

## ПІДХІД ДО ВИБОРУ АНТИГІСТАМІННОГО ПРЕПАРАТУ В ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І СТАНІВ У ДИТЯЧІЙ ПРАКТИЦІ

### Резюме

В работе представлены механизмы действия современного антигистаминного препарата, эффективность его применения при различных аллергических заболеваниях и состояниях и методы его применения.

У роботі наведено механізми дії сучасного антигістамінного препарату, ефективність його застосування при різних алергічних захворюваннях і станах і методи його застосування.

The paper presents the mechanisms of action of modern antihistamine, the effectiveness of its use in a variety of allergic diseases and states and methods of its application.

### Ключові слова

больные дети, аллергия, лечение.

хворі діти, алергія, лікування.

sick children, allergy, treatment.

В последние годы наблюдается беспрецедентный рост аллергических заболеваний как у детей, так и у взрослых. Более того, аллергопатология становится фактором выраженного нарушения качества жизни значительной части человеческой популяции. Согласно данным эпидемиологических исследований, аллергические заболевания по своей распространенности занимают третье место после сердечно-сосудистых и онкологических болезней у человека — от 20 до 40 % населения различных стран страдают от аллергии [1]. В скором времени, по результатам анализа экспертного комитета ВОЗ, половина жителей Европы будет страдать от аллергии [2]. В Украине на протяжении последних десяти лет также наблюдается не только неуклонный рост заболеваемости аллергическими заболеваниями детей, но и «омоложение» аллергопатологии, от которой страдает каждый четвертый-пятый ребенок страны [3]. Сегодня около 10 миллионов жителей Украины имеют различные проявления аллергии, требующие назначения антигистаминных препаратов [4]. В XXI веке аллергопатология в различных странах мира представляет собой глобальную медико-социальную и общегосударственную проблему, что определяет необходимость принятия эффективных мер по оптимизации методов ее профилактики и лечения.

Актуальность проблемы постоянно подчеркивается на многочисленных научных форумах. Предлагаются различные пути совершенствования специализированной медицинской помощи, оказываемой данной категории больных. Хотя и достигнут определенный прогресс в диагностике, лечении и профилактике этих заболеваний, проблема атопии, то есть способности организма к повышенной выработке медиаторов аллергии и иммуноглобулина E в ответ на воздействие антигенов окружающей среды, еще до конца не изучена.

Природа атопии комплексна, и ее развитие связано как с генетическими факторами, так и с влиянием внешней среды. В основе аллергопатологии лежат определенные нарушения иммунитета, при которых наблюдается дисбаланс между Th1- и Th2-клетками в сторону повышения активности последних. При аллергии Th2-клетки синтезируют интерлейкин (IL)-3, IL-4, IL-5, которые стимулируют B-клеточную продукцию IgE, индуцируют активность и пролиферацию эозинофилов, с повышенным образованием гистамина и других биологически активных веществ, участвующих в аллергическом процессе, способствуют росту экспрессии антигенов гистосовместимости II класса. Особенностью IgE является избирательная способность фиксироваться с помощью высокоаффинного рецептора на тучных клетках. При взаимодействии аллергена с IgE, фиксированными на поверхности тучных клеток, возникает их активация с последующим высвобождением медиаторов аллергии, в первую очередь гистамина, а также триптазы, лейкотриенов, простагландинов и фактора активации тромбоцитов. Развиваются отек тканей, гиперсекреция слизистых желез, сокращение гладкой мускулатуры, повышается сосудистая проницаемость, усиливается раздражение периферических нервных окончаний, а также стимулируется миграция эозинофилов и Th2-клеток в покровные ткани (слизистые оболочки, кожу). Формируется аллергическое воспаление, что составляет основу клинических проявлений аллергических (атопических) заболеваний.

На сегодняшний день хорошо известно, что тучные клетки опосредуют раннюю фазу аллергического ответа путем выброса ряда биологически активных веществ, активирующих специфические рецепторы (PAR-2) на эндотелиальных и эпителиальных клетках. Активация этих рецепторов запускает каскад реакций, повышающих экспрессию молекул адгезии, вызывающих хемотаксис эозинофилов. Последние, в свою очередь, запускают позднюю фазу аллергического ответа и участвуют в поддержании воспалительной реакции в тканях.

Современная концепция патогенеза atopических заболеваний, основанная на развитии хронического аллергического воспаления в тканях, предопределила применение препаратов противоаллергической направленности. Первыми такими препаратами были антигистаминные средства, которые нашли широкое клиническое применение с начала 40-х годов XX столетия. Именно разработка стратегий терапевтических вмешательств при ряде аллергических заболеваний исторически связана с выявлением роли гистамина в механизме развития главных симптомов аллергии.

