

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.2.013>



Санникова Н.Н.^{1,2}, Артишевский С.Н.³, Сушинский В.Э.³

¹ Солигорская центральная районная больница, Солигорск, Беларусь

² Республиканская больница спелеолечения, Солигорск, Беларусь

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Новый препарат для лечения аллергического ринита

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 20.03.2024

Принята: 26.04.2024

Контакты: NNSann@rambler.ru

Резюме

Аллергический ринит – самое распространенное аллергическое заболевание. Тесалин – новый препарат растительного происхождения, предназначенный для лечения аллергического ринита. Для изучения механизмов действия препарата Тесалин проведены исследования, которые позволяют предположить, что основой его фармакологической активности является ингибирование синтеза лейкотриенов, гистамина и интерлейкинов. Клинические исследования показали эффективность и безопасность препарата Тесалин как у взрослых пациентов, так и у детей. Для сравнения эффективности широко используемых антигистаминных препаратов и препарата Тесалин проведены рандомизированные исследования. Тесалин, в отличие от традиционно используемых антигистаминных препаратов, значительно уменьшает назальную обструкцию, ингибируя синтез лейкотриенов, и не оказывает седативного и снотворного эффекта. При тяжелых формах аллергического ринита может применяться в комбинации с другими препаратами: антигистаминными, топическими глюкокортикостероидами. Механизм действия Тесалина отличается от механизма действия антилейкотриеновых препаратов, возможно, в будущем он будет применяться для лечения бронхиальной астмы, хронических риносинуситов и полипов носа. Исследования показали профилактическое действие Тесалина и возможность его использования не только для купирования симптомов, но и для их предупреждения.

Ключевые слова: аллергический ринит, Тесалин, назальная обструкция, лейкотриены, антилейкотриеновые препараты, антигистаминные препараты

Sannikova N.^{1,2}, Artishevski S.³, Sushinski V.³

¹ Soligorsk Central District Hospital, Soligorsk, Belarus

² Republican Speleotherapy Hospital, Soligorsk, Belarus

³ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

A New Drug for the Treatment of Allergic Rhinitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 20.03.2024

Accepted: 26.04.2024

Contacts: NNSann@rambler.ru

Abstract

Allergic rhinitis is the most common allergic disease. Tesalin is a new herbal drug intended for the treatment of allergic rhinitis. To study the mechanisms of action of the drug Tesalin, studies have been conducted that suggest that the basis of its pharmacological activity is the inhibition of the synthesis of leukotrienes, histamine and interleukins. Clinical studies have shown the effectiveness and safety of Tesalin in both adult patients and children. Randomized studies were conducted to compare the effectiveness of commonly used antihistamines and the drug Tesalin. Tesalin, unlike traditionally used antihistamines, significantly reduces nasal obstruction by inhibiting the synthesis of leukotrienes, and does not have a sedative and hypnotic effect. In severe forms of allergic rhinitis, it can be taken in combination with other drugs: antihistamines, topical glucocorticoids. The mechanism of action of Tesalin differs from the mechanism of action of antileukotriene drugs; perhaps in the future it will be used to treat bronchial asthma, chronic rhinosinusitis and nasal polyps. The study showed the preventive effect of Tesalin and the possibility of its use not only to relieve symptoms, but also to prevent them.

Keywords: allergic rhinitis, Tesalin, nasal obstruction, leukotrienes, antileukotriene drugs, antihistamines

Аллергический ринит – самое распространенное аллергическое заболевание, от него страдают примерно 400 миллионов человек по всему миру [1]. Распространенность аллергического ринита с годами растет вместе с ростом урбанизации и загрязнением окружающей среды, которые считают одними из ведущих причин заболевания [2–6].

