. [V national. congress «Person and medicine». *Glaznye kapli levokabastina v lechenii allergicheskikh kon'yunktivov. V Ros. nats. kongress «Chelovek i lekarstvo».* 1998; 127-128. (in Russ.).
16. Maichuk Yu.F., Khaitova K.N., Yani E.V. [Levokabastin (hystimet) in treatment of allergic conjunctivitis]. *Levokabastin (gistimet) v lechenii allergicheskikh kon'yunktivov. Sb. trudov «Sovremennye problemy allergologii, klinicheskoi immunologii i immunofarmakologii».* [Works «Modern Problems of Allergology, Clinical Immunology and Immunopharmacology»]. M.; 1998; 777. (in Russ.).
17. Maichuk Yu.F. [Allergic diseases of eyes]. *Allergicheskie zabolevaniya glaz. Russian ophthalmologic Journal.* 199; 7 (1): 20-22.
18. [Visine® the classical]. Vizin® klassicheskii. Registr lekarstvennykh sredstv [Register of medicines of Russia. Ophthalmology. RLS]. Rossii. *Oftal'mologiya. RLS. M.; 2012; 75-77.* (in Russ.).
19. [Visin® pure tear]. [Register of medicines of Russia. Ophthalmology]. *RLS.Vizin® chistaya sleza. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Oftal'mologiya. RLS. M., 2012; 77-79.* (in Russ.).
20. Weston J.H., Udell I.J., Abelson M.B. H1-receptors in the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981; 20: 32.
21. Abelson M.B., Udell I.J. H2-receptors in the human ocular surface. *Arch. Ophthalmol.* 1981; 99:302-4.
22. Dechant K.L., Goa K.L. Levocabastine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 1991; 41:202-4.
23. Berdy G.J., Abelson M.B., George M.A., Smith L.M., Giovanoni R.L. Allergic conjunctivitis: a survey of new antihistamines. *J. Ocular Pharmacol* 1991; 7:313-24.
24. Frostad A.B., Olsen A.K. A comparison of topical levocabastine and sodium cromoglycate eyedrops in the treatment of pollen-provoked allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 406-9.
25. Moller C., Björkstén B., Nilsson G., Dreorg S. The precision of the conjunctival provocation test with allergen. *Allergy* 1984; 39: 37-41.
26. Abelson M.B., Smith L.M. The conjunctival provocation test: a new method for the evaluation of therapeutic agents. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 28 (suppl): 45 (abstr.).
27. Smith L.M., Southwick P.C., DeRosia D. R., Abelson M.B. The effects of levocabastine, a new highly potent and specific histamine H1-peceptor antagonist, in the ocular allergen challenge model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1989; 30: 502.
28. Janssens M.M. L. Efficacy of levocabastine in conjunctival provocation studies. *Doc Ophthalmol* 1993; 82 (4): 341-51.
29. Abelson M.B., Smith L.M., George M.A. A double-masked paired comparison of the effects of 0.5% levocabastine and cromolyn sodium on the signs and symptoms of ocular allergy. *Ophthalmology* 1991; 30 (suppl): 11 (abstr.).
30. Zuber P., Pecoud A. Effect of levocabastine, a new H1-antagonist in a conjunctival provocation test with allergens. *J. Allergy Clin Immunol.* 1988; 82: 590-4.
31. Rimas M., Kjellman N.I. M., Blychert L.O., Björkstén B. Topical levocabastine protects better than sodium cromoglycate and placebo in conjunctival provocation tests. *Allergy* 1990; 45: 18-21.
32. Stokes T.C., Feinberg G. Rapid onset of action of levocabastine eye-drops in histamine-induced conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 (9): 791-8.
33. Janssens M.M. L., Vanden Bussche G. Levocabastine: an effective topical treatment for allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:29-36.

Новинка*

Визин® Алерджи

против симптомов
аллергического конъюнктивита

- Левокабастин – высокоселективный блокатор H-1 гистаминовых рецепторов
- Действие в течение **5 минут** согласно инструкции по медицинскому применению
- Местное действие длится до 12 часов
- Имеет профиль безопасности, сравнимый с плацебо**



Показания: аллергический конъюнктивит. Дозировка: по 1 капле в каждый глаз два раза в день. С осторожностью: пожилой возраст, нарушение функции почек; Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, ношение контактных линз, возраст до 12 лет, период кормления грудью; Побочное действие: раздражение глаз.