Гистамин обладает широким спектром биологической активности и действует через активацию клеточных поверхностных рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR — G-protein coupled receptor). С ними связываются и нейромедиаторы, всего в несколько раз превосходящие по массе атом углерода, и более крупные белки. Из всех известных в настоящее время четырех типов рецепторов гистамина (H1-, H2-, H3-, H4-рецепторы), принадлежащих к группе GPCR, особый интерес для аллергологии представляют H1-рецепторы. Именно H1-рецепторы, преобладающие в коже и на гладкомышечных клетках, ответственны за развитие ранней и поздней (отсроченной) фазы аллергического ответа.

Лекарственные вещества, мишенью которых являются GPCR, либо связываются с активным центром, имитируя действие сигнальной молекулы, либо блокируют активный центр, преграждая доступ к нему этой молекулы.

Расшифровка механизмов взаимодействия лекарств с гистаминовыми рецепторами позволила уточнить терминологические формулировки в отношении антигистаминных препаратов и обозначить их как обратные агонисты. Обратные агонисты H1-гистаминовых рецепторов являются патогенетически оправданными средствами для лечения большинства аллергических заболеваний.

Существуют разные подходы к подавлению активности гистамина в организме. Так, например, кортикостероиды, циклоспорин А, пувотерапия подавляют высвобождение гистамина из тучных клеток; блокаторы гистаминовых рецепторов, антилейкотриеновые препараты, доксепин предотвращают действие гистамина на клетки-мишени. Большинство H1-антигистаминных препаратов представляют собой вещества, осуществляющие основное фармакологическое действие за счет активных метаболитов, образующихся после серии трансформаций исходного лекарственного препарата. Безусловным преимуществом в связи с этим обладают новые средства, полученные на основе фармакологически активных метаболитов: лекарственный препарат в этом случае лишен многих побочных эффектов своего предшественника. Среди антигистаминных средств второго поколения (неседативные антигистамины), практически не подвергающихся метаболизму, для лечения и профилактики аллергических заболеваний у детей и взрослых в настоящее время широко используется селективный обратный агонист H1-рецепторов — левовращающий оптический изомер цетиризина левоцетиризин [31]. Многочисленные клинические исследования во многих странах и на большом количестве пациентов доказали его высокую эффективность и безопасность [5–10]. Более того, безопасность левоцетиризина продемонстрирована в многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях по применению H1-блокаторов у детей [11] в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Кроме того, проведенные рандомизированные слепые плацебо-контролируемые исследования свидетельствуют, что даже длительный прием левоцетиризина (до полутора лет) детьми младшего возраста не вызывает каких-либо побочных эффектов, как клинических, так и гематологических, биохимических, ЭКГ-нарушений, патологического влияния на рост или массу тела ребенка, его поведение, развитие или обучение [12, 13].

Левецетиризин быстро всасывается в кишечнике, достигая максимальной концентрации в плазме через 0,5–1 час после приема. Биодоступность препарата близка к 100 % — это значит, что препарат почти полностью попадает в системный кровоток (около 100 % относительно исходной дозы препарата). Левецетиризин — это конечный метаболит, поэтому он не проходит печеночный метаболизм, чтобы стать активным. Левецетиризин не взаимодействует с цитохромом печени P450, в связи с чем у него нет конкурентного лекарственного взаимодействия. Это дает возможность сочетать его с антибиотиками, противогрибковыми и другими препаратами и применять у пациентов с патологией печени. Левецетиризин не обладает кардиотоксическим действием.

В связи с низким объемом распределения (0,4 л/кг) препарат обнаруживается в тканях только там, где это необходимо, а именно на клеточной мембране, и не проникает внутрь клетки. Левецетиризин выводится с мочой в неизменном виде на 86 % и с фекалиями — на 13 %. Перечисленные параметры свидетельствуют об оптимальном фармакокинетическом профиле левоцетиризина [14].

