



Джимшелейшвили Н.П.

Московский государственный медико-стоматологический университет имени
А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Новый взгляд на лечение взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 21.04.2023

Принята: 22.05.2023

Контакты: npjent@gmail.com

Резюме

Введение. Проблема прогнозирования, своевременной профилактики и усовершенствования методов лечения круглогодичного аллергического ринита входит в ряд важнейших задач современной оториноларингологии. Ввиду этого многие коллеги пытаются найти наиболее эффективные схемы лечения для пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом. В данной статье отражена важность современного подхода к терапии таких пациентов.

Цель. Оценка большей эффективности и создание алгоритма лечения с применением мометазона, азеластина и цетиризина в комбинациях у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом, достижение максимального периода ремиссии, определение качественного уровня комфорта пациентов при применении различных схем медикаментозного лечения.

Материалы и методы. Для анализа было принято решение провести сравнительное исследование между монотерапией топическими глюкокортикостероидами и комбинированной терапией, состоящей из топических глюкокортикостероидов совместно с интраназальными антигистаминными препаратами, а также в комбинации с пероральными антигистаминными препаратами. Исследование проводилось на базе кафедры оториноларингологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова.

Результаты. Исследование показало, что у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом использование комбинированных препаратов топических глюкокортикостероидов с интраназальными антигистаминными препаратами может быть эффективным и значительно улучшать качество жизни, при этом за более короткий срок лечения и с пролонгированным эффектом от такой схемы медикаментозной терапии.

Выводы. Данные, полученные в ходе исследования, помогли создать оптимальный алгоритм лечения пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом с достижением 6-месячного периода ремиссии.

Ключевые слова: аллергия, оториноларингология, аллергический ринит, интраназальные глюкокортикостероиды, мометазон, азеластин, цетиризин

Dzhimsheleishvili N.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

A New Vision for Treatment of Adult Patients with Year-Round Allergic Rhinitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 21.04.2023

Accepted: 22.05.2023

Contacts: npjent@gmail.com

Abstract

Introduction. The problem of forecasting, timely prevention and improvement of treatment methods for year-round allergic rhinitis are among the most important tasks of modern otorhinolaryngology. In this context, many colleagues have been trying to find the most effective treatment regimens for patients with year-round allergic rhinitis. This article reflects the importance of modern approaches to therapy of patients with year-round allergic rhinitis.

Purpose. To evaluate a greater efficacy and to create a treatment algorithm using mometasone, azelastine and cetirizine in combinations in adult patients with year-round allergic rhinitis, to achieve a maximum remission period, and to determine the qualitative level of patient comfort when using different medication regimens.

Materials and methods. For the purpose of analysis, it was decided to conduct a comparative study of monotherapy with topical glucocorticosteroids and combined therapy consisting of topical glucocorticosteroids together with intranasal antihistamines, as well as in combination with oral antihistamines. The study was conducted at on the basis of the Department of Otorhinolaryngology of the Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov.

Results. The study revealed that in patients with year-round allergic rhinitis, the use of combined topical glucocorticosteroids with intranasal antihistamines can be effective and significantly improve quality of life, thus in a shorter treatment period and with a prolonged effect of such drug therapy regimen.

Conclusion. The data obtained during the study contributed to the creation of an optimal treatment algorithm for patients with year-round allergic rhinitis with achievement of a 6-month remission period.

Keywords: allergy, otorhinolaryngology, allergic rhinitis, intranasal glucocorticosteroids, mometasone, azelastine, ceterisine

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема круглогодичного аллергического ринита (КАР) является одной из актуальных, что связано с неуклонным ростом заболеваемости, нарастанием тяжести течения, появлением комбинированных форм, резистентностью к проводимой терапии. По данным статистики, в последние годы частота КАР

в экономически развитых странах приближается к 40–50%. Исследования, проведенные в России, свидетельствуют о том, что заболеваемость КАР возросла в 4–6 раз и пик ее приходится на молодой возраст – 18–24 года [1, 3].

