

ХРОНИЧЕСКАЯ СПОНТАННАЯ КРАПИВНИЦА: ВЫСОКИЕ ДОЗЫ И ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕСЕДАТИВНЫХ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

Л.А. Рубцова^{1*}, Л.С. Круглова², М.С. Круглова¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет), Москва

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами
Президента РФ, Москва

CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA: HIGH DOSE AND PROLONGED INTAKE OF NON-SEDATIVE ANTIHISTAMINS OF THE SECOND GENERATION

L.A. Rubtsova^{1*}, L.S. Kruglova², M.S. Kruglova¹

¹ Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

* E-mail: lubovrubtz@gmail.com

Аннотация

Неседативные антигистаминные препараты (АГП) второго поколения являются надежными препаратами первой и второй линии терапии при лечении больных с хронической крапивницей, как спонтанной, так и индуцированной, при этом в большинстве случаев необходимо длительное применение, а также использование увеличенных доз АГП. Для длительных курсов терапии увеличенными дозами антигистаминных препаратов следует отдавать предпочтение наиболее безопасным АГП. Рассмотрены вопросы эффективных доз, длительности курса, безопасности терапии, оценки эффективности и алгоритмов ведения пациентов.

Ключевые слова: хроническая крапивница, хроническая спонтанная крапивница, антигистаминные препараты второго поколения, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин, эбастин, высокие дозы, длительное применение.

Abstract

Non-sedating antihistamine preparations of the second generation are reliable and effective first-line and second-line drugs for the treatment of patients with chronic urticaria of both spontaneous and induced forms. In most cases, the treatment is long-lasting with increased doses of antihistamines. In case of a long-lasting course with high antihistamine doses, a physician should prescribe the most effective and safe antihistamine preparations. The authors discuss effective doses, course duration, safety, effectiveness and algorithms for managing such patients.

Key words: chronic urticaria, chronic spontaneous urticaria, second generation antihistamines, Desloratadine, Cetirizine, Levocetirizine, Ebastine, high doses, long-lasting course.

Ссылка для цитирования: Рубцова Л.А., Круглова Л.С., Круглова М.С. Хроническая спонтанная крапивница: высокие дозы и длительное применение неседативных антигистаминных препаратов второго поколения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 2: 74–86

Введение

Крапивница – группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотексов (АО) [1]. Крапивница рассматривается как мультифакторный дерматоз, основные клинические симптомы которого характеризуются зудящими, эритематозными и отечными сыпями, разрешающимися в течение 24 часов, возможно развитие АО. В зависимости от длительности выделяют две формы крапивницы: острую (ОК, < 6 недель), которая преимущественно связана с действием экзогенных факторов/аллергенов, и хроническую (ХК, > 6 недель). ХК классифицируется как спонтанная (ХСК) и индуцируемая. ХСК проявляется появлением волдырей и/или АО в период от шести недель и более вследствие известных и неизвестных причин. К индуцируемой крапивнице отнесены следующие подтипы: симптоматический дермографизм (дермографическая крапивница), индуцируемая холодом (холодовая контактная крапивница), крапивница от давления (замедленная крапивница от давления), солнечная крапивница, индуцируемая теплом (тепловая контактная крапивница), вибрационный АО, холинергическая крапивница, контактная крапивница, аквагенная крапивница. У одного пациента могут быть две и более разных форм крапивницы [1, 2].

Постановка диагноза ХК и, в частности, ее подтипов, как правило, не вызывает затрудне-

ний. Рекомендованный алгоритм диагностики представлен на рис. 1 [3].

Патогенез и триггерные факторы крапивницы

Крапивница является заболеванием, в развитии которого участвуют тучные клетки. Провоспалительные медиаторы активированных тучных клеток, такие как гистамин, серотонин, фактор, активирующий тромбоциты, цитокины, приводят к вазодилатации, повышению проницаемости капилляров, активации чувствительных нервных волокон, выходу плазмы за пределы сосудов, привлечению клеток в место образования волдыря [1].

Доказано, что в патогенез хронической крапивницы могут быть вовлечены аутоиммунные механизмы. Активация тучных клеток при ХСК может происходить по двум типам аутоиммунных реакций: тип I («аутоаллергия») и тип IIb [5]. При первом типе аутоиммунного механизма ХСК ауто-IgE-антитела связываются с высокоаффинными рецепторами тучных клеток (FcεRI) [6]. Дегрануляция развивается после связывания аутоаллергена с IgE на поверхности тучных клеток. В качестве аутоаллергенов при ХСК выступают тиреоидная пероксидаза (ТПО) [7] и интерлейкин (ИЛ) 24 [8]. По последним данным, пациенты с ХСК имеют IgE против > 200 аутоантигенов [8]. В случае типа IIb аутоиммунного механизма ХСК реакция де-

