

От клинических рекомендаций к практике. Клинический опыт лечения больных аллергическим ринитом

А.Ю. Овчинников✉, lorent1@mail.ru, Н.А. Мирошниченко, Е.М. Хон, Н.П. Джимшелейшвили, В.А. Симсова, Ю.О. Николаева
Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Антигистаминные препараты являются наиболее часто назначаемым классом лекарственных средств для лечения круглогодичного аллергического ринита и сезонного аллергического ринита. Одним из таких препаратов является левоцетиризин, R-энантиомер цетиризина, являющийся избирательным антагонистом периферических гистаминовых H1-рецепторов. В данной статье анализируются свойства левоцетиризина с точки зрения безопасности и эффективности при разных формах аллергического ринита.

Цель исследования. Оценить эффективность левоцетиризина у пациентов с сезонным аллергическим ринитом (САР) и круглогодичным аллергическим ринитом (КАР) в сравнении с плацебо, а также безопасность в отношении пациентов с аллергическим ринитом.

Материалы и методы. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании были рандомизированы 52 пациента с КАР и 28 пациентов с САР для получения левоцетиризина 5 мг в день однократно или плацебо. Средние общие показатели пяти симптомов (заложенность носа, зуд в носу, зуд в глазах, ринорея и чихание) сравнивались между группами лечения в течение 1, 2 и 4 нед. Также изучались все отдельные показатели симптомов.

Результаты. Левоцетиризин показал значительное улучшение состояния пациентов с КАР и САР за весь период лечения по сравнению с плацебо. Оценка отдельных симптомов показала статистически значимые различия в пользу левоцетиризина.

Выводы. Левоцетиризин продемонстрировал благоприятные характеристики, включая быстрое начало действия, высокую биодоступность, высокое сродство и активность с гистаминовыми H1-рецепторами, ограниченное распределение, минимальный метаболизм в печени вместе с минимальными неблагоприятными эффектами. Левоцетиризин является эффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом для лечения КАР и САР.

Ключевые слова: аллергия, оториноларингология, аллергический ринит, левоцетиризин, антигистаминные препараты

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Хон Е.М., Джимшелейшвили Н.П., Симсова В.А., Николаева Ю.О. От клинических рекомендаций к практике. Клинический опыт лечения больных аллергическим ринитом. *Медицинский совет.* 2021;(18):62–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-62-67>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

From clinical guidelines to practice. Clinical experience in treatment of patients with allergic rhinitis

Andrey Y. Ovchinnikov✉, lorent1@mail.ru, Nina A. Miroshnichenko, Elena M. Khon, Nata P. Jimshelishvili, Victoriya A. Simsova, Yulia O. Nikolaeva

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. Antihistamines are the most commonly prescribed class of medications for the treatment of allergic rhinitis (AR). However, they are also widely used in the treatment of inflammatory diseases of the ENT organs. One such drug is levocetirizine, (R) an enantiomer of cetirizine, which is a selective antagonist of peripheral histamine H1-receptors. This article analyzes the properties of levocetirizine in terms of safety and efficacy in allergic rhinitis.

Aim of the study is to assess the efficacy of levocetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis (SAR) and perennial allergic rhinitis (PAR) versus placebo, and safety for patients with allergic rhinitis.

Materials and methods. In this, double-blind, placebo-controlled study, 52 patients with year-round allergic rhinitis and 28 patients with seasonal allergic rhinitis were randomized to receive levocetirizine 5 mg/day once or placebo. Mean overall measures of five symptoms (nasal congestion, nasal itching, itchy eyes, rhinorrhea, and sneezing) were compared between treatment groups at 1, 2, and 4 weeks. All individual symptom scores were also examined.

Results. Levocetirizine showed a significant improvement in the condition of patients with CAR and SAR over the entire treatment period compared to placebo. Assessment of individual symptoms showed statistically significant differences in favor of levocetirizine.

Conclusion. Levocetirizine is an effective, safe, and well-tolerated drug for the treatment of allergic rhinitis.