Отличительными свойствами антигистаминных препаратов второго поколения, в частности левоцетиризина, являются сродство к гистаминовым рецепторам и избирательность подавления их активности. Даже при отсутствии гистамина рецептор проявляет базальную активность. Гистамин, связываясь с рецептором, «закрепляет» его в форме активной конформации; активная конформация начинает преобладать над неактивной. Все седативные и неседативные гистаминоблокаторы, являясь обратными агонистами, «закрепляют» рецептор в неактивной форме. Поэтому они могут снижать базальную деятельность рецептора независимо от того, повышен в данный момент выброс гистамина в межклеточное пространство или нет. В результате базальной и стимулированной гистамином активности H1-рецептора повышается активность внутриклеточного фактора транскрипции ряда провоспалительных цитокинов и молекул адгезии. Так, гистамин при взаимодействии с гистаминовым рецептором I типа повышает активность фактора  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  в 8 раз, а антигистаминные препараты снижают базальную активность фактора  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  и блокируют реакцию на контакт с гистамином [15].

Степень смещения равновесия в сторону неактивной конформации зависит от природы обратного агониста. Чем выше сродство H1-антигистаминных препаратов к H1-рецептору, тем сильнее выражено их подавляющее действие на зависимое от активации  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  образование провоспалительных медиаторов и на клинические проявления, с ними связанные. Это во многом объясняет эффект противоаллергического действия левоцетиризина, обладающего выраженным сродством к H1-рецептору.

Еще одна важная характеристика взаимодействия обратного агониста с рецептором — это занятость рецепторов. Через 4 и 24 часа после приема левоцетиризина занятость составила 90 и 57 % соответственно, для фексофенадина — 95 и 24 %, для дезлоратадина — 71 и 43 %. Наивысшая занятость рецепторов обеспечивает лучший терапевтический эффект [16]. Избирательность левоцетиризина в отношении H1-гистаминовых рецепторов в два раза выше по сравнению с цетиризином, а также в 600 раз выше по отношению к другим рецепторам и ионным каналам, близким по структуре (H2-, H3-, альфа- и бета-адренорецептор, 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2</sub>, дофамин D<sub>2</sub>, аденозин A<sub>1</sub> и мускариновые рецепторы), в связи с чем его антихолинергическое и антисеротониновое действия сводятся к минимуму.

Выраженная способность левоцетиризина тормозить спонтанную и стимулированную гистамином активность  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  объясняет его угнетающее действие на секрецию медиаторов аллергического воспаления. Этим объясняется лечебное действие — уменьшение заложенности носа, благоприятное влияние на течение бронхиальной астмы, зудящих дерматозов, крапивницы и др.

У 50 % больных действие левоцетиризина развивается через 12 мин после приема однократной дозы, а у 95 % — через 0,5–1 час. Максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) в плазме крови достигается через 50 мин после однократного приема внутрь терапевтической дозы и сохраняется в течение 2 дней. C<sub>max</sub> составляет 207 нг/мл после однократного применения и 308 нг/мл — после повторного применения в дозе 5 мг.

Весьма важным свойством фармакологических препаратов является эффект комплайенса, то есть приверженности к его использованию. В частности, продолжительность терапевтического эффекта. 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 часов у здоровых мужчин [17] показало, что воздействие левоцетиризина отличалось наибольшей силой и постоянством. Более того, 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 [18].

Значимый положительный эффект и безопасность левоцетиризина с улучшением качества жизни и снижением стоимости лечения отмечены при лечении аллергического ринита, в т.ч. сезонного, конъюнктивита, дерматита, острой и хронической крапивницы [19, 20]. Использование препарата у 510 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 12 до 24 мес. продолжительностью до 18 мес. в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по раннему предупреждению астмы у детей с атопией (EPAAC) практически не выявило серьезных побочных реакций при эффективном предупреждении развития заболеваний [21, 22].

Высокий клинический эффект левоцетиризина и безопасность его применения у детей при многих аллергических заболеваниях — атопический дерматит, бронхиальная астма, отек Квинке, крапивница, аллергические реакции на фоне вакцинации — получены и отечественными учеными [23–28].

В литературе широко обсуждается вопрос о профилактическом применении антигистаминных средств при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) у детей, страдающих аллергическими заболеваниями, в частности, при бактериальных осложнениях, в случаях использования антибиотиков. Считается, что при ОРВИ антигистаминные препараты с антихолинергическим действием оказывают подсушивающее действие на слизистые оболочки. Такие свойства приписываются хлорфенирамину, входящему в состав патентованных средств (антигриппин, терафлю, антифлу, гексапневмин, контакт 400 и др.), фенилпропаноламину, дифенгидрамину. Но известно, что повторная респираторная вирусная инфекция у детей младшего возраста может способствовать развитию атопических проявлений в старшем возрасте. По

данным литературы, отмечена связь между ОРВИ у детей до года (в 48 % случаев — риновирусной этиологии) и развитием астмы, атопии и обструктивных болезней легких после 5 лет. Практическая работа врача показывает, что достаточно частой является ситуация, когда на аллергическом фоне пациента при прогрессирующем развитии инфекционного процесса возникает необходимость назначения десенсибилизирующих препаратов, и выбор препаратов этой группы не всегда однозначен.