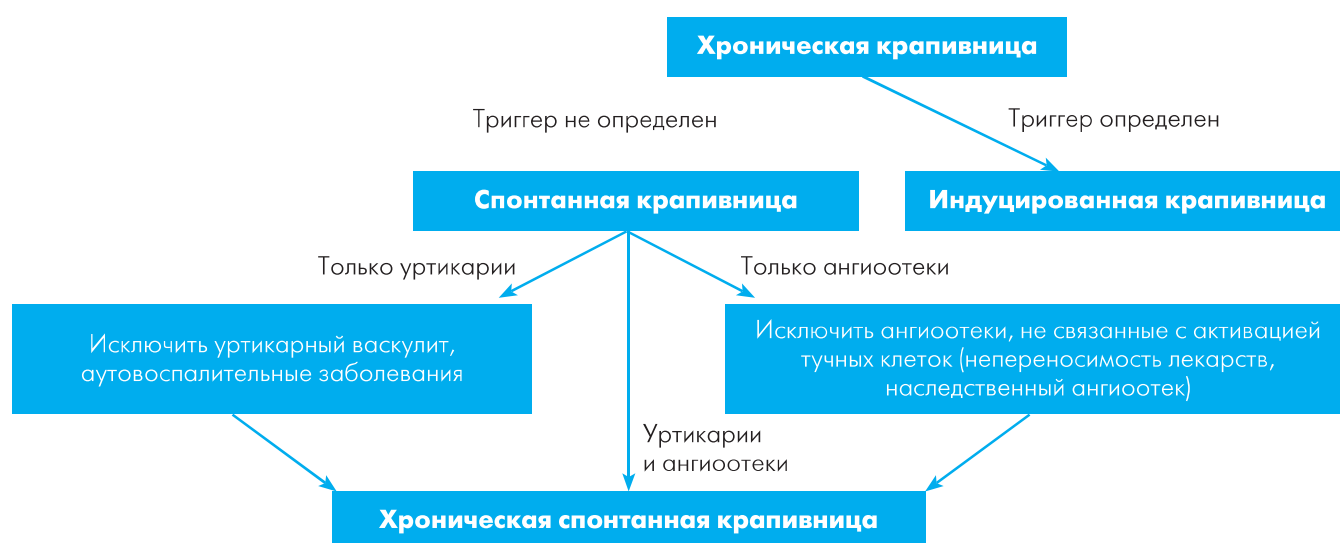


Рис. 1. Диагностический алгоритм у пациентов с хронической крапивницей [адаптировано из 3, 4]

Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов со спонтанной (идиопатической) крапивницей

Подтип крапивницы	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование
Острая спонтанная	Не показано	Не показано (если подтверждается анамнезом пациента, например аллергией в прошлом)
Хроническая спонтанная	Клинический анализ крови, СОЭ и/или СРБ, IgG, анти-ТПО, общий IgE	Тесты для исключения инфекционных заболеваний (например, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Anisakis simplex</i>), паразитарной инвазии, атопии; анализ гормонов щитовидной железы и антител к структурам щитовидной железы; тесты для исключения физической крапивницы, с лекарствами, пищевые оральные; тест с аутологичной сывороткой; триптаза; кожная биопсия; D-димер; антинуклеарные антитела; C3-C4-компоненты комплемента; белковые фракции

грануляции тучных клеток связана с взаимодействием ауто-IgG-антител с высокоаффинными рецепторами к IgE [3, 6].

Еще одним звеном патогенеза крапивницы являются нарушения внутриклеточной регуляции сигнальных механизмов тучных клеток и базофилов. Дегрануляция тучных клеток может быть вызвана компонентами комплемента, нейропептидами и неизвестными механизмами. Некоторые неиммунологические факторы, такие как тепло или холод, ряд препаратов (НПВС, противовирусные, опиаты и др.), могут привести к активации и дегрануляции тучных клеток.

Гистологически волдырь характеризуется отеком верхних и средних слоев дермы, расширением посткапиллярных венул и лимфатических сосудов. Для пораженной кожи характерен смешанный периваскулярный инфильтрат, представленный нейтрофилами или эозинофилами, макрофагами, Т-клетками, при этом сосудистая стенка не поражена. При АО, который является симптомом заболевания, подобные изменения затрагивают глубокие слои кожи и подкожную клетчатку [1].

Среди возможных причин развития ХК (они же составляют основной диагностический поиск) выделяют: патологию желудочно-кишечного тракта, патологию щитовидной железы, инфекционные и паразитарные болезни, очаги хронической инфекции, физические и химические стимулы, лекарственные препараты, пищевые продукты, псевдоаллергию (неаллергические реакции гиперчувствительности) к пище или лекарственным средствам, аутовоспалительные синдромы [2, 3] (табл. 1).

Хроническая крапивница определяется как спонтанная, если триггер обострения не обнаруживается после тщательного анализа данных анамнеза, физикального осмотра и результатов лабораторных и других видов исследований. Считается, что на данный вид ХК приходится около 90% случаев. В некоторых исследованиях у 40–60% пациентов с ХСК предполагалась аутоиммунная природа заболевания, подтвержденная реакцией на введение аутологичной сыворотки и с помощью тестов *in vitro*. В других случаях причина ХСК остается неясной, хотя у ряда таких больных на самом деле также может быть аутоиммунная крапивница, диагноз которой не подтверждается из-за ложноотрицательных результатов или недостаточной чувствительности тестов [3].

Течение ХК/ХСК непредсказуемое, продолжительность варьирует от 3 до 12 месяцев у большинства пациентов, в то время как у части больных процесс протекает более 5 лет. В целом данные по ХСК свидетельствуют о том, что заболевание может длиться более года у значительной части пациентов. Прогностические предикторы длительного течения ХСК включают в себя тяжесть заболевания, наличие АО, аутореактивность и сочетание ХСК с индуцируемой крапивницей [3].

Терапия больных хронической крапивницей

Терапевтический подход к лечению хронической крапивницы должен включать поиск и по возможности устранение триггеров заболевания, индукцию развития толерантности, использование фармакологического лечения для предотвращения высвобождения медиато-

ров тучных клеток и/или эффектов медиаторов тучных клеток, что комплексно способствует излечению от болезни / снижению активности заболевания [2].

Фармакологическая терапия пациентов, страдающих хронической крапивницей, является ступенчатой, причем переход на каждый последующий этап необходим при неэффективности предыдущего. В зарубежных и российских клинических рекомендациях для симптоматического лечения крапивницы рекомендовано использовать неседативные H_1 -антигистаминные препараты второго поколения (H_1 -Аг) в стандартной дозе в качестве препаратов первой линии лечения крапивницы [1–3, 9]. Эти препараты отличаются благоприятным профилем безопасности и эффективности. Увеличение лицензированных утвержденных доз H_1 -Аг до четырех раз используется в качестве терапии второго ряда, когда инициальная стандартная доза не дает должного эффекта и симптомы сохраняются в течение более 2–4 недель (или ранее у пациентов с тяжелой степенью крапивницы). В соответствии с вышеуказанными рекомендациями, на третьем этапе терапевтического алгоритма ХК находится препарат омализумаб, который назначается при неэффективности высоких доз H_1 -Аг в течение более 2–4 недель. В качестве терапии четвертой линии рекомендуется добавить циклоспорин А к терапии H_1 -Аг второго поколения при неадекватном контроле симптомов на фоне терапии H_1 -Аг и омализумабом (если симптомы сохраняются в течение 6 месяцев или раньше, если симптомы нестерпимы либо в отсутствие омализумаба). Другие препараты, такие как монтелукаст, дапсон, H_2 -Аг и другие, не зарегистрированы для терапии ХК на территории РФ, не включены в основной терапевтический алгоритм в связи с недостаточной доказательной базой и относятся к препаратам альтернативной терапии. В клинической практике также используются системные кортикостероиды коротким курсом (< 10 дней) при остром или рефрактерном течении заболевания, однако их постоянное использование (даже краткосрочными курсами) должно быть ограничено из-за риска возникновения тяжелых побочных эффектов. По данным ретроспективного когортного исследования, в котором было проанализировано более 12 000