Keywords: allergy, otolaryngology, allergic rhinitis, levocetirizine, antihistamines

For citation: Ovchinnikov A.Y., Miroshnichenko N.A., Khon E.M., Jimsheleishvili N.P., Simsova V.A., Nikolaeva Y.O. From clinical guidelines to practice. Clinical experience in treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-62-67>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Антигистаминные препараты являются наиболее часто назначаемым классом лекарственных средств для лечения круглогодичного аллергического ринита (КАР) и сезонного аллергического ринита (САР). Они включены в методы и алгоритмы лечения, которые представлены в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению аллергического ринита 2020 г. [1], нескольких международных документах, в частности в программе ВОЗ ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [2]. Одним из рекомендованных препаратов является левоцетиризин.

Левоцетиризин является фармакологически активным (R)-энантиомером цетиризина и представляет собой мощный антагонист гистаминовых H₁-рецепторов [3]. Цетиризин – это рацемическая смесь двух изомеров: левоцетиризина и декстроцетиризина. Эти два энантиомера различаются по фармакологической активности сродству связи с рецептором гистаминовых H₁-рецепторов и константе диссоциации. Различные исследования сходятся в том, что (R)-цетиризину приписывается вся фармакологическая активность, более высокое сродство связи и более длительный период полураспада диссоциации [4, 5]. Эти характеристики делают левоцетиризин отличным антагонистом гистаминовых H₁-рецепторов, который не так легко вытесняется гистамином, как цетиризин *in vivo*. Высокая сила и специфичность левоцетиризина были продемонстрированы на уровне как эндотелиальных клеток, так и гладкомышечных фиброцитов микроциркуляции крови [6, 7]. На этих участках антагонизм гистамина отвечает за торможение повышения проницаемости сосудов и вазодилатацию. Ингибирование образования отека и секреции слизи представляет собой результат воздействия левоцетиризина на кожу и слизистую оболочку дыхательных путей соответственно. Эти фармакологические действия лежат в основе терапевтического эффекта левоцетиризина при аллергических заболеваниях, а также возможно его эффективное применение при лечении других воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

Цель исследования – оценить эффективность левоцетиризина у пациентов с САР и КАР в сравнении с плацебо. В большинстве ранее проводимых исследований было обнаружено, что левоцетиризин является наиболее сильнодействующим из протестированных антигистаминных препаратов, включая исходное соединение

цетиризина [8]. Крупные клинические испытания продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и эффективность левоцетиризина у взрослых и детей с аллергическим ринитом [9, 10]. Помимо того, что он является мощным антигистаминным препаратом, левоцетиризин обладает противовоспалительным эффектом, который наблюдается при клинически значимых концентрациях, что в свою очередь может усилить его терапевтический эффект. Стоит сказать, что левоцетиризин оказывает положительное влияние на заложенность носа, это является важным открытием, поскольку многие антигистаминные препараты в этом отношении неэффективны [11].

Левоцетиризин также имеет несколько иных фармакологических эффектов, частично связанных с его антагонизмом в отношении гистаминовых H₁-рецепторов. Т-лимфоциты, дендритные клетки и макрофаги легких экспрессируют гистаминовый H₁-рецептор на своей клеточной поверхности, который индуцирует экспрессию молекул активации и синтез цитокинов и хемокинов с провоспалительным действием при активации [12]. Левоцетиризин может ингибировать синтез ИЛ-6 из макрофагов легких человека и индуцированное гистамином производство ИЛ-8 дендритными клетками [13, 14]. Ингибирующее действие препарата также изучалось на кератиноциты, где он блокирует секрецию хемокинов и GM-CSF [15]. Кроме того, левоцетиризин снижает экспрессию молекул активации (CD134 и ICAM-1) и фактора транскрипции, участвующего в дифференцировке лимфоцитов Th2 (GATA-3). Ингибирование комплекса факторов транскрипции NF-κB, индуцированного левоцетиризином, подавляет эндотелиальную продукцию зотаксина, IL-1β, TNF-α и VCAM-1, стимулируемую гистамином [16, 17]. Наконец, левоцетиризин значительно ингибирует как индуцированную зотаксином трансэндотелиальную миграцию эозинофилов, так и адгезию эндотелия и модулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β и IL-7, в то же время увеличивая тканевые ингибиторы металлопротеиназы-1 и металлопротеиназы-4 и матриксной металлопротеиназы-9 [18–20].