Аллергический ринит – хроническое заболевание слизистой оболочки носа, обусловленное иммуноглобулинами Е, проявляется чиханием, зудом носа, водянистыми выделениями из носа (ринорее) и заложенностью носа, которые проходят спонтанно или под влиянием лечения [7]. Симптомы появляются при контакте с аллергеном, т. е. повторяются в одних и тех же местах, в одно и то же время. Причиной аллергического ринита являются следующие группы аллергенов: бытовые, эпидермальные, плесневые и пыльцевые.

Основные принципы лечения аллергического ринита [7]:

- избегать контакта с аллергенами;
- прием медикаментозных препаратов;
- проведение аллерген-специфической иммунотерапии.

С целью повышения качества жизни пациентов с аллергическим ринитом разрабатываются новые медикаментозные препараты.

Тесалин – новый препарат растительного происхождения, предназначенный для лечения аллергического ринита. Получают Тесалин из листьев петаситы гибридной (рис. 1).

Петасита гибридная, или белокопытник (*Petasites hybridus*), – травянистое растение семейства Asteraceae, произрастающее в Европе, Северной Африке и Южной/Западной Азии. Листья его содержат изомерную смесь петазинов и некоторое количество пирролизидиновых алкалоидов. По химическому составу петазины представляют собой сложные эфиры бутеновой кислоты, спиртов петазола, изопетазола и неопетазола – петазин, изопетазин, неопетазин (рис. 2). Пирролизидиновые алкалоиды описаны в литературе как токсичные вещества.

Zeller вывел сорт петаситы гибридной с очень низким содержанием пирролизидиновых алкалоидов и высоким содержанием петазина под названием Petzell®. Он используется исключительно для производства стандартизированного экстракта Ze339 – действующего вещества лекарственного препарата Тесалин (Zeller Medical AG, Швейцария) [8]. Тесалин представляет собой белые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 8 мг петазинов.



Рис. 1. Петасита гибридная
Fig. 1. Petacita hybrid

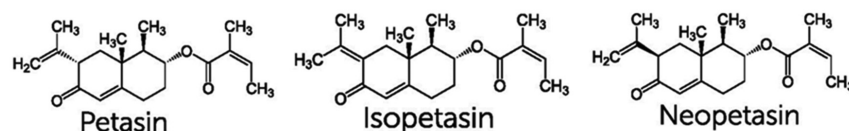


Рис. 2. Изомеры петазинов
Fig. 2. Petazine isomers

Для изучения механизмов действия препарата Тесалин проведены исследования [9–11], которые позволяют предположить, что основой фармакологической активности Тесалина является ингибирование синтеза лейкотриенов, гистамина и интерлейкинов.

Лейкотриены – мощные медиаторы заболеваний дыхательных путей, включая аллергический ринит, они синтезируются из арахидоновой кислоты в тучных клетках и эозинофилах и оказывают важное стимулирующее действие на предшественников тучных клеток в костном мозге. Лейкотриены способствуют отеку слизистой оболочки полости носа, что клинически проявляется назальной обструкцией. Установлено, что при аллергическом рините эозинофилы, нейтрофилы и макрофаги являются важными эффекторными клетками воспаления, которые способствуют повреждению тканей за счет высвобождения медиаторов [10]. Стандартизированный экстракт Ze339 (Тесалин) ингибирует синтез лейкотриенов в макрофагах человека, стимулированный фактором активации тромбоцитов, а также опосредованный пептидом комплемента C5a синтез лейкотриенов в эозинофилах и нейтрофилах. Эффекты Тесалина были аналогичны эффектам zileutона (ингибитора синтеза лейкотриенов в эозинофилах и нейтрофилах человека). Однако наблюдалась разница в концентрации внутриклеточных ионов кальция. В то время как предварительная обработка Ze339 полностью блокировала увеличение концентрации ионов кальция, zileuton не оказывал существенного влияния на концентрацию ионов кальция. Эти результаты позволяют предположить, что Тесалин блокирует пути сигнальной трансдукции, инициируемые рецепторами, связанными с G-белком, на уровне или выше высвобождения ионов кальция из клеток [10]. Дополнительные данные о механизме действия на эозинофилы показывают, что петазин блокирует высвобождение эозинофильного катионного белка, предотвращает увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция, а также транслокацию 5-липоксигеназы. Хотя различия в индивидуальных уровнях воздействия на несколько внутриклеточных путей были очевидны между изомерами петазина, все изомеры в конечном итоге показали одинаковое ингибирующее влияние на синтез лейкотриенов [10].