Круглогодичный аллергический ринит – это заболевание, вызываемое аллергенами и характеризующееся IgE-зависимым воспалением слизистой оболочки полости носа. Проявляется ринореей, зудом в носу, чиханием, нарушением носового дыхания, а зачастую и обоняния. Тесные анатомические и физиологические взаимосвязи между верхними и нижними дыхательными путями являются причиной того, что рост числа риносинуситов идет пропорционально увеличению заболеваемости бронхитами и бронхиальной астмой, и эту тенденцию пока не удается нарушить. Таким образом, КАР расценивается как серьезное хроническое заболевание верхних дыхательных путей в связи с большой распространенностью, влиянием на качество жизни, влиянием на учебу и профессиональную деятельность, экономическими затратами, влиянием на развитие астмы, наличием взаимосвязи с воспалительными заболеваниями околоносовых пазух и сопутствующими заболеваниями со стороны других органов и систем [1–3]. Последняя классификация ВОЗ предлагает выделять интермиттирующую и персистирующую формы, однако это не означает полного отрицания сезонной формы аллергического ринита, когда имеется только сенсibilизация к пыльце растений. Последний вариант международной классификации аллергического ринита представлен в таблице.

До начала лечения необходимо уточнить форму заболевания (легкая, средняя, тяжелая или тяжелая), а также эпизодичность появления симптомов. Эти термины определены в программе ВОЗ ARIA (2016).

Аллергический ринит является IgE-обусловленным заболеванием и относится к аллергическим реакциям немедленного типа. Проявления реакции гиперчувствительности немедленного типа включают в себя зуд, чихание и водянистые выделения из носа, которые развиваются в результате IgE-зависимой активации тучных клеток в слизистой оболочке полости носа. Эти симптомы могут утомлять и раздражать, негативно влияя на качество жизни пациента. Высвобождаемые медиаторы содержатся в гранулах (например, гистамин, триптаза) или в оболочке клеток (лейкотриены B₄ и C₄ и простагландин D₂). При этом триптаза, химаза, катепсин G, карбоксипептидаза вызывают повреждение межклеточного соединительнотканного матрикса. Гистамин и гепарин резко повышают проницаемость сосудов и являются причиной сокращения гладких мышц стенок сосудов. В ходе аллергического воспаления выделяется множество иммуномедиаторов: интерлейкины-3, -4, -5, -13, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Если IL-4 и IL-13 стимулируют ответ Т-хелперов типа 2 и тем самым усиливают продукцию IgE, то IL-3, IL-5 и GM-CSF вызывают дифференцировку, привлечение и активацию эозинофилов, роль которых в патогенезе аллергического ринита до недавнего времени недооценивалась. Особую роль в развитии аллергического воспаления играет и фактор некроза опухоли

Классификация аллергического ринита (ARIA, 2016) Classification of allergic rhinitis (ARIA, 2016)

Форма	Характеристика
Интермиттирующий	Симптомы <4 дней в неделю или <4 недель в году
Персистирующий	Симптомы >4 дней в неделю и >4 недель в году

α (TNF- α), который в преформированном виде находится в гранулах тучных клеток. Этот медиатор сам по себе может индуцировать весь каскад реакций воспаления, но при этом он также стимулирует продукцию иммуоцитокинов различными типами клеток и вызывает активацию эндотелия, что способствует привлечению в формирующийся очаг аллергического воспаления различных клеток воспаления, прежде всего нейтрофилов и макрофагов. Эту функцию хематтрактанта выполняет и белок MIP-1 α , также содержащийся в гранулах тучных клеток. Еще одним медиатором является фактор активации тромбоцитов (ФАТ), который вызывает миграцию всех лейкоцитов в очаг воспаления, усиливает продукцию лейкотриенов и простагландинов, а также вызывает активацию нейтрофилов, эозинофилов и кровяных пластинок. Медиаторы оказывают сосудорасширяющее действие и повышают проницаемость сосудов, что приводит к блокаде полости носа. Повышенная секреция сопровождается появлением слизистых выделений из носа. Стимуляция афферентных нервных волокон вызывает зуд и чихание. Кроме того, афферентная стимуляция (особенно под влиянием гистамина) может усилить аксонный рефлекс с местным высвобождением нейропептидов (субстанция P, тахикинины), которые, в свою очередь, вызывают дальнейшую дегрануляцию тучных клеток [4–7, 11].