Фармакокинетические параметры левоцетиризина имеют линейную зависимость, не зависят от дозы и времени, демонстрируют низкую вариабельность между пациентами. В процессе абсорбции или выведения не наблюдается хиральная инверсия. Препарат после перорального применения быстро и интенсивно всасы-

вается [21, 22]. Обладает минимальным объемом распределения (0,4 л/кг) среди антигистаминных препаратов, что обеспечивает высокую концентрацию препарата на поверхности клеток-мишеней и минимальное проникновение в паренхиматозные органы [23]. Исследование проникновения левоцетиризина в головной мозг и взаимодействия с H1-рецепторами с помощью позитрон-эмиссионной томографии выявило H1RO (занятость рецептора H1-гистамина; $\geq 20\%$ — наличие измеримого и значимого седативного эффекта) для левоцетиризина 8,1%; исследователи заключили, что левоцетирин «может быть классифицирован, как неседативный антигистаминный препарат в рекомендованных дозах» [24].

Что касается профиля безопасности, то клинические исследования не выявили отрицательного воздействия на бдительность, способность к реакции или способность управлять транспортными средствами [25–27].

В организме человека уровень метаболизма составляет меньше 14% от дозы, и поэтому разница в результате генетического полиморфизма или сопутствующего приема ферментных ингибиторов будет незначительной. Процесс метаболизма включает ароматическую оксидацию, N- и O-деалкилирование и соединение с таурином [28]. Деалкилирование в первую очередь происходит при участии цитохрома CYP 3A4, тогда как в процессе ароматической оксидации принимают участие многочисленные и/или неопределенные изоформы CYP. Левоцетирин не влияет на активность цитохромных изоферментов 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 в концентрациях, значительно превышающих максимальные после приема дозы 5 мг перорально [29–31]. Учитывая низкую степень метаболизма и отсутствие способности к угнетению метаболизма, взаимодействие левоцетиризина с другими веществами маловероятно. Экскреция левоцетиризина происходит двумя путями — за счет клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Поэтому рекомендуется увеличивать интервал между дозами у пациентов с хронической почечной недостаточностью [30]. Безопасность препарата подтверждается отсутствием кардиотоксических эффектов и легким характером отмеченных побочных реакций (утомляемость, головная боль, головокружение и сухость во рту) во время лечения, которые, как правило, не влияют на самочувствие пациента даже в случае длительного лечения [32].

В отношении аллергического ринита левоцетирин будет действовать на устранение всех пяти основных симптомов, а именно заложенности носа, зуда в носу и в глазах, ринореи и чихания. Вышеперечисленные симптомы, несомненно, оказывают неблагоприятное влияние на социальную жизнь пациентов и их эмоциональное состояние. Ввиду этого применение левоцетиризина как обязательного препарата, входящего в состав комплексной терапии КАР и САР, поможет нам улучшить качество жизни пациентов, их психическое, физическое состояние и тем самым ускорить их выздоровление.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в 2020–2021 гг. было проведено клиническое исследование с использованием левоцетиризина в терапии КАР и САР. В данном исследовании принимали участие 84 пациента в возрасте от 18 до 55 лет обоих полов. Важным критерием было отсутствие сопутствующей патологии со стороны лор-органов, беременность и кормление грудью. Из 84 пациентов 56 — с КАР, 28 — с САР. Пациенты с круглогодичным аллергическим ринитом были разделены на первую и вторую группы по 26 человек каждая. Первой группе был назначен препарат левоцетирин в дозе 5 мг/сут на протяжении с 1-го по 7-й день, второй группе — плацебо. Если по истечении первой недели лечения у пациентов из второй группы, принимающих плацебо, не было улучшения, им назначался левоцетирин в дозе 5 мг/сут на оставшиеся 3 нед. По такому же принципу было решено разделить 28 пациентов с сезонным аллергическим ринитом на две группы поровну.