карт пациентов с ХСК, было определено, что пациенты имели повышенный риск побочных эффектов, связанных с длительным приемом системных глюкокортикостероидов (сГКС) (КР 1.07; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1.05–1.08), зарегистрированные нежелательные явления значительно увеличивали общие расходы системы здравоохранения в сравнении с пациентами, не получавшими сГКС [1–3, 9].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению больных крапивницей, целью лечения является достижение полного контроля симптомов крапивницы [1]. Для этого необходимо как можно более эффективно и безопасно обеспечить полный контроль над заболеванием и нормализацию качества жизни, стремясь к показанию высоковалидной шкалы UAS7 (Urticaria Activity Score 7), или индекса активности крапивницы, равному нулю (UAS7=0). UAS7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 часа за семь последовательных дней. Сумма баллов за сутки – от 0 до 6, за неделю – максимум 42 балла. Помимо оценки активности заболевания исследуется также качество жизни с учетом дерматологического индекса качества жизни (QOL): максимальное значение – 30 баллов (сильное отрицательное влияние на качество жизни) [2, 10].

Принципы терапии больных хронической крапивницей

Лечение крапивницы должно следовать основным принципам, заключающимся в проведении терапии в том объеме, который является необходимым, но при этом в настолько минимальном количестве, насколько представляется возможным. При этом следует принимать во внимание то, что активность заболевания со временем может изменяться. Это предполагает действия по типу «шага вверх» или «шага вниз» в алгоритме терапии исходя из актуального статуса пациента и течения заболевания. Для этого необходимо следовать принципу «оценка, действие, корректировка, переоценка» (рис. 2).

Важно подчеркнуть, что контроль непрерывного лечения впоследствии и использование систем оценивания собственного состояния пациентом, таких как PROMs, UAS7 и другие,



Рис. 2. Хроническая крапивница: управление и коррекция терапии [адаптировано из 2]

их обработка и дальнейшее консультирование специалистом являются неотъемлемой частью тактики лечения больных хронической крапивницей [2].

Стоит отметить, что контроль над заболеванием в случае ХСК затруднен, так как у большей части пациентов заболевание может длиться годами ввиду сложности выявления пускового фактора / триггера. При этом наиболее распространенными причинами ХСК, которые не могут быть устранены в настоящий момент, являются аутоиммунные реакции типа I и IIb. Было показано, что снижение уровня аутоантител с помощью плазмафереза приносит временный положительный эффект у некоторых тяжелобольных пациентов с ХСК, однако доказательность такого метода ограничена, а затраты на его проведение слишком высоки [11]. Поэтому, несмотря на потребность, устранение некоторых основных причин у большинства пациентов с крапивницей остается невозможным. В то же время избегание триггерных факторов может показывать хорошие результаты у пациентов с крапивницей [12]. Так, у пациентов с хронической индуцированной крапивницей избегание специфических триггеров (холод при холодовой крапивнице) может снизить активность заболевания. В свою очередь пациентам с ХСК рекомендовано избегать индивидуально непереносимых неспецифических триггеров, к примеру стресса или приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП),

что может значительно снизить частоту обострений заболевания. Важным аспектом остается резкое снижение качества жизни таких пациентов в связи с различными ограничениями, такими как воздержание от физических нагрузок для пациентов с холинергической крапивницей или избегание прямых солнечных лучей при солнечной крапивнице [2].

Неседативные H_1 -антигистаминные препараты второго поколения в терапии хронической крапивницы

Неседативные H_1 -антигистаминные препараты рекомендованы в качестве терапии первой линии при ХСК. Использование H_1 -Аг в дозе, до четырех раз превышающей стандартную, помогает контролировать симптомы у большей части пациентов с крапивницей, альтернативные же методы необходимы для невосприимчивых к терапии пациентов. В процессе лечения хронической крапивницы рекомендовано строго придерживаться терапевтических алгоритмов, принимая во внимание то, что использование омализумаба имеет некоторые ограничения ввиду стоимости препарата, а циклоспорин А — ввиду недостаточного профиля безопасности. Рекомендовано каждые 3–6 месяцев оценивать необходимость продолжения лечения / назначения нового альтернативного метода медикаментозного лечения, поскольку тяжесть течения хронической крапивницы может со временем изменяться, а спонтанная ремиссия может наступить внезапно (рис. 2) [2].

Неседативные H_1 -антигистаминные препараты второго поколения, которые прошли исследования на предмет применения их в терапии крапивницы, — биластин, цетиризин, эбастин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, рупатадин. В случае недостаточного ответа на стандартные дозы этих препаратов может быть применено увеличение доз до четырех раз [13]. Такой подход является предпочтительным по сравнению с одновременным использованием разных H_1 -Аг, поскольку фармакологические свойства этих препаратов различны. Пациенты должны быть проинформированы о том, что увеличение доз H_1 -Аг до четырех раз является назначением офф-лейбл. Согласно клиническим рекомендациям, применение доз выше четырехкратного увеличения не рекомендовано, так как такие исследования не проводились и безопасность не изучена. Тем не менее увеличение доз H_1 -Аг было предложено в руководствах по лечению крапивницы с 2000 г., на настоящий момент не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного исхода, а в литературе не сообщалось о побочных эффектах, связанных с длительным применением H_1 -Аг и потенциальным накоплением препарата [2]. Также в ходе клинических исследований было доказано, что эбастин, биластин, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин, лоратадин, дезлоратадин, мизоластин и рупатадин имеют высокий уровень безопасности без выявленных признаков кардиотоксичности при использовании доз, в четыре [14] и даже пять [15] раз превышающих стандартные. При исключении таких потенциальных факторов риска кардиотоксичности, как пожилой возраст, наличие наследственного синдрома удлиненного интервала QT, сердечно-сосудистых заболеваний, гипокалиемии и гипوماгнемии, или использовании препаратов, которые обладают прямым эффектом удлинения интервала QT либо ингибируют метаболизм H_1 -Аг, применение H_1 -Аг в высоких дозах является безопасным [14].