Исследования по использованию левоцетиризина позволяют по-новому оценить роль селективных (без антихолинергического эффекта) антигистаминов при респираторных инфекциях. Основанием для изучения левоцетиризина при риновирусной инфекции послужило появление убедительных доказательств его неантигистаминных противовоспалительных, противоаллергических эффектов. Выявлено, что левоцетиризин снижает продукцию ICAM-1 — главного рецептора для риновирусов человека [9]. Эта особенность обусловлена тем, что левоцетиризин ингибирует NF-κB, снижает продукцию IL-8, TNF-альфа, RANTES, GM-CSF, -IL-6, TLR-3-экспрессию. Левоцетиризин достоверно снижает репликацию риновирусов, по-видимому, не только за счет ICAM-1, но также за счет подавления цитоплазматического роста вирусов, включая геномную репликацию, синтез протеина, сборку и выброс вирусов. Левоцетиризин в 100 раз снижает титр риновирусов в назальных эпителиальных и альвеолярных (II типа) клетках человека, что явно купирует проявления инфекционного процесса и облегчает течение заболевания. На фоне этого достоверно снижается риск обострения бронхиальной астмы.

Учитывая эффективность левоцетиризина, широкую доказательную базу его применения, профиль безопасности, в Украине, в клинике профессора Ю.В. Марушко, в комплексной терапии детей с острыми пневмониями и бронхитами был применен препарат L-цет (левоцетиризина дигидрохлорид). Включение препарата в комплекс терапии, с одной стороны, предупредило развитие обострения аллергического процесса, с другой — не вызывало побочных отрицательных реакций [24]. Использование препарата L-цет у детей с пневмониями и бронхитами не только предупреждало развитие атопических проявлений на фоне заболевания и лечения антибактериальными средствами, но и значимо снижало уровень сывороточного IgE [29].

Также существует необходимость использования антигистаминных препаратов у детей с аллергопатологией при проведении профилактической вакцинации. Особенно это важно у пациентов с персистирующим течением аллергических заболеваний — бронхиальной астмы, атопического дерматита, которым показано назначение левоцетиризина за 1–2 дня до и на 3–4-й день после прививки [30].

Препарат левоцетиризина дигидрохлорида (L-цет) выпускается для детей в форме сиропа 2,5 мг/5 мл, фл. 60 или 100 мл. Препарат назначают детям с 6 месяцев внутрь натошак. Детям с 6 месяцев — по 1,25 мг (2,5 мл) 1 раз в сутки. С 1 года до 6 лет — по 1,25 (2,5 мл) 2 раза в сутки. Детям с 6 до 12 лет препарат назначается по 5 мг (10 мл) 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения зависит от вида, тяжести и проявлений заболевания: при поллинозе назначают в среднем в течение 3–6 недель; в случае кратковременного контакта с аллергеном (пыльца растений) достаточно применять препарат в течение 1 недели. При хронических заболеваниях (круглогодичный ринит, идиопатическая крапивница) продолжительность лечения — до 12 месяцев.

Таким образом, многочисленные исследования последних лет, проведенные как в Украине, так и за рубежом, свидетельствуют, что препарат левоцетиризин (L-цет сироп) является одним из самых эффективных и безопасных препаратов из группы антигистаминов, используемых для лечения аллергических заболеваний у детей. Более того, сегодня в условиях многочисленных предложений фармацевтических средств, относящихся к данной группе препаратов, он может быть достаточно оптимальным в терапии аллергических заболеваний у детей, а также в лечении различных заболеваний, протекающих на аллергическом фоне.

#### Список літератури

1. Ревякина В.А. Атопические заболевания у детей на современном этапе // Лечащий врач. — 2004. — № 2.
2. 25-й ежегодный Конгресс ЕААСI (Вена, Австрия, 10–14 июня 2006 г.) «Аллергический ринит» // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — № 2(03). — С. 62-64.
3. Недельская С.Н., Бессикало Т.Г. Аллергия и антигистаминные препараты // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 8(12). — С. 3-4.
4. Пухлик Б.М. Алергологія в Україні: актуальні проблеми // Укр. мед. газета. — 2006. — № 7–8. — С. 24-25.
5. Chen C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine // Curr. Med. Chem. — 2008. — 15(21). — P. 2173-2191.
6. Strolin M. et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2001. — 57. — P. 571-582.