В течение нескольких минут после контакта с аллергеном появляются зуд, чихание и ринорея. В зависимости от дозы аллергена и индивидуальной чувствительности к нему у части пациентов с аллергией через 6–12 часов развиваются проявления поздней фазы аллергической реакции. Последняя характеризуется еще большей гиперреактивностью слизистой оболочки носа, которая может быть специфической (по отношению к определенному аллергену) или неспецифической (повышенная чувствительность к раздражающим стимулам, таким как табачный дым или бытовые аэрозоли). Исследование смывов из полости носа подтвердило наличие повышенного числа медиаторов гиперчувствительности как в раннюю, так и в позднюю фазу аллергической реакции [8–10]. На данный момент варианты фармакологического лечения круглогодичного аллергического ринита включают в себя интраназальные кортикостероиды, пероральные и интраназальные антигистаминные препараты, деконгестанты, интраназальный кромолин, интраназальные антихолинэргические средства и антагонисты лейкотриеновых рецепторов. В связи с этим данные, полученные в ходе исследования, помогли создать оптимальный алгоритм лечения круглогодичного аллергического ринита.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка большей эффективности и создание алгоритма лечения с применением мометазона, азеластина и цетиризина в комбинациях у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом, достижение максимального периода ремиссии, определение качественного уровня комфорта пациентов при применении различных схем медикаментозного лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование являлось проспективным сравнительным, а значит, все полученные данные сравнивались между группами. Исследование также являлось рандомизированным – пациенты распределялись по группам случайным образом (1:3). Далее представлены критерии для отбора пациентов.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет включительно.
2. Пациенты с ранее диагностированным КАР, имеющие положительный результат кожного тестирования – прик-теста (определяемый по аллергической папуле ≥ 3 мм в диаметре; сравнивается с контролем – пробой с растворителем) на соответствующий аллерген (клещи домашней пыли, плесень и др.), проведенного не более чем за 24 месяца до визита скрининга (B1).
3. Пациенты с проявлением клинических симптомов (на визите скрининга (B1) количество баллов по оценке пациентом rTNSS должно быть ≥ 8 , при этом два или более симптома должны быть расценены как тяжелые или средней тяжести).
4. Отрицательный результат теста на беременность по моче у женщин, обладающих детородным потенциалом.

Пациенты, которые удовлетворяют всем критериям включения, перечисленным выше, скринированы по следующим критериям исключения:

1. Пациенты, имеющие в анамнезе известные тяжелые аллергические реакции на препараты, используемые в исследовании (отек Квинке, анафилактический шок).
2. Пациенты, у которых была инфекция верхних дыхательных путей или пазух носа, требовавшая приема антибиотиков, но с момента прекращения приема не прошло 14 дней до визита скрининга; или пациенты, у которых была вирусная инфекция верхних отделов дыхательных путей за последние 2 недели перед визитом скрининга (визит 1).
3. Пациент, который использовал любой исследуемый препарат в течение последних 4 недель до визита скрининга (визит 1).
4. Кормящие, беременные или намеревающиеся забеременеть женщины.
5. Аномалии строения носа, в том числе полипы и выраженные деформации носовой перегородки, в значительной мере затрудняющие носовое дыхание.
6. Недавние (не менее 2 месяцев) или незаживающие раны слизистой полости носа (атрофия слизистой), носовой перегородки, травмы и операции на полости носа.
7. Специфическая иммунотерапия, проведенная менее чем за 6 месяцев до нынешнего исследования.
8. Аллергия или чувствительность к исследуемому лекарственному средству (мометазона фуроат, азеластина гидрохлорид, цетиризина дигидрохлорид) или вспомогательным веществам препарата.
9. Пациенты, страдающие САР (сезонным аллергическим ринитом).
10. Пациенты, страдающие неаллергическим ринитом.
11. Пациенты, страдающие медикаментозным ринитом.
12. Пациенты, страдающие неаллергическим ринитом, вызванным вирусной, бактериальной и другими инфекциями.
13. В случае неаллергического ринита, травмы носа или других состояний, которые могут мешать оценке симптомов, пациент будет исключен из исследования.
14. Клинические признаки кандидозной инфекции слизистых носа.
15. Пациенты, имеющие в анамнезе существующий диагноз глаукомы и/или катаракты.
16. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой.
17. Пациенты, страдающие хроническим синуситом.