Дезлоратадин представляет собой быстродействующий неседативный селективный антагонист H_1 -рецепторов / обратный агонист рецепторов с доказанной клинической эффективностью у пациентов с ХСК. Применение дезлоратадина не способствует развитию клинически значимых антимускариновых эффектов. Дезлоратадин не нарушает когнитивные и психомоторные функции, а также сравним с плацебо в отношении

развития сонливости. Дезлоратадин также оказывает противовоспалительное действие посредством механизмов, которые не зависят от антагонизма H_1 -рецепторов. Результаты рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований продолжительностью шесть недель у взрослых и подростков с ХСК средней и тяжелой степени показывают, что дезлоратадин эффективен и сводит к минимуму тяжесть зуда, другие симптомы крапивницы, облегчает течение болезни, при этом не имея зарегистрированных нарушений сна и повседневной активности. Улучшения были отмечены уже после однократного приема дезлоратадина и сохранялись в течение шести недель лечения. Дезлоратадин также показал себя безопасным и хорошо переносимым во время клинических исследований у пациентов с ХСК. Профиль побочных эффектов дезлоратадина у взрослых, а также у детей в возрасте от 6 месяцев до 11 лет сравним с таковым у плацебо [16].

В одном из исследований авторы подняли вопрос регулировки режимов длительного лечения ХСК увеличенными до четырех раз дозами антигистаминных препаратов второго поколения и впоследствии снижения дозы препаратов при достижении контроля над заболеванием. Целью стала демонстрация результатов лечения и последующего снижения дозы дезлоратадина, оцениваемых с помощью высоковалидной шкалы UAS7 (Urticaria Activity Score 7), или индекса активности крапивницы. За отдельно взятый период длительностью в три года у 67 (94.4%) пациентов была достигнута ремиссия заболевания при использовании различных доз дезлоратадина. Причем пациенты, у которых ХСК сочеталась с обнаружением в анализах крови антитиреоидных антител или высоких показателей скорости оседания эритроцитов, имели большую тенденцию не реагировать на стандартную дозу. Таким пациентам назначали увеличенные дозы дезлоратадина. После достижения полного контроля над заболеванием 67 пациентов закончили лечение, но после у 63 (94%) из них снова наблюдались рецидивы. Этим 63 пациентам была вновь назначена конечная доза, которая в прошлом дала положительный терапевтический ответ, дополнительно на четыре недели, прежде чем прекратить терапию или уменьшить дозу препарата. Однако у 41 из 63 (65.1%) снова развилось обострение крапивницы,

41 человек принимал конечную дозу еще восемь дополнительных недель; только у 2 пациентов из 41 (4.9%) снова появились сыпь и другие симптомы крапивницы. Средний период наблюдения после достижения полного контроля над заболеванием составил 7.5 месяца. Таким образом, были сделаны выводы, что большинству пациентов для достижения ремиссии необходимы дозы, превышающие стандартные. Однако, чтобы избежать рецидивов, как только заболевание подвергается полному контролю, рекомендуется поддерживать конечную эффективную дозу в течение по крайней мере еще восьми недель, прежде чем приступить к снижению дозы [17].

Эффективные схемы лечения H_1 -антигистаминными препаратами заключаются в непрерывном ежедневном приеме этих препаратов. Причем непрерывная терапия крапивницы показала наибольшую эффективность при длительном приеме H_1 -Аг. Такой метод имеет значительное преимущество над приемом H_1 -Аг по требованию по мере возникновения симптомов ХСК, что было освещено в нескольких исследованиях. Так, в одном из них авторы смогли показать, что у пациентов, постоянно получавших дезлоратадин, качество жизни было значительно лучше, а среднее количество дней с умеренным или сильным зудом было значительно меньше по сравнению с пациентами, получавшими лечение по требованию. Период лечения этих пациентов стандартными дозами дезлоратадина составил два месяца. Данные, полученные за время наблюдения, продемонстрировали, что лечение ХСК по требованию менее эффективно, чем непрерывный ежедневный прием стандартной дозы H_1 -Аг [18]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании, которое проводилось в параллельных группах, ни стандартная доза (5 мг), ни более высокая доза (20 мг) дезлоратадина в терапии по требованию не были убедительно эффективны в сокращении количества уже существующих элементов сыпи. 29 пациентов с симптомами ХСК в течение трех недель наблюдались без проведения полноценного курса лечения, но с использованием однократного приема 5 или 20 мг дезлоратадина по требованию. После приема препарата в разных дозах у пациентов разных групп отмечалось снижение гипертермии кожных покровов, в то время как количество сыпи сокращалось незначительно после применения дезлоратадина в дозе

20 мг, но не 5 мг. Так, результаты этого клинического исследования продемонстрировали, что влияние H_1 -антигистаминных препаратов на уже существующие элементы сыпи при лечении ХСК по требованию остается крайне низким или даже отсутствует. А увеличенные в четыре раза дозы дезлоратадина показывают большую эффективность по сравнению со стандартными дозами. Таким образом, в терапии ХСК следует отдавать предпочтение превентивной непрерывной стратегии лечения с ежедневным приемом H_1 -Аг [19].