* Среди препаратов против аллергии на российском рынке.

** Ховарт П. Обзор переносимости и безопасности левокабастина в глазных каплях и назальных спреях. Результаты ведения пациентов. Медиаторы воспаления 4, с 26-30 (1995)./Howarth P. A review of the tolerability and safety of levocabastine eye drops and nasal spray. Implications for patient management. Mediators of Inflammation 4, p 26-30 (1995).

Визин® Алерджи – лекарственный препарат. Регистрационное удостоверение П N014198/01 от 22.07.2011.
000 «Джонсон и Джонсон, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, к.2. Апрель 2014 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

34. Dechant K.L., Goa K.L. Levocabastine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 1991 Feb; 41: 202-24.
35. Howarth P.H., Fell P., Selvam A. Levocabastine in allergic conjunctivitis [abstract]. *Clin Exp Allergy* 1994 Feb; 24: 184.
36. Bonini St., Pierdomenico R., Bonini S. Levocabastine eye drops in vernal keratoconjunctivitis [abstract]. *Allergy* 1993; 48 Suppl. 16:41.
37. Goes F., Blockhuys S., Janssens M. Levocabastine eye drops in the treatment of vernal conjunctivitis. *Doc Ophthalmol* 1994; 87 (3): 271-81.
38. Azevedo M., Castel-Branco M.G., Ferraz Oliveira J. et al. Double-blind comparison of levocabastine eye drops with sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991 Nov; 21: 689-94.
39. Davies B.H., Mulhns J. Topical levocabastine is more effective than sodium cromoglycate for the prophylaxis and treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Allergy* 1993 Oct; 48: 519-24.
40. The Livostin Study Group. A comparison of topical levocabastine and oral terfenadine in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1993 (still in press).
41. Bende M., Pipkorn U. Topical levocabastine, a selective H1-antagonist in seasonal allergic conjunctivitis. *Allergy* 1987; 42: 512-5.
42. The Livostin study Group// A comparison of topical levocabastine and oral terfenadine. *Allergy* 1999 May; 42: 530-534.
43. Tiszler C.E., Nowak W., Gluza J. A comparison of levocabastine and sodium cromoglycate in children with allergic conjunctivitis due to house dust mite [abstract]. *Allergy Clin Immunol News* 1994; Suppl 2:16.
44. Wuthrich B., Gerber M. Levocabastine eye drops are effective and well tolerated for the treatment of allergic conjunctivitis in children. *Mediators Inflamm.* 1995; 4 Suppl. 1: 516-20.
45. Graue-Wiechers E., Garcia-Valenzuela E. Double blind study of topical levocabastine versus topical placebo in the management of vernal conjunctivitis [translation]. *Investigation Medica International*: 1994; 21: 35-42.
46. Moller C., Blychert L-O Levocabastine eye drops in comparison with cromoglycate in the treatment on conjunctivitis in children with brich pollinosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 1990; 1: 87-89.
47. Njaa F., Baekken t., Bjaamer D. et al. Levocabastine compared with sodium cromoglycate eyedrops in children with both birch and grass pollen allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 1992; 3: 39-42.
48. Clinical Research Report. R50547/30. [Evens P., Bocquie BG, Rombaut N., Neetens A. (investigators: no author provided)] Levocabastine versus placebo and cromoglycate in atopic conjunctivitis. A double-blind placebo controlled study. *Janssen Pharmaceutica.* 1986.
49. Sawa M., Masuda K., Kitano S. et al. Clinical evaluation of R50547 ophthalmic suspension in allergic conjunctivitis and vernal conjunctivitis – open study in children [translation]. *Atarashii Ganka (Journal of the eye)*; 1994: 11 (12): 1893-1902.
50. Bonini S., Pierdomenico R., Bonini S. Levocabastine eye drops in vernal keratoconjunctivitis. Annual Meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Rotterdam, The Netherlands. September 12-15, 1993. *Allergy*; 1993; 48 (16, Suppl): 41.
51. Sabbah A., Marzetto M. Azelastine eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis in young children. *Curr Med Res Opin*; 1998; 14 (3): 161-176.