Общее время лечения составило 4 нед. Соответственно, пациентам были назначены 5 приемов для динамики их состояния (до начала лечения, далее в конце каждой недели), которое оценивалось передней риноскопией, эндоскопией полости носа, а также опросником, выдаваемым во время приемов (по шкале от 1 до 5 оценивалась тяжесть симптомов и их наличие: заложенность носа, зуд в носу, зуд в глазах, ринорея и чихание).

Ниже предоставлены данные о тяжести симптомов до начала лечения всех 84 пациентов, основанные на данных опросников (указано количество пациентов, имеющих нижеперечисленные симптомы).

В табл. 1 можно увидеть равнозначную выраженность симптомов САР и КАР перед началом лечения как левоцетирином, так и плацебо. При осмотре полости носа было выявлено: значительное количество водянистого секрета, отечность носовых раковин, ярко выраженная гиперемия слизистой оболочки носа у пациентов с САР, цианотичность — у пациентов с КАР. Как говорилось ранее, плацебо принимали пациенты 2-й и 4-й групп на протяжении первой недели, на 8-й день исследования у данных пациентов

● **Таблица 1.** Количество пациентов, имеющих симптомы до лечения КАР и САР с использованием препарата левоцетирин и плацебо

● **Table 1.** Number of patients with symptoms of PAR and SAR before treatment with levocetirizine and placebo

1-й день	Круглогодичный аллергический ринит		Сезонный аллергический ринит	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Заложенность носа	28	28	14	14
Ринорея	20	21	14	14
Чихание	15	17	14	14
Зуд в носу	28	28	14	14
Зуд в глазах	10	7	12	9

● **Таблица 2.** Количество пациентов, имеющих симптомы КАР и САР на 8-й день лечения с использованием препарата левоцетиризин и плацебо

● **Table 2.** Number of patients with symptoms of PAR and SAR at day 8 of treatment with levocetirizine and placebo

8-й день	Круглогодичный аллергический ринит		Сезонный аллергический ринит	
Симптомы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Заложенность носа	7	22 ($\chi^2 < 0,01$)	5	12 (Фишера $p < 0,05$)
Ринорея	5	15 (Фишера $p < 0,05$)	6	11 (Фишера $p > 0,05$)
Чихание	4	12 (Фишера $p < 0,05$)	6	13 (Фишера $p < 0,05$)
Зуд в носу	6	20 ($\chi^2 < 0,01$)	3	11 (Фишера $p < 0,05$)
Зуд в глазах	2	5 (Фишера $p > 0,05$)	3	7 (Фишера $p < 0,05$)

не было выявлено положительной динамики и улучшения общего состояния, как и при риноскопии.

За первую неделю, по данным опросника, у пациентов с КАР и САР, принимающих плацебо, отмечалось незначительное улучшение, симптомы были достаточно выраженными (табл. 2). В связи с этим пациентам с плацебо был назначен левоцетиризин в дозе 5 мг/сут на следующие три недели. Таким образом, в конце лечения оценивалось действие препарата у всех 84 пациентов, принимающих участие в исследовании. Ниже представлены данные по окончании курса лечения.

В табл. 3 видно, что у всех групп пациентов и тех, кому заменили плацебо на левоцетиризин, отмечено улучшение состояния и снижение выраженности симптомов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Левоцетиризин показал выраженное улучшение состояния пациентов при КАР и САР за весь период лечения. Оценка отдельных симптомов показала статистически значимые различия ($p < 0,05$, критерий Мак-Немара) в пользу левоцетиризина к концу исследования (КАР: заложенность носа до лечения – 56 (100%) пациентов, после – 8 (14,3%), ринорея – до 41 (73,2%), после – 5 (8,9%), чихание – до 32 (57,1%), после – 3 (5,4%), зуд в носу – до 56 (100%), после – 4 (7,1%), зуд в глазах – до 17 (30,4%), после – 0 (0%); САР: заложенность носа до лечения – 28 (100%) пациентов, после – 6 (21,4%), ринорея – до 28 (100%), после – 5 (17,9%), чихание – до 28 (100%), после – 4 (14,3%), зуд в носу до 28 (100%), после – 3 (10,7%), зуд в глазах – до 21 (75%), после – 1 (3,6%)). В ходе исследования ни у одного из пациентов не было выявлено каких-либо побочных действий со стороны приема левоцетиризина.