Эффективность и безопасность применения высоких доз дезлоратадина также были исследованы и у пациентов с индуцированной крапивницей. Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом трехстороннем перекрестном исследовании пациенты с холодовой крапивницей ($n=30$) получали плацебо, 5 мг дезлоратадина и 20 мг дезлоратадина ежедневно в течение семи дней, с промежутком в 14 дней между приемами. Результаты исследования показали, что дезлоратадин в увеличенной дозе 20 мг наиболее эффективен при лечении крапивницы по сравнению с плацебо и стандартной дозой дезлоратадина 5 мг [20]. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах были выделены пациенты с холодовой крапивницей длительностью течения более шести месяцев. Группы пациентов ($n=28$) получали либо постоянную дозу дезлоратадина 5 мг ежедневно в течение шести недель ($n=13$), либо постепенно возрастающие дозы дезлоратадина: 5 мг ежедневно в течение первых двух недель, 10 мг ежедневно в течение последующих двух недель и 20 мг ежедневно в течение последних двух недель ($n=15$). Результаты исследования показали большую эффективность длительного применения высоких доз дезлоратадина (10 и 20 мг) по сравнению с применением стандартной дозы (5 мг), а также подтвердили текущие клинические рекомендации о том, что увеличение дозы дезлоратадина до четырех раз может быть применено в терапии пациентов с крапивницей, не реагирующих на назначение стандартных доз [21].

Цетиризин является первым высокоизбирательным блокатором H_1 -рецепторов, обладающим высоким аффинитетом к этому виду периферических рецепторов. Считается, что для пациентов, которые плохо отвечают на терапевтическое действие других антигистаминных средств, предпочтительен

именно цетиризин [10, 22]. Сродство цетиризина к H_1 -рецепторам выше, чем у лоратадина, и такое же, как у астемизола, терфенадина и гидроксизина. При этом аффинитет к H_1 -рецепторам очень велик: даже в высоких концентрациях цетиризин не блокирует серотониновые ($5-HT_2$), дофаминовые (D_2), М-холинорецепторы и $\alpha 1$ -адренорецепторы [10, 22]. Действие цетиризина распространяется не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции. Цетиризин тормозит *in vitro* активацию эозинофилов, вызванную ИЛ-8, лейкотриеном В4 и С5а-компонентом комплемента, хемотаксис этих клеток, вызванный фактором активации тромбоцитов или хемотаксическим агентом — N-формилметионил-лейцил-фенилаланином. В таких же концентрациях цетиризин снижает стимулированную специфическим аллергеном цитотоксичность тромбоцитов. Также показано, что существует угнетающее действие цетиризина на персистирующее воспаление в ткани и перестройку профиля продуцируемых цитокинов. Кроме того, в отличие от других препаратов, применяемых при кожных проявлениях аллергии, цетиризин не только блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, но и подавляет кожный ответ на тромбоцит-активирующий фактор. Это подтверждено результатами многочисленных клинических сравнительных исследований: способность кумулироваться в кожных покровах позволяет препарату купировать зуд и гиперемию более эффективно, чем эбастин, эпинастин, терфенадин, фексофенадин и лоратадин [10, 23].

Цетиризин признан эффективным и безопасным препаратом в качестве терапии хронической крапивницы [24]. Увеличение доз цетиризина является эффективным методом лечения и может лучше контролировать активность крапивницы у пациентов, не отвечающих на терапию инициальной дозой. Было проведено исследование, в котором принял участие 21 пациент с недостаточным ответом на проводимую терапию сроком одна-две недели с помощью 10 мг цетиризина в день. Пациенты были распределены случайным образом в группу А и группу В. Первоначально всем пациентам была назначена повышенная доза цетиризина 20 мг в день в течение одной или двух недель. Далее пациентам группы А была продолжена терапия повышенной дозой цетиризина 20 мг в день еще на одну-две недели. Пациентам группы В доза цетиризина была снижена до 10 мг

в день на срок приема одна-две недели. Пациенты обеих групп регулярно исследовались по шкале UAS7. Показатели были значительно ниже в период проведения терапии повышенной дозой 20 мг у обеих групп, при этом они улучшились еще больше у пациентов из группы А во втором периоде исследования, когда доза цетиризина 20 мг была сохранена. У пациентов из группы В, в свою очередь, после возврата к инициальной дозе цетиризина 10 мг во втором периоде были отмечены возрастание показателей UAS7 и ухудшение состояния. Только у двух пациентов из всех были зарегистрированы жалобы на сонливость при увеличении дозы [25].

В проспективном рандомизированном неслепом сравнительном клиническом исследовании сравнивали эффективность и безопасность двукратного увеличения дозы цетиризина с олопатадином у пациентов с крапивницей с выявленными симптомами сыпи или зуда. Симптомы крапивницы у этих пациентов отмечались, несмотря на проводимую терапию цетиризином в стандартной дозе. Исследование было поделено на два периода (период А и период В). Цетиризин был назначен по 10 мг один раз в день 51 пациенту с крапивницей в среднем в течение 10.1 ± 7.3 дня (период А). По окончании этого периода были выделены пациенты с недостаточной реакцией на проводимую терапию, впоследствии такие пациенты были разделены случайным образом на две группы. Первой группе был назначен цетиризин в дозе 20 мг один раз в день (группа увеличения дозы), второй группе терапию заменили на олопатадин в дозе 5 мг два раза в день (группа смены препарата) в среднем на 13.3 ± 8.3 дня (период В). Оценку тяжести сыпи и зуда, а также качество жизни (QOL) измеряли с помощью Skindex-16. В периоде А адекватный ответ на проводимую терапию был получен в 33 из 51 (64.7%) случая. Девять пациентов, каждый из которых имел неадекватный ответ, были отнесены в группы либо с заменой препарата, либо с увеличением дозы. Значительное улучшение состояния и показателей в периоде В наблюдалось в группе увеличения дозы. У таких пациентов сократилось количество высыпаний, они отмечали уменьшение зуда, улучшение качества жизни (QOL), что отражалось в увеличении Skindex-16. Таким образом, удвоение дозы цетиризина может быть эффективным для

пациентов с крапивницей, невосприимчивых к стандартной дозе цетиризина [26].

В другом исследовании 11 пациентам с хронической холинергической крапивницей был назначен цетиризин по 20 мг ежедневно или плацебо в течение трех недель. Цетиризин, в отличие от плацебо, вызвал значительное уменьшение количества высыпаний, эритемы, зуда и других симптомов у таких пациентов. Таким образом, можно сделать вывод о том, что эффективность цетиризина в дозе, вдвое превышающей стандартную, высока. Это может быть связано со специфическим противоаллергическим действием этого препарата [27].