Участники данного исследования были распределены по 3 группам по 35 человек. Всего в исследовании приняло участие 105 пациентов:

- I группа – мометазон, спрей назальный дозированный, 50 мкг – по 2 дозы утром в каждый носовой ход 1 раз в день (каждые 24 ч.);
- II группа – мометазон + азеластин, спреи назальные дозированные, 50 мкг + 140 мкг: азеластин по 1 дозе в каждый носовой ход утром и вечером (каждые 12 ч.), мометазон по 1 дозе в каждый носовой ход утром 1 раз в день (каждые 24 ч.);
- III группа – мометазон + цетиризин: мометазон, спрей назальный дозированный, 50 мкг, первую и четвертую недели по 1 дозе утром 1 раз в день в каждый носовой ход, вторая и третья недели по 2 дозы утром в каждый носовой ход 1 раз в день; цетиризин, таблетированный препарат, 10 мг, первую и четвертую недели по 1 таблетке внутрь 1 раз в день утром.

Продолжительность участия пациента в исследовании составила 34 дня. Можно выделить 3 этапа. Этап первый – визит 1 – это скрининг – отборочный, с целью допуска к исследованию. На данном этапе пациентам проводились сбор анамнестических данных, осмотр лор-органов, эндоскопическое исследование лор-органов, риноманометрия, риноцитограмма, тест на беременность (женщинам), также было необходимо наличие кожного теста, подтверждающего круглогодичный аллергический ринит, проводились компьютерная томография (КТ) полости носа и околоносовых пазух (для исключения иной патологии лор-органов), проверка пациентов по критериям включения и невключения. Этап второй – визит 2 – рандомизация, через 5 дней после скринингового визита. На данном этапе проводилась рандомизация пациентов в одну из трех групп, а также начат курс лечения, который составил 28 дней. Визиты 3, 4, 5 – наблюдение. На данных визитах проводились выдача и сбор дневников наблюдения, в которых пациенты указывали баллы оценки шкалы rTNSS до приема препарата(-ов) с утра, давая оценку симптомов за предыдущие 24 ч., нежелательные явления (если таковые имели место). Этап третий – визит 6 – завершение лечения. Это последний визит наблюдения, происходил сбор последнего дневника. Были проведены осмотр лор-органов, эндоскопический осмотр лор-органов, риноцитограмма, риноманометрия. Также на данном этапе пациентов просили оценить общую удовлетворенность лечением.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основываясь на данных дневников и опросников, можно заключить, что в начале лечения у всех исследуемых были выраженные симптомы аллергического ринита, которые мешали как повседневной, как и профессиональной деятельности пациентов (рис. 1).

Также непосредственно перед началом исследования, как было сказано ранее, у всех пациентов были проведены скарификационные пробы для подтверждения КАР.

По результатам кожных проб отмечено, что среди пациентов, участвующих в исследовании, наиболее частый аллерген, вызывающий КАР, – клещ домашней пыли – 89%, на втором месте по частоте – библиотечная пыль (65%), а также шерсть домашних животных (64%) и споры плесневых грибов (35%). Помимо скарификационных проб, пациентам проводилась также риноцитограмма для определения эозинофилии (более 10% от общего количества клеток) и исключения инфекционного

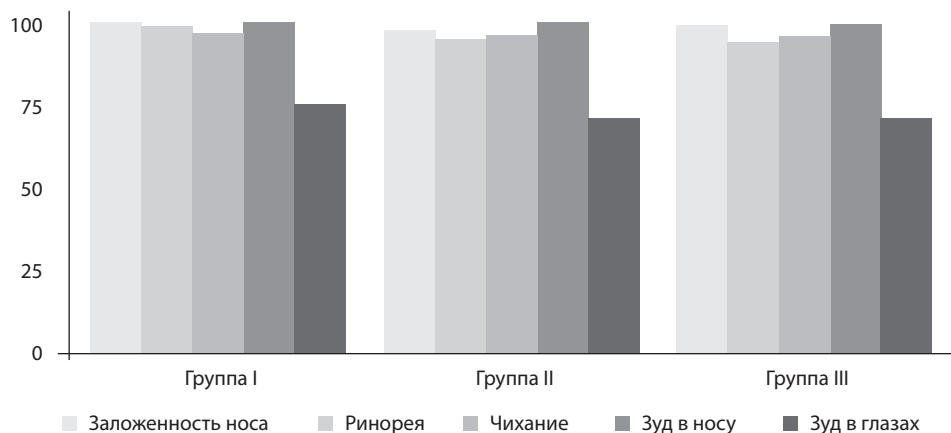


Рис. 1. Графическое изображение оценки тяжести симптомов КАР перед лечением
Fig. 1. Graphical representation of the assessment of the severity of AR symptoms before treatment