Гистамин является основным медиатором аллергических реакций, он вызывает чихание, зуд и ринорею. Тесалин оказывает лишь незначительное ингибирующее действие на гистаминовые H1-рецепторы. Однако в назальном секрете пациентов с аллергическим ринитом было обнаружено значительное снижение уровня гистамина после 5-дневного лечения Тесалином по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, в назальном секрете (но не в лейкоцитах периферической крови) была ниже и концентрация лейкотриенов. Это позволяет предположить, что Тесалин реагирует в месте воспаления и не вызывает системной иммуносупрессии [10].

В другом клиническом исследовании [11] пациентам назначали Тесалин до контакта с аллергеном. Стандартизированный экстракт Ze339 снижал уровни интерлейкина-8 и лейкотриена B4 в назальных секретах еще до контакта с аллергеном, что указывает на профилактический эффект при аллерген-индуцированной назальной обструкции.

Эксперименты на мышинной модели [12] показывали противоастматическое действие Ze339 за счет снижения иммунного ответа Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа, о чем свидетельствует значительное снижение продукции интерлейкина-4 и интерлейкина-5. Также отмечено снижение активности эозинофильной пероксидазы в легочной ткани и уменьшение накопления эозинофилов в легочной паренхиме.

Таким образом, исследования показывают, что стандартизированный экстракт Ze339 может иметь уникальный механизм действия, который полностью отличается от механизма действия доступных в настоящее время препаратов для лечения аллергического ринита [9, 13]. В отличие от антагонистов гистаминовых и лейкотриеновых рецепторов или глюкокортикоидов, стандартизированный экстракт Ze339 (Тесалин) практически не связывается ни с гистаминовыми H1-рецепторами, ни с лейкотриеновыми рецепторами, ни с ядерными глюкокортикоидными рецепторами. Исследования *in vitro* показали, что Ze339 ингибирует биосинтез лейкотриенов в тучных клетках и эозинофилах, а также блокирует дегрануляцию активированных тучных клеток и эозинофилов [10]. Полученные данные являются доказательством воздействия Ze339 как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа (рис. 3), что дает возможность использовать его для лечения аллергических заболеваний.

Кауфелер Р. и др. протестировали эффективность и безопасность стандартизированного экстракта Ze339 у пациентов с сезонным аллергическим ринитом с января по сентябрь 2004 г. (Швейцария). В открытом постмаркетинговом наблюдательном исследовании 580 пациентов получали в среднем по 2 таблетки Тесалина ежедневно в течение 2 недель. Такие симптомы, как ринорея, чихание, заложенность носа, слезотечение, покраснение глаз и раздражение кожи, оценивались с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в диапазоне от 0 (нет симптомов) до 10 (максимальное проявление симптомов) [14].