Эффективность и безопасность длительного применения цетиризина доказаны даже у детей при других аллергических патологиях. Так, в одном исследовании было проанализировано влияние длительного использования цетиризина на тяжесть, естественное течение и лечение атопического дерматита у детей раннего возраста. В проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 817 детей (в возрасте от 12 до 24 месяцев) была показана безопасность применения цетиризина в дозе 0.25 мг/кг в течение 18 месяцев. Авторы сделали вывод, что с учетом доказанной безопасности цетиризина длительное использование этого препарата может помочь сократить продолжительность применения и количество топических кортикостероидов, используемых при лечении детей с атопическим дерматитом [10, 28].

Левосетиризин классифицируется как неседативное антигистаминное средство второго поколения. Этот препарат используется для лечения аллергических заболеваний, в том числе крапивницы [29]. Левосетиризин не только является мощным антигистаминным средством, но также обладает противоаллергическими и противовоспалительными свойствами. Левосетиризин эффективно подавляет кожную аллергическую реакцию ввиду своей высокой аффинности к H_1 -рецепторам, при этом не все полезные свойства этого препарата связаны с блокадой H_1 -рецепторов [30]. Показано, что относительно высокие концентрации левосетиризина на клеточной поверхности в рецепторных участках обуславливают выраженность эффекта и длительную активность препарата. Левосетиризин создает высокие концентрации в коже и практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, а седативный потенциал

у левосетиризина еще меньше, чем у цетиризина, лоратадина и дезлоратадина [31]. Были проведены исследования, которые показали, что увеличенная доза левосетиризина более быстро и устойчиво подавляла индуцированное гистамином воспаление, а также устраняла такие симптомы, как сыпь и зуд, более эффективно по сравнению со стандартной дозой [29].

Биохимический вторичный мессенджер инозитол трифосфат (IP3) участвует в передаче сигнала во многих типах клеток. В одном из исследований было оценено влияние высоких доз левосетиризина на течение ХСК, а также значение уровня IP3 в сыворотке крови в патогенезе ХСК. Так, 15 пациентов с рефрактерной ХСК получали перорально левосетиризин в дозе 15 мг один раз в сутки в течение семи дней, а эффективность лечения определялась с помощью шкалы активности крапивницы UAS7 путем оценивания реакций в виде сыпи, эритемы и зуда. Концентрацию IP3 в сыворотке определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Таким образом, средняя концентрация IP3 в сыворотке крови составляла 43.54 ± 41.97 пг/мл до лечения, 18.40 ± 17.53 пг/мл после лечения и 1.31 ± 0.92 пг/мл в контрольной группе здоровых людей. Средняя концентрация IP3 была значительно выше до лечения, чем после лечения, а уровень IP3 в группе пациентов до и после лечения был значительно выше, чем в контрольной группе. Было показано, что высокие дозы левосетиризина эффективны при лечении ХСК. Авторы также отметили, что уровень сывороточного IP3 коррелирует с активностью ХСК, что, в свою очередь, указывает на то, что IP3 может играть важную роль в патогенезе этого состояния [32].

В рандомизированном двойном слепом исследовании 80 пациентов с хронической крапивницей (в возрасте от 19 до 67 лет) получали лечение левосетиризином или дезлоратадином (40/40). Лечение начинали с суточной дозы 5 мг, а затем увеличивали еженедельно до 10 мг, 20 мг, меняли на 20 мг другого препарата, если купирование симптомов было неполным. Оценивали показатели сыпи и зуда, качество жизни, дискомфорт пациента, сонливость и общую безопасность препарата. Тринадцать пациентов избавились от симптомов при приеме инициальной дозы в 5 мг (девять из них с помощью левосетиризина и четыре — с помощью дезлоратадина), их сравнили

с 28 пациентами, принимавшими более высокие дозы — 10 мг (8/7) и 20 мг (5/1). Из 28 пациентов, не ответивших на терапию при дозе 20 мг дезлоратадина, у семи исчезли симптомы после приема 20 мг левоцетиризина. Ни у одного из 18 пациентов, не ответивших на лечение левоцетиризином, не наблюдалось улучшения после приема дезлоратадина в дозе 20 мг. Увеличение дозы антигистаминных препаратов способствовало улучшению качества жизни, но при этом не провоцировало сонливость. Анализ лечения крапивницы показал значительную индивидуальную гетерогенность ответа на антигистаминные препараты: примерно 15% пациентов хорошо реагировали, примерно 10% не реагировали и примерно 75% реагировали на более высокие, чем обычные, дозы антигистаминных препаратов. Серьезных побочных эффектов или осложнений, требующих прекращения лечения, не наблюдалось при применении высоких доз ни одного из препаратов [30, 43]. Авторы установили, что левоцетиризин лучше подавляет воспаление, чем дезлоратадин, вследствие значительного снижения уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β и ИЛ-8. По результатам этих сравнительных исследований можно сделать вывод, что левоцетиризин значительно эффективнее и быстрее, чем дезлоратадин, подавляет симптомы хронической идиопатической крапивницы [10].

В другом исследовании было обнаружено, что левоцетиризин более эффективен при увеличении дозы. Авторы провели нерандомизированное неконтролируемое клиническое исследование с левоцетиризином в дозах 5, 10 и 20 мг с ежедневным приемом у 20 пациентов в течение четырех недель с последующим увеличением дозы в течение первых двух недель в зависимости от степени контроля крапивницы. Также были записаны показатели UAS7 на нулевой день и на вторую неделю. Доля пациентов, достигших контроля с помощью 5, 10 и 20 мг, составила 60, 30 и 10% соответственно. Только 10% пациентов нуждались в четырехкратном увеличении дозы левоцетиризина для полного контроля их заболевания [33, 34].