● **Таблица 3.** Количество пациентов, имеющих симптомы КАР и САР по окончании лечения с использованием препарата левоцетиризин

● **Table 3.** Number of patients with symptoms of PAR and SAR after the completion of treatment with levocetirizine

28-й день	Круглогодичный аллергический ринит		Сезонный аллергический ринит	
Симптомы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Заложенность носа	3	5	3	3
Ринорея	2	3	2	3
Чихание	1	2	2	2
Зуд в носу	2	2	1	2
Зуд в глазах	0	0	0	1

ВЫВОДЫ

Левоцетиризин, представляющий собой активный (R)-энантиомер цетиризина и мощный антагонист гистаминовых H1-рецепторов, показал значимый эффект и хорошую переносимость в лечении КАР и САР. Данный препарат демонстрирует фармакодинамически и фармакокинетически благоприятные характеристики, включая быстрое начало действия, высокую биодоступность, высокое сродство и активность с гистаминовыми H1-рецепторами, ограниченное распределение, минимальный метаболизм в печени вместе с минимальными неблагоприятными эффектами [21–32].



Поступила / Received 28.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2021

Принята в печать / Accepted 25.10.2021

Список литературы / References

- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.: 2020. 84 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf.
- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 84 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf.
- Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N.; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):147–334. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118891>.
- Day J.H., Ellis A.K., Rafeiro E. Levocetirizine: a new selective H-1 receptor antagonist for use in allergic disorders. *Drugs Today*. 2004;40(5):415–421. <https://doi.org/10.1358/dot.2004.40.5.850489>.