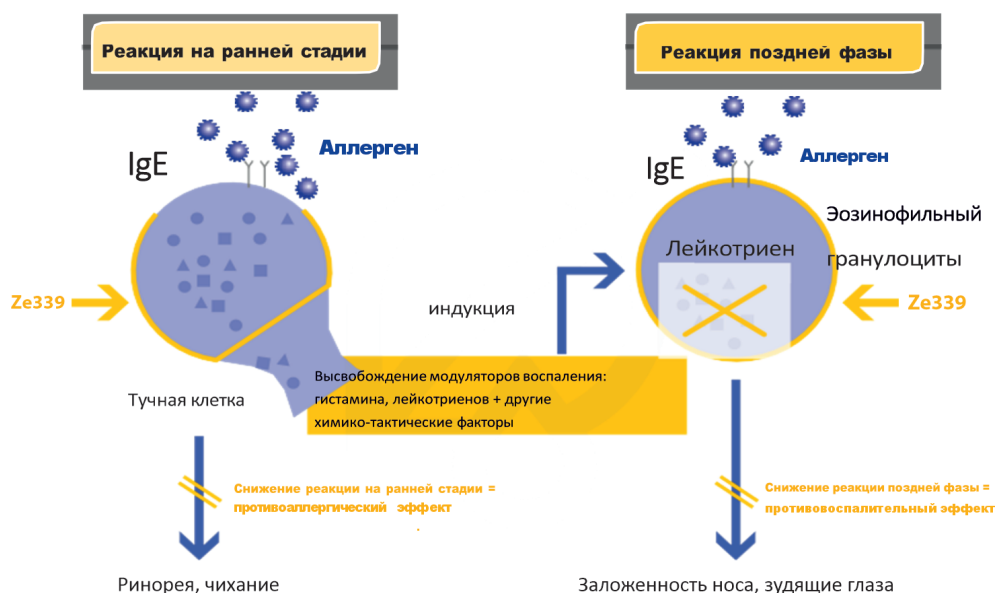


Рис. 3. Воздействие стандартизированного экстракта Ze339 на раннюю и на позднюю фазу аллергического ответа

Fig. 3. The effect of the standardized Ze339 extract on the early and late phases of the allergic response

В 150 врачебных кабинетах прошли лечение 580 пациентов в возрасте от 6 до 90 лет (средний возраст – 38 лет) с симптомами сезонного аллергического ринита. Тесалин в качестве единственного препарата получали 329 (57%) пациентов; 148 (26%) – получали 1 дополнительный противоаллергический препарат; 103 (18%) – принимали 2 дополнительных препарата.

Симптомы сезонного аллергического ринита уменьшились у 90% пациентов. 88% пациентов отметили уменьшение ринореи, средняя оценка по ВАШ снизилась с 6 баллов до 2,4. 30% пациентов за 14 дней лечения полностью избавились от чихания (ВАШ – от 6 баллов до 2,1). Средний исходный балл по шкале заложенности носа составил 5,7; после 14 дней лечения препаратом Тесалин – 2,3. Аналогичный результат был получен в отношении зуда в носу: средний балл уменьшился с 5,7 до лечения до 2,1 после лечения. К концу исследования у 28% пациентов больше не наблюдалось этого симптома. Покраснение глаз и слезотечение до начала лечения оценивались в 5,3 балла и 2,0 балла после лечения. Раздражение кожи как симптом сезонного аллергического ринита до начала терапии было у 185 пациентов, средний исходный балл составил 3,6, после терапии – 1,5 балла. Различия наблюдения до и после терапии были статистически значимыми и имели отношение ко всем симптомам. Улучшение было обратно пропорционально тяжести симптомов.

Оценили Тесалин как эффективный 80% пациентов, 92% – отметили хорошую его переносимость. У 80% наблюдаемых пациентов повысилось качество жизни.

Дополнительную противоаллергическую терапию получали 44% пациентов. Это сочетание не привело к лучшему эффекту, чем тот, который был достигнут с помощью монотерапии Тесалином.

Частота нежелательных явлений в виде желудочно-кишечного дискомфорта составила 3,8%, что было оценено как несерьезные нежелательные явления. Они обозначены как возможные побочные реакции в инструкции по применению препарата Тесалин и, следовательно, были рассмотрены как возможно связанные с приемом Тесалина, независимо от возможных других причин этих событий.

Исследователи не отмечают меньшую эффективность Тесалина и большую частоту нежелательных явлений у детей.