процесса в полости носа на момент проведения исследования. По полученным результатам у всех пациентов был подтвержден диагноз «аллергический ринит», но стоит отметить разброс процентов эозинофилов от 15% до 92% среди 105 наблюдаемых пациентов. К концу исследования эти показатели заметно улучшились во всех трех группах, значения находились в пределах от 0% до 7% эозинофилов от общего числа лейкоцитов. Не было выявлено отрицательной динамики со стороны других показателей ринопантограммы.

Как указано в плане исследования, на первом визите (B1) пациентам были проведены КТ ОНП и эндоскопическое исследование полости носа. По результатам КТ ОНП у всех 105 пациентов не было выявлено сопутствующих заболеваний со стороны лор-органов, которые являются критериями исключения. По данным эндоскопического исследования полости носа, у пациентов наблюдались отечная бледная слизистая, большое количество водянистого слизистого отделяемого.

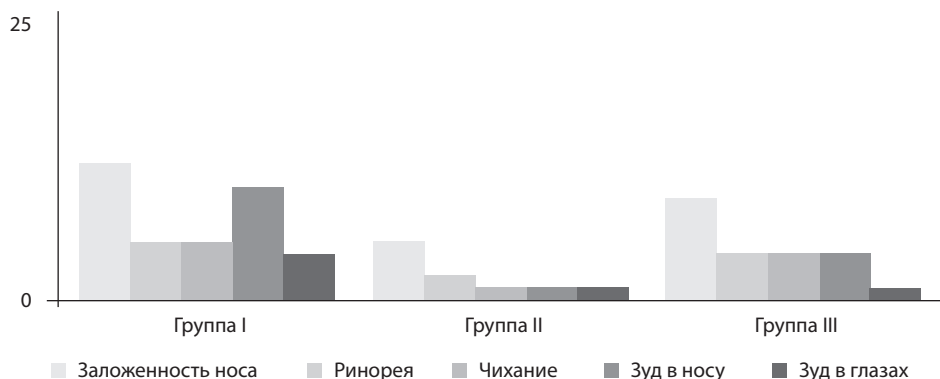


Рис. 2. Графическое изображение оценки тяжести симптомов КАР в конце лечения
Fig. 2. Graphical representation of the assessment of AR symptoms severity at the end of treatment

За 28-дневный курс лечения была выявлена положительная динамика во всех трех группах. Хочется отметить, что ни один пациент не был исключен из исследования (рис. 2).

Однако наиболее выраженная динамика была выявлена в группе II, в которой использовалась следующая схема лечения: мометазон + азеластин, спреи назальные дозированные, 50 мкг + 140 мкг – азеластин по 1 дозе в каждый носовой ход утром и вечером (каждые 12 ч.), мометазон по 1 дозе в каждый носовой ход утром 1 раз в день (каждые 24 ч.).

Не говоря об улучшении риноскопической картины, данных риноцитограммы, все же в первую очередь мы основывались на ощущениях и состоянии пациентов, которые были отображены в дневниках, выдаваемых на всем протяжении исследования.

Результаты исследования указывают на выраженное преимущество мометазона в комбинации с азелестином, что выражалось в уменьшении проявления симптомов уже на третий день использования препарата. Повышался уровень трудоспособности (как при осуществлении профессиональной деятельности, так и во время отдыха). Оказывалось положительное влияние на психоэмоциональную сферу. Исследование показало более высокую эффективность мометазона в комбинации с азелестином по всем вышеперечисленным показателям. Определив основные характеристики курса медикаментозной терапии, а также самый оптимальный и эффективный алгоритм лечения, необходимо было выяснить максимальный период ремиссии у пациентов с КАР.