7. Hasala H., Janka-Junttila M., Moilanen E., Kankaanranta H. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils // *Allergy Asthma Proc.* — 2007, Sep-Oct. — 28(5). — P. 582-591.
8. Shih M.Y., Hsu J.Y., Weng Y.S., Fu L.S. Influence of cetirizine and levocetirizine on two cytokines secretion in human airway epithelial cells // *Allergy Asthma Proc.* — 2008, Sep-Oct. — 29(5). — P. 480-485.
9. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Левоцетиризин: современные аспекты применения при аллергических заболеваниях с точки зрения доказательной медицины // *Лечащий врач.* — 2005. — № 10.
10. Walter Canonica G., Bousquet J., Van Hammee G. et al. XPERT Study Group Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis // *Respiratory medicine.* — 2006. — Vol. 100(10). — P. 1706-1715.
11. Allotey P., Reidpath D.D., Elisha D. Social medication and the control of children: a qualitative study of over-the-counter medication among Australian children // *Pediatrics.* — 2004. — 114. — e 378-83.
12. Grant A.J., Riethuisen J.-M., Moulart B., De Vos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — Vol. 88. — P. 190-197.
13. Larbig M., Stamm H., Hohlfeld J., Krug N. Levocetirizine but not desloratadine inhibits histamine-induced changes of nasal temperature measured by facial thermography // *EAACI.* — 2003.
14. Gillard M., Christophe B., Wels B. et al. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity // *Inflamm. Res.* — 2003, Apr. — 52. — Suppl. 1. — S49-50.
15. Leurs R., Church M.K., Tagliatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // *Clin. Exp. Allergy.* — 2002. — 32. — P. 489-498.
16. Гуцин И.С. Разнообразие противоаллергического действия цетиризина // *РАЖ.* — 2006. — № 4. — С. 33-44.
17. Klimek L. Levocetirizine: from scientific evidence to a potent modern-day treatment of today's allergic patients // *Drugs Today (Barc.)*. — 2009. — Vol. 45(3). — P. 213-225.
18. Shih M.Y., Hsu J.Y., Weng Y.S., Fu L.S. Influence of cetirizine and levocetirizine on two cytokines secretion in human airway epithelial cells // *Allergy Asthma Proc.* — 2008. — Vol. 29(5). — P. 480-485.
19. Gandon J.M., Allain H. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 54. — P. 51-58.
20. Klimek L. Levocetirizine: from scientific evidence to a potent modern-day treatment of today's allergic patients // *Drugs Today (Barc.)*. — 2009. — Vol. 45(3). — P. 213-225.
21. Potter P.C. Paediatric Levocetirizine Study Group Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy* // *Asthma, Immunology.* — 2005. — Vol. 95(2). — P. 175-180.
22. Simons F. Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study // *Pediatr. Allergy and Immunol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 535-542.
23. Warner J. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months treatment and 18 months posttreatment follow-up // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 929-937.
24. Марушко Ю.В. Опыт применения левоцетиризина в педиатрической практике // *Здоровье ребенка.* — 2014. — № 8. — С. 43-48.
25. Абатуров А.Е., Высочина И.Л. Значение антигистаминных препаратов при лечении аллергических заболеваний у детей // *Здоровье ребенка.* — 2011. — № 6.
26. Чернышева О.Е. Антигистаминные средства в лечении аллергического ринита // *Здоровье ребенка.* — 2014. — № 2. — С. 93-98.
27. Аряев Н.Л., Горностаева Н.Ю., Шевченко И.М., Поплавская Л.Л. Результаты терапии атопического дерматита у детей с использованием препарата левоцетиризина гидрохлорид // *Здоровье ребенка.* — 2012. — № 7.
28. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Кондратенкова Т.В. Ефективність застосування препарату L-цет у дітей із сезонним алергічним ринітом // *Здоровье ребенка.* — 2013. — № 8.
29. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г. Можливості застосування левоцетиризину в терапії бронхітів та пневмоній у дітей з атопічними станами // *Здоровье ребенка.* — 2013. — № 4.
30. Разина Л.А., Супрун Е.Н., Смолкин Ю.С. Распространенные аллергические заболевания детей раннего возраста: особенности проявлений, применение антигистаминных препаратов, профилактическая вакцинация // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* — 2012. — № 3.
31. Abramovits W., Gupta A. Xyzal (levocetirizine dihydrochloride) // *Skinmed.* — 2008, Mar-Apr. — 7(2). — P. 84-85.