Исследование эффективности препарата провели в Венесуэле М. Родригес де Маркис и др. [15]. Симптомы аллергического ринита регистрировались у 927 пациентов с сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом в течение двух недель, предшествующих лечению стандартизированным экстрактом листьев *Petasites Hybridus* Ze339 (Тесалин) и на 0, 7, 14 и 28-е сутки после начала лечения. Пациенты принимали одну таблетку стандартизированного экстракта листьев *Petasites Hybridus* Ze339 (Тесалин) два или три раза в день в течение 28 дней. Из 927 пациентов 774 завершили его. Средний возраст пациентов составил $35,95 \pm 15,5$ года, включая 92 пациентов в возрасте до 18 лет. Женщин было 64%, мужчин – 36%.

Эффективность препарата определялась исключительно на основании ответов пациентов на соответствующий пункт опросника.

До начала наблюдения только у 2,51% пациентов не было ринореи, через 28 дней этот симптом отсутствовал у 73,32% пациентов. Заложенности носа не было только у 0,61% пациентов в момент включения в исследование, а к концу исследования заложенность носа не наблюдалась у 63,53%. До начала лечения чихание отсутствовало у 2,05% пациентов, через 28 дней – у 69,35%. Зуд глаз на момент включения

в исследование не беспокоил 9,37%, а в конце исследования – 85,29%. Покраснение глаз отсутствовало у 15,23% пациентов в начале исследования по сравнению с 91,48% в конце. Зуд нёба не беспокоил 10,95% пациентов в начале исследования по сравнению с 65,06% в конце. У большинства пациентов, вошедших в исследование, в начале исследования наблюдались умеренные симптомы ринита, а в конце – симптомы либо отсутствовали, либо были легкими. Графически результаты исследования представлены на рис. 4.

Переносимость препарата как хорошую врачи, наблюдающие пациентов, оценили у 90,70% пациентов, а сами пациенты отметили в 94,47% случаев.

У 87,33% пациентов улучшилось состояние в течение первой недели лечения, а 84,15% – достигли полного исчезновения или значительного уменьшения симптомов.

Открытое пилотное исследование проведено Томет и др. [13] в 2002 г. В исследование были включены шесть пациентов (4 женщины и 2 мужчин в возрасте от 19 до 42 лет), страдающих аллергическим ринитом.

Пациенты получали по две таблетки Тесалина три раза в день в течение пяти дней. Ключевые медиаторы аллергии и воспаления ежедневно определялись в назальном секрете. Для оценки влияния Тесалина на заложенность носа ежедневно проводили риноманометрию.

Концентрации гистамина, цистеиниллейкотриенов и LTB₄ были значительно снижены по сравнению с исходными значениями до лечения. Было обнаружено, что назальное сопротивление быстро уменьшается, достигая статистической значимости по сравнению с исходным уровнем на 2-й день лечения (рис. 5). Поток воздуха увеличился через 90 минут после введения начальной дозы и продолжал улучшаться