Через 3 и 6 месяцев после окончания лечения пациентам из второй группы, у которых использовалась схема лечения мометазон + азеластин, спреи назальные дозированные, 50 мкг + 140 мкг (азеластин по 1 дозе в каждый носовой ход утром и вечером (каждые 12 ч.), мометазон по 1 дозе в каждый носовой ход утром 1 раз в день (каждые 24 ч.)), был проведен повторный прием с целью определения эффективности лечения через 3 и 6 месяцев соответственно. По представленному графику видно, что даже через три месяца после окончания лечения прослеживается стойкая ремиссия у всех 35 пациентов (рис. 3).

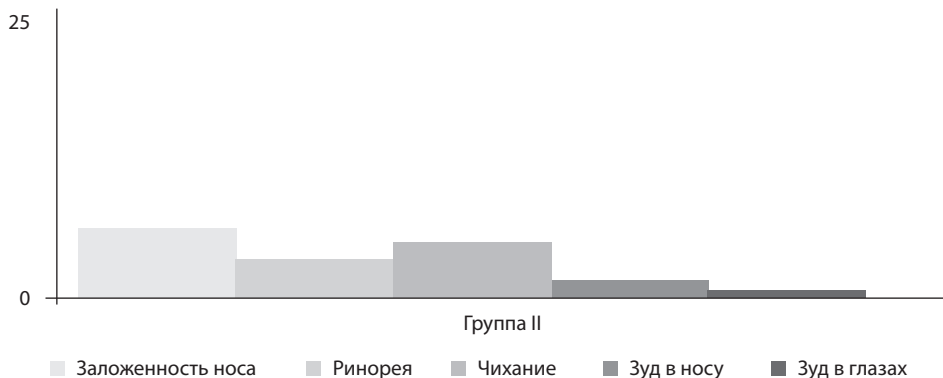


Рис. 3. Графическое изображение оценки тяжести симптомов КАР через 3 месяца после окончания лечения

Fig. 3. Graphical representation of the assessment of AR symptoms severity in 3 months after the end of treatment

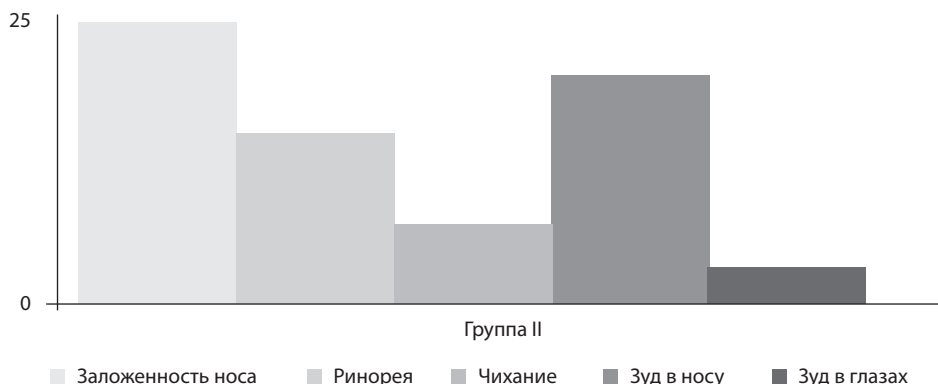


Рис. 4. Графическое изображение оценки тяжести симптомов КАР через 6 месяцев после окончания лечения

Fig. 4. Graphical representation of the assessment of the severity of AR symptoms severity in 6 months after the end of treatment

Но на осмотре через 6 месяцев картина выглядит немного иначе. Симптомы круглогодичного аллергического ринита начинают вновь давать о себе знать, не с той же силой, как в самом начале лечения. Через 6 месяцев после окончания лечения, по данным опросников, которые были выданы пациентам, симптомы КАР мешали их профессиональной деятельности, не нарушали сон и дневную активность (рис. 4).