4. Skoner D.P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1 Suppl.):2–8. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.115569>.
5. Gillard M., Van Der Perren C., Moguilevsky N., Massingham R., Chatelain P. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H(1) histamine receptors: contribution of Lys(191) and Thr(194). *Mol Pharmacol*. 2002;61(2):391–399. <https://doi.org/10.1124/mol.61.2.391>.
6. Giustizieri M.L., Albanesi C., Fluhr J., Gisondi P., Norgauer J., Girolomoni G. H1 histamine receptor1 mediates inflammatory responses in human keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1176–1182. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.054>.
7. Thomson L., Blaylock M.G., Sexton D.W., Campbell A., Walsh G.M. Cetirizine and levocetirizine inhibit eotaxin-induced eosinophil transendothelial migration through human dermal or lung microvascular endothelial cells. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(8):1187–1192. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2745.2002.01444.x>.
8. Hulthoven R., Rosillon D., Letiexhe M., Meeus M.A., Daooust 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. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0366-5>.
9. Hasala H., Janka-Junttila M., Moilanen E., Kankaanranta H. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(5):582–591. <https://doi.org/10.2500/aap.2007.28.3045>.
10. Marshall G.D. Jr. Therapeutic options in allergic disease: antihistamines as systemic antiallergic agents. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5 Suppl.):303–309. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.110165>.
11. Wang K.Y., Arima N., Higuchi S., Shimajiri S., Tanimoto A., Murata Y. et al. Switch of histamine receptor expression from H2 to H1 during differentiation of monocytes into macrophages. *FEBS Lett*. 2000;473(3):345–348. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01560-X](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01560-X).
12. Hulthoven R., Rosillon D., Letiexhe M., Meeus M.A., Daooust 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. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0366-5>.
13. Stuck B.A., Czajowski J., Hagner A.E., Klimek L., Verste 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(4):663–668. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.589>.
14. Crystal-Peters J., Crown W.H., Goetzel R.Z., Schutt D.C. The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis. *Am J Manag Care*. 2000;6(3):373–378. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10977437>.
15. Casale T.B., Blais M.S., Gelfand E., Gilmore T., Harvey P.D., Hindmarch I. et al. First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):835–842. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1550>.
16. 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(5):445–449. <https://doi.org/10.2500/ajr.2006.20.0796>.
17. Pasquali M., Baiardi I., Rogkakou A., Riccio A.M., Gamalero C., Descalzi D. et al. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(9):1161–1167. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02548.x>.
18. Hasala H., Janka-Junttila M., Moilanen E., Kankaanranta H. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(5):582–591. <https://doi.org/10.2500/aap.2007.28.3045>.
19. Lee D.K., Gray R.D., Wilson A.M., Robb F.M., Soutar P.C., Lipworth B.J. Single and short term dosing effects of levocetirizine in adenosine monophosphate bronchoprovocation in atopic asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(1):34–39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02110.x>.
20. Hide M., Francis D.M., Grattan C.E., Hakimi J., Kochan J.P., Greaves M.W. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328:1599–1604. <https://doi.org/10.1056/NEJM199306033282204>.
21. Frossard N., Strolin-Benedetti M., Purohit A., Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(2):172–179. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03009.x>.
22. Mahmoud F., Arifhodzic N., Haines D., Novotney L. Levocetirizine modulates lymphocyte activation in patients with allergic rhinitis. *J Pharmacol Sci*. 2008;108(2):149–156. <https://doi.org/10.1254/jphs.08037fp>.
23. Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacology*. 2013;92(1–2):14–25. <https://doi.org/10.1159/000351843>.
24. Verster J.C., de Weert A.M., Bijtjes S.I.R., Aarab M., van Oosterwijk A.A., Eijken E.J.E. et al. Driving ability after acute and subchronic administration of levocetirizine and diphenhydramine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*. 2003;169:84–90. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1462-6>.
25. Hiraoka K., Tashiro M., Grobosch T., Maurer M., Oda K., Toyohara J. et al. Brain histamine H1 receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(2):199–206. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.989831>.
26. 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. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(1):51–58. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01611.x>.
27. Grant J.A., Riethuisen J.M., Moulart B., DeVos 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;88(2):190–197. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61995-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61995-3).
28. Stübner P., Zieglmayer R., Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR. randomized, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna Challenge Chamber (VCC). *Curr Med Res Opin*. 2004;20(6):891–902. <https://doi.org/10.1185/030079904125003700>.
29. Passalacqua G., Guerra L., Compalati E., Massacane P., Rogkakou A., Zanella C. et al. Comparison of the effects in the nose and skin of a single dose of desloratadine and levocetirizine over 24 hours. *Int Arch Allergy Clin Immunol*. 2004;135:143–147. <https://doi.org/10.1159/000080657>.
30. Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A., Tosca M.A. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(6):958–964. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01960.x>.
31. Potter P.C. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult sensitized to house dust mites. *Allergy*. 2003;58(9):893–899. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00171.x>.
32. Bousquet J., Demarteau N., Mullol J., van den Akker-van Marle M.E., Van Ganse E., Bachert C. Costs associated with persistent allergic rhinitis are reduced by levocetirizine. *Allergy*. 2005;60(6):788–794. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00820.x>.

Информация об авторах:

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7262-1151>; lorent1@mail.ru

Мирошниченко Нина Александровна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4213-6435>; mirnino@yandex.ru

Хон Елена Макаровна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9585-4986>; khonlana@mail.ru

Джимшелеишвили Ната Паатовна, аспирант кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5502-569X>; npiet@gmail.com

Симсова Виктория Александровна, аспирант кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9099-711X>; vika.simsova@gmail.com

Николаева Юлия Олеговна, аспирант кафедры оториноларингологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7930-8259>; yu.o.nikolaeva@gmail.com

Information about the authors:

Andrey Y. Ovchinnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7262-1151>; lorent1@mail.ru

Nina A. Miroshnichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4213-6435>; mirnino@yandex.ru

Elena M. Khon, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9585-4986>; khonlena@mail.ru

Nata P. Jimshelishvili, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5502-569X>; npjent@gmail.com

Victoriya A. Simsova, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9099-711X>; vika.simsova@gmail.com

Yulia O. Nikolaeva, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7930-8259>; yu.o.nikolaeva@gmail.com