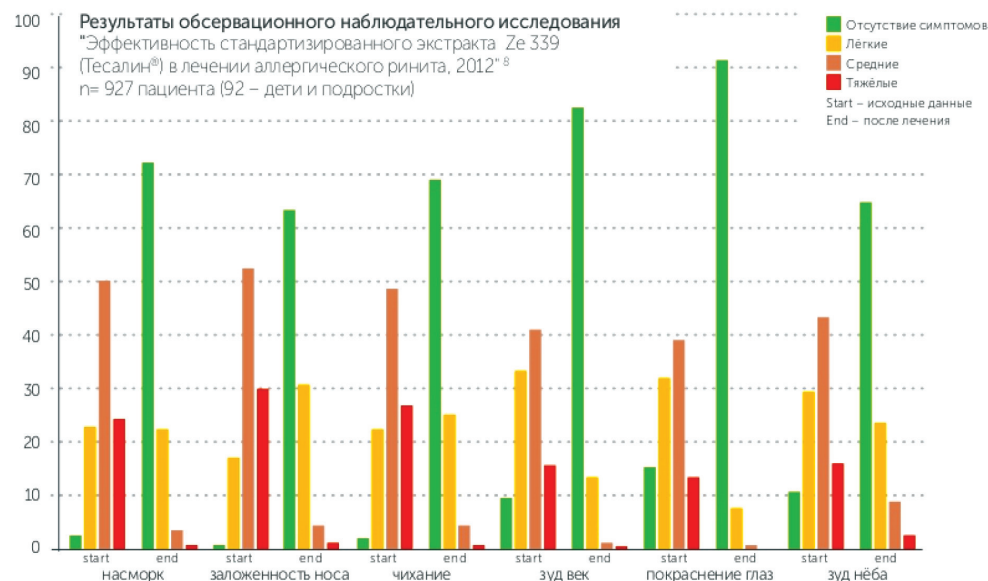


Рис. 4. Результаты исследования
Fig. 4. Research results



Рис. 5. Риноманометрия (мл/с)
Fig. 5. Rhinomanometry (ml/s)

в течение последующих дней лечения. Пунктирная линия представляет нормальный уровень носового воздушного потока.

В 2012–2013 гг. М. Блоса и др. в Швейцарии проведено неинвазивное наблюдательное исследование для оценки эффективности действия стандартизированного экстракта листьев белокопытника гибридного (Petasites Hybridus) (Тесалин) на ранние аллергические и поздние воспалительные симптомы аллергического ринита у швейцарских амбулаторных пациентов [16]. Исследование проводилось врачами общей практики и аллергологами, наблюдалось 226 пациентов. Промежуточный осмотр проводился через 2–4 недели после первичного осмотра, а заключительный осмотр – через 2–4 месяца. Средняя продолжительность исследования составила 63 дня, 75% пациентов проходили лечение не менее 4 недель. С монотерапии Тесалином начали 58,5% пациентов, а 41,5% – получали другие противоаллергические и/или симпатомиметические препараты. В обеих группах общая оценка аллергических симптомов и общая оценка воспалительных симптомов были значительно снижены, а показатели качества жизни улучшились (рис. 6). И врачи, и пациенты были удовлетворены лечением и концепцией терапии не только при краткосрочном (сезонном) лечении, но и при долгосрочном. Переносимость была хорошей: наблюдалось только три легких нежелательных явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Таким образом, данное исследование подтверждает эффективность стандартизированного экстракта листьев белокопытника гибридного Ze339 (Тесалин) для лечения ранних аллергических и поздних воспалительных симптомов аллергического ринита.

Лечение аллергического ринита чаще всего начинают с антигистаминных препаратов. Они уменьшают ринорею и чихание, но менее эффективны при заложенности носа и могут вызывать седативный эффект и сонливость. Для сравнения эффективности широко используемых антигистаминных препаратов и препарата Тесалин проведены рандомизированные исследования.

Шаповал А. и др. в амбулаторных клиниках Швейцарии и Германии в 1999–2000 гг. провели рандомизированное слепое контролируемое исследование эффективности таблеток стандартизированного экстракта белокопытника Ze339 и неседативного



Рис. 6. Результаты исследования
Fig. 6. Research results

антигистаминного препарата цетиризина [17]. Участвовало 125 пациентов с сезонным аллергическим ринитом старше 18 лет, 64 из них принимали 4 таблетки Тесалина в сутки и 61 пациент – 1 таблетку цетиризина (10 мг) вечером. Оба препарата назначались в течение 2 недель ежедневно. Пациенты оценивали самочувствие до начала лечения и через 2 недели. Улучшение показателей качества жизни (использовалась анкета оценки качества жизни SF-36) было одинаковым в двух группах лечения по всем критериям. Тесалин и цетиризин также были одинаково эффективны в отношении общего улучшения по шкале общих клинических симптомов (медиана 3 в обеих группах). Оба вида лечения хорошо переносились, но в группе цетиризина 8 зарегистрированных нежелательных явлений были связаны с седативными эффектами (сонливость и утомляемость), несмотря на то что препарат считался неседативным антигистаминным. Исследователи пришли к выводу, что эффекты стандартизированного экстракта Ze399 аналогичны эффектам цетиризина у пациентов с сезонным аллергическим ринитом при слепой оценке пациентами и врачами. Тесалин следует назначать для лечения сезонного аллергического ринита, когда необходимо избежать седативного действия антигистаминных препаратов.