Данные, полученные в исследовании, крайне важны для лечения пациентов с КАР. Главное – определение периода ремиссии – 6 месяцев. Соответственно, после шестимесячного перерыва возможно повторить курс терапии: мометазон + азеластин, спреи назальные дозированные, 50 мкг + 140 мкг – азеластин по 1 дозе в каждый носовой ход утром и вечером (каждые 12 ч.), мометазон по 1 дозе в каждый носовой ход утром 1 раз в день (каждые 24 ч.). Таким образом, данная терапия 2 раза в год обеспечит оптимальный уровень комфорта пациентов с КАР, не препятствуя профессиональной деятельности, ежедневной активности, здоровому сну и отдыху.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Круглогодичный аллергический ринит является важной медико-социальной проблемой. Его лечение требует комплексного подхода, учитывающего патогенез заболевания. Лечение пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом должно опираться на персонифицированный подход к каждому, что, к сожалению, удастся не всегда.

Решены поставленные задачи:

- используя современные методы диагностики, удалось выявить большую эффективность при применении мометазона в комбинации с азелестином (спреи назальные дозированные, 50 мкг + 140 мкг) у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом;
- данные, полученные в ходе исследования, помогли создать оптимальный алгоритм лечения круглогодичного аллергического ринита с учетом индивидуальных особенностей пациентов;

- удалось определить основные характеристики курса медикаментозной терапии для достижения максимального периода ремиссии у пациентов с КАР, а именно 6 месяцев с момента окончания терапии;
- определен качественный уровень комфорта пациента при применении различных схем медикаментозного лечения пациентов с КАР.

Исследование было направлено на разработку оптимальной схемы лечения пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом. Оно показало, что у таких пациентов использование комбинированных препаратов топических глюкокортикостероидов с интраназальными антигистаминными препаратами может быть эффективным и значительно улучшать качество жизни, при этом за более короткий срок лечения и с пролонгированным эффектом от такой схемы медикаментозной терапии. Также это облегчит работу врачам-оториноларингологам, терапевтам, врачам общей практики, перед которыми возникает дилемма при назначении схемы лечения круглогодичного аллергического ринита пациентам разных возрастных групп, пола и с сопутствующей патологией других органов и систем.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Khaitov M.R., Namazova-Baranova L.S., Chuchalin A.G. ARIA 2016: Modern directions of medical care for patients with allergic rhinitis in the light of the requirements of precision medicine. *Russian Allergological Journal*. 2017;3:46–54. (in Russian)
2. Nenasheva N.M., Shilenkova V.V. Control of symptoms of allergic rhinitis in adults in the Russian Federation: results of an online survey. *RMJ. Medical review*. 2021;5(1):25–31. (in Russian)
3. Akdis C.A., Agache I. *Global atlas of allergy*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014; 388 p. doi: 10.1111/all.12441
4. Giustizieri M.L., Albanesi C., Fluhr J., Gisondi P., Norgauer J., Girolomoni G. H histamine receptor 1 mediates inflammatory responses in human keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1176–1182. doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.054
5. Hasala H., Janka-Junttila M., Moilanen E., Kankaanranta H. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:582–591. doi: 10.2500/aap.2007.28.3045
6. Petecchia L., Serpero L., Silvestri M., Sabatini F., Scarso L., Rossi G.A. The histamine-induced enhanced expression of vascular cell adhesion molecule-1 by nasal polyp-derived fibroblasts is inhibited by levocetirizine. *Am J Rhinol*. 2006;20:445–9. doi: 10.2500/ajr.2006.20.0796
7. Marshall G.D., Jr. Therapeutic options in allergic disease: antihistamines as systemic antiallergic agents. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:S303–S309. doi: 10.1067/mai.2000.110165
8. Wang K.Y., Arima N., Higuchi S. Switch of histamine receptor expression from H2 to H1 during differentiation of monocytes into macrophages. *FEBS Lett*. 2000;473:345–348. doi: 10.1016/S0014-5793(00)01560-X
9. Hulhoven R., Rosillon D., Letiexhe M., Meeus M.A., Daoust A., Stockis A. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1011–1017. doi: 10.1007/s00228-007-0366-5
10. Stuck B.A., Czajowski J., Hagner A.E., Klimek L., Verse T., Hörmann K., Maurer J.T. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.589
11. Ito H., Nakamura Y., Takagi S., Sakai K. Effects of azelastine on the level of serum interleukin-4 and soluble CD23 antigen in the treatment of nasal allergy. *Arzneim-Forsch*. 1998;48(12):1143–1147.