В открытом проспективном исследовании с участием 113 пациентов с ХСК всех пациентов лечили, последовательно увеличивая дозу левоцетиризина (5, 10, 15 и 20 мг/сут) каждую неделю до полного исчезновения симптомов или достижения дозы 20 мг/сут. Для оценки ответа на лечение использовали шкалу активности крапивницы UAS7,

а также оценивали качество жизни пациентов, связанное с наличием крапивницы (CU-Q2oL). У 21 (18.58%) пациента симптомы исчезли при приеме левоцетиризина в дозе 5 мг/сут, в то время как 50 потребовались более высокие дозы левоцетиризина для полного контроля: 29/92 (31.52%), 6/63 (9.52%) и 15/57 (26.31%) при 10, 15 и 20 мг/сут соответственно. Доля пациентов, у которых наблюдалось улучшение, составила >75%, доля пациентов с улучшением вследствие увеличения дозы левоцетиризина составила 26.54, 53.98, 60.17 и 69.91% при дозах 5, 10, 15 и 20 мг/сут соответственно. Эти результаты подтверждают текущие рекомендации по увеличению дозы антигистаминных препаратов до четырех раз у пациентов, лечение которых первой линией терапии оказалось неэффективным [35].

Эффективность и безопасность длительного применения левоцетиризина доказана у детей при аллергических заболеваниях. В рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании 510 детей с атопией в возрасте от 12 до 24 месяцев, в котором 255 пациентов получали левоцетиризин в дозе 0.125 мг/кг два раза в день в течение 18 месяцев, была показана высокая безопасность. Наиболее частые неблагоприятные события были связаны с инфекциями верхних дыхательных путей, проходящими симптомами гастроэнтерита или обострениями аллергических заболеваний. Таким образом, была подтверждена долгосрочная безопасность левоцетиризина у детей раннего возраста с хронической аллергической патологией [10, 36].

В другом наблюдательном исследовании приняли участие 27 пациентов с хронической крапивницей. Все пациенты получали левоцетиризин в дозе 5 мг/сут, длительность приема препарата зависела от купирования клинической симптоматики. Для оценки эффективности терапии использовали высоковалидную шкалу UAS7. Сроки достижения показателей 0–3 балла по UAS7 составили до одной, двух, трех и четырех недель для 12 (44.4%), 8 (29.6%), 2 (7.4%) и 1 (3.7%) пациента соответственно. Общая длительность применения АГП составила 12–18 месяцев. Результаты этого наблюдательного исследования показали высокую эффективность и безопасность применения левоцетиризина у пациентов с различными формами хронической крапивницы в стандартной дозировке (5 мг/сут) на протяжении 12–18 меся-

цев. Таким образом, антигистаминные препараты второго поколения являются препаратами выбора при лечении больных хронической крапивницей (индуцированной, спонтанной), при этом в большинстве случаев пациенты нуждаются в длительной терапии АГП [10].

Эбастин является неседативным H_1 -антигистаминным препаратом второго поколения, антагонистом H_1 -рецепторов оксипиридиновой структуры, пролекарством, активным метаболитом которого является каребастин. Помимо антигистаминного действия эбастин оказывает модулирующее действие на воспаление, индуцированное аллергическим процессом, влияя на синтез негистаминных медиаторов воспаления. В связи с тем что у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, зачастую регистрируют дефицит интерферона- γ , было показано, что эбастин увеличивает продукцию интерферона- γ периферическими мононуклеарами крови в ответ на стимуляцию патогенетическими факторами [37, 38]. В ходе клинических исследований было доказано, что эбастин является высокобезопасным препаратом, не проявляющим кардиотоксичности у пациентов без выявленных факторов риска при использовании увеличенных доз препарата [14, 15]. В клинических рекомендациях для лечения пациентов с хронической крапивницей одобрена стандартная доза эбастина 10 мг [2, 37].

В нерандомизированном неконтролируемом клиническом исследовании на 30 пациентах с ХСК проверили эффективность применения эбастина в стандартной дозе и дозах, до четырех раз превышающих рекомендованные, в течение четырех недель. Так, стартовой терапией для всех испытуемых стал эбастин в дозе 10 мг. Пациентам, не отвечающим на проводимую терапию к концу первой недели ($n = 10$), доза эбастина была увеличена вдвое — до 20 мг. При сохраняющемся отсутствии ответа к концу второй недели ($n = 2$) дозу эбастина увеличили вчетверо — до 40 мг. По окончании исследования три пациента выбыли, а у 17, восьми и двух пациентов отметили отсутствие симптомов ХСК при применении доз эбастина 10, 20 и 40 мг соответственно. Таким образом, общий средний балл активности крапивницы (UAS7) снизился с 4.6 до 2.2 через неделю, до 1.1 через две недели и < 1.0 через четыре недели [39].

В другом исследовании с участием 150 пациентов в возрасте 10–70 лет в течение четырех

недель было установлено, что эбастин в дозе 20 мг обладает более высокой эффективностью при лечении крапивницы по сравнению с эбастинем в дозе 10 мг. Но при сравнении эбастина в дозе 20 мг с левоцетиризином в дозе 5 мг результаты были почти одинаковыми. При этом переносимость эбастина 20 мг была аналогична эбастину 10 мг, в отличие от левоцетиризина 5 мг, при приеме которого было зафиксировано больше побочных эффектов и худшая переносимость [40].

Существуют публикации, в которых была отмечена высокая безопасность и эффективность длительного применения эбастина в дозе 10 мг у пациентов с ХСК. Так, в одной из них был описан 251 пациент с ХСК из 11 различных медицинских центров Испании. Эти пациенты были включены в шестимесячное открытое исследование, в котором оценивали долгосрочную безопасность и переносимость эбастина 10 мг. Первичная оценка была проведена через шесть месяцев. Все симптомы значительно уменьшились по сравнению с их исходным уровнем первого месяца наблюдения (отсчет от первого приема у дерматолога). Доля пациентов с постоянным зудом снизилась с 23.9 до 4.8% через шесть месяцев, с выявленными высыпаниями ≥ 30 мм в размере — с 28.7 до 7.2%. Однако подгруппа пациентов ($n = 58$) продолжила второй шестимесячный этап проведения терапии и наблюдения (то есть в общей сложности 12 месяцев). Существенные изменения в клинической картине были отмечены также и в этой подгруппе по окончании 12-месячного курса терапии [37, 41]. В другом долгосрочном исследовании оценивали безопасность и эффективность эбастина в дозе 10 мг у 192 взрослых с хронической крапивницей, зарегистрированных в 36 медицинских центрах по всей Европе. Наблюдалось явное облегчение симптомов (включая зуд), сокращение общего количества часов с отмеченными симптомами, а также количества и размера сыпи в течение 12-месячного периода лечения. Доля пациентов с постоянным зудом снизилась с 22.4 до $< 1\%$ через 12 месяцев терапии, среднее количество часов, во время которых были отмечены симптомы крапивницы, уменьшилось с 38 до 6 в неделю, доля пациентов с сыпью диаметром ≥ 30 мм снизилась с 14.6 до 2.8%, а пациентов с сыпью диаметром ≥ 16 мм — с 27.1 до 5.6% [37, 42]. Оба исследования подтвердили долгосрочную эффективность и безопасность эбастина в дозе 10 мг у пациентов с ХСК.