Шаповал А. и др. провели проспективное рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование стандартизированного экстракта белокопытника (Ze339; 8 мг общего петазина; одна таблетка Тесалина трижды в день), фексофенадина (Telfast 180°, одна таблетка один раз в день) и плацебо у 330 пациентов с интермиттирующим аллергическим ринитом [18]. Пациенты принимали лечение в течение 2 недель. Исследователи установили, что и Тесалин, и фексофенадин превосходили по эффективности плацебо, при этом различий в эффективности между этими препаратами выявлено не было. Частота нежелательных явлений оказалась одинаковой в каждой группе, но симптомы, связанные с седацией, составляли три четверти всех событий, зарегистрированных при приеме фексофенадина, и чуть более одной трети всех событий в двух других группах лечения.

Думитру А.Ф. и др. провели исследование, целью которого было оценить эффективность и механизм действия Тесалина, дезлоратадина и плацебо на симптомы

аллергического ринита, назальный поток воздуха и уровни местных медиаторов после односторонней назальной провокации аллергеном [19]. В этом двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании 18 пациентов с аллергическим ринитом на пыльцу трав получали Тесалин, дезлоратадин и плацебо в течение 5 дней перед назальной стимуляцией аллергеном экстракта пыльцы трав. Риноманометрию, оценку симптомов и определение уровня местных медиаторов воспаления проводили в течение 24 часов после введения аллергена. Установлено, что при применении Тесалина время значительного уменьшения заложенности носа ($5,4 \pm 1,6$ часа) после воздействия аллергена (время возврата к 90% от исходного значения) было значительно короче, чем при использовании плацебо ($9,1 \pm 2,3$ часа) и дезлоратадина ($10,7 \pm 2,5$ часа). Также стандартизированная оценка симптомов заложенности носа Ze339 ($3,2 \pm 1,3$ часа) показала значительно более быстрое облегчение (время возврата к исходному значению) по сравнению с плацебо ($8,3 \pm 2,4$ часа) и дезлоратадином ($4,5 \pm 1,2$ часа). Выявлено, что стандартизированный экстракт Ze339 (Тесалин) значительно снижал уровень интерлейкина-8 и уровень лейкотриена B4 в назальном секрете до провокации. Следовательно, Тесалин по сравнению с дезлоратадином и плацебо более эффективен в облегчении симптомов заложенности носа и ингибировании важнейших компонентов хемокиновой сети и представляет собой новый симптоматический и, возможно, профилактический препарат для лечения аллергического ринита.

Таким образом, лекарственный препарат Тесалин является принципиально новым, не имеющим аналогов препаратом для лечения сезонного аллергического ринита. Тесалин, в отличие от традиционно используемых антигистаминных препаратов, значительно уменьшает назальную обструкцию, ингибируя синтез лейкотриенов, и не оказывает седативного и снотворного эффекта.

Тесалин британской компании Amaxa Ltd имеет более чем 20-летний опыт использования в странах Европы, эффективен и безопасен для детей старше 12 лет.

Тесалин назначается взрослым и детям старше 12 лет по 2 таблетки в день. В случае сильного воздействия пыльцы можно увеличить до 3 раз по 1 таблетке в день.

При тяжелых формах аллергического ринита может приниматься в комбинации с другими препаратами: антигистаминными, топическими глюкокортикостероидами. Механизм действия Тесалина отличается от механизма действия антилейкотриеновых препаратов. Возможно, в будущем он будет применяться для лечения бронхиальной астмы, хронических риносинуситов и полипов носа.

Исследования показали профилактическое действие Тесалина и возможность его использования не только для купирования симптомов, но и для их предупреждения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014;7:12. doi: 10.1186/1939-4551-7-12
- Elholm G. et al. The Danish urban-rural gradient of allergic sensitization and disease in adults. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:103–11. doi.org/10.1111/cea.12583
- Li CW. et al. Epidemiological characterization and risk factors of allergic rhinitis in the general population in Guangzhou city in China. *PLoS One.* 2014;9:1149–50. doi: 10.1371/journal.pone.0114950
- Wang JJ. et al. Allergens, air pollutants, and childhood allergic diseases. *Int J Hyg Environ Health.* 2016;219:66–71. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.09.001
- Leung TF, Ko FW, Wong GW. Roles of pollution in the prevalence and exacerbations of allergic diseases in Asia. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:42–7. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.031
- D'Amato G, Akdis C. Global warming, climate change, air pollution and allergies. *Allergy.* 2020;75:2158–60. doi: 10.1111/all.14527

7. Bousquet, J. et al. The Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Approach of Value-Added Medicines: as-needed treatment in allergic rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2022;10(11):2878–2888. doi.org/10.1016/j.jaip.2022.07.020
8. Schenk A. et al. UPLC TOF MS for sensitive quantification of naturally occurring pyrrolizidine alkaloids in Petasites hybridus extract (Ze 339). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2015 Aug 1;997:23–9. doi: 10.1016/j.jchromb.2015.05.027.
9. Thomet O, Simon H. Petasins in the treatment of allergic diseases: results of preclinical and clinical studies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 Oct;129(2):108–12. doi: 10.1159/000065884.
10. Thomet O. et al. Differential inhibition of inflammatory effector functions by petasin, isopetasin and neopetasin in human eosinophils. *Clin Exp Allergy*. 2001 Aug;31(8):1310–20. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01158.x.
11. Dumitru A. et al. Petasol butenoate complex (Ze 339) relieves allergic rhinitis-induced nasal obstruction more effectively than desloratadine. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1515–21. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.045.
12. Brattström A. et al. Petasites Extract Ze 339 (PET) Inhibits Allergen-induced Th2 Responses, Airway Inflammation and Airway Hyperreactivity in Mice. *Phytotherapy Research*. 2009;24(5):680–5. doi.org/10.1002/ptr.2972
13. Thomet O. et al. Anti-inflammatory activity of an extract of Petasites hybridus in allergic rhinitis. *International Immunopharmacology*. 2002;2:997–1006. doi.org/10.1016/S1567-5769(02)00046-2
14. Käufeler R. et al. Efficacy and safety of butterbur herbal extract Ze 339 in seasonal allergic rhinitis: postmarketing surveillance study. *Adv Ther*. 2006;23(2):373–84. doi: 10.1007/BF02850143.
15. Rodríguez de Marquis M. Effectiveness of the standardized extract of leaves of Petasites Hybridus (Tsalin®) in the treatment of allergic rhinitis. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 2012;31(1):11–16.
16. Blosa M. Et al. Treatment of Early Allergic and Late Inflammatory Symptoms of Allergic Rhinitis with Petasites Hybridus Leaf Extract (Ze 339): Results of a Noninterventional Observational Study in Switzerland. *Pharmaceuticals*. 2021;14(3):180. doi.org/10.3390/ph14030180
17. Schapowal A. Randomised controlled trial of butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic rhinitis. *BMJ*. 2002;324. doi.org/10.1136/bmj.324.7330.144
18. Schapowal A. Treating intermittent allergic rhinitis: a prospective, randomized, placebo and antihistamine-controlled study of Butterbur extract Ze 339. *Phytother Res*. 2005. 19(6):530–7. doi: 10.1002/ptr.1705.
19. Dumitru A. Petasol butenoate complex (Ze 339) relieves allergic rhinitis-induced nasal obstruction more effectively than desloratadine *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1515–21. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.045.