Заключение

Неседативные антигистаминные препараты второго поколения являются надежными препаратами первой и второй линий терапии при лечении больных с хронической крапивницей, как спонтанной, так и индуцированной, при этом в большинстве случаев необходимо длительное применение, а также использование увеличенных доз H₁-Аг.

Результаты различных клинических исследований показали высокую эффективность и безопасность применения дезлоратадина, цетиризина, левоцетиризина, эбастина с увеличенной до четырех раз дозировкой, а также при длительном применении этих препаратов у пациентов с различными формами хронической крапивницы, в том числе с ХСК.

Литература

1. Клинические рекомендации по лечению больных крапивницей. — М.: РОДВК. — 2020. [Clinical guidelines for the treatment of patients with urticaria. — Moscow: RODVK. — 2020. In Russian].
2. Zuberbier T. et al. The international EAACI/GAILEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria // *Allergy*. — 2022. — V. 77. — № 3. — P. 734–766.
3. Круглова Л.С. Хроническая спонтанная крапивница: новости о проблеме и лечении (обзор литературы) // *Медицинский алфавит*. — 2019. — Т. 2. — № 26. — С. 15–20. [Kruglova L.S. Chronic spontaneous urticaria: news about problem and treatment (literature review) // *Medical alphabet*. — 2019. — V. 2. — № 26. — P. 15–20. In Russian].
4. Bracken S.J. et al. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria // *Front Immunol*. — 2019. — V. 10. — P. 627.
5. Kolkhir P. et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know // *J Allergy Clin Immunol*. — 2017. — V. 139. — № 6. — P. 1772–1781.
6. Church M.K. et al. The role and relevance of mast cells in urticaria // *Immunol Rev*. — 2018. — V. 282. — № 1. — P. 232–247.
7. Altrichter S. et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase — a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? // *PLoS One*. — 2011. — V. 6. — № 4. — P. e14794.
8. Schmetzer O. et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. — 2018. — V. 142. — № 3. — P. 876–882.
9. Hon K.L. et al. Chronic urticaria: an overview of treatment and recent patents // *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. — 2019. — V. 13. — № 1. — P. 27–37.
10. Круглова Л.С. и др. Вопросы длительного применения антигистаминных препаратов // *Фарматека*. — 2021. — № 14. — С. 87–93. [Kruglova L.S. et al. Issues of long-term use of antihistamines // *Farmateka*. — 2021. — № 14. — P. 87–93. In Russian].
11. Grattan C.E.H. et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria // *The Lancet*. — 1992. — V. 339. — № 8801. — P. 1078–1080.
12. Kowalski M.L. et al. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema // *J Allergy Clin Immunol*. — 2015. — V. 136. — № 2. — P. 245–251.
13. Zuberbier T. et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria // *Dermatology*. — 1996. — V. 193. — № 4. — P. 324–327.
14. Cataldi M. et al. Cardiac safety of second generation H₁ antihistamines when up dosed in chronic spontaneous urticaria // *Clin Exp Allergy*. — 2019. — V. 49. — № 12. — P. 1615–1623.
15. Gillen M.S. et al. Effects of suprathreshold doses of ebastine and terfenadine on the QT interval // *Br J Clin Pharmacol*. — 2001. — V. 52. — № 2. — P. 201–204.
16. DuBuske L. Desloratadine for chronic idiopathic urticaria // *Am J Clin Dermatol*. — 2007. — V. 8. — № 5. — P. 271–283.
17. Choonhakarn C. et al. The treatment outcomes and dose deescalation of desloratadine up dosing in chronic spontaneous urticaria // *Int J Dermatol*. — 2018. — V. 57. — № 4. — P. 423–427.
18. Grob J.J. et al. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life // *Allergy*. — 2009. — V. 64. — № 4. — P. 605–612.
19. Weller K. et al. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study // *Acta Derm Venereol*. — 2013. — V. 93. — № 2. — P. 168–174.
20. Siebenhaar F. et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation

- thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – V. 123. – № 3. – P. 672–679.
21. Magerl M. et al. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H₁ antihistamine dose escalation // *Br J Dermatol.* – 2012. – V. 166. – № 5. – P. 1095–1099.
22. Гущин И.С. Антигистаминные препараты. М.: Aventis Pharma. – 2000. – С. 54. [Gushchin I.S. Antihistamines. Moscow: Aventis Pharma. – 2000. – P. 54. In Russian].
23. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога // *PMЖ.* – 2016. – № 3. – С. 1–6. [Kareva E.N. The choice of an antihistamine drug: a pharmacologist's view // *RMJ.* – 2016. – № 3. – P. 1–6. In Russian].
24. Sugiura K. et al. Evaluation of cetirizine hydrochloride-based therapeutic strategy for chronic urticaria // *Nagoya J Med Sci.* – 2008. – V. 70. – P. 97–106.
25. Kameyoshi Y. et al. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients // *Br J Dermatol.* – 2007. – V. 157. – № 4. – P. 803–804.
26. Okubo Y. et al. Double dose of cetirizine hydrochloride is effective for patients with urticaria resistant: a prospective, randomized, non-blinded, comparative clinical study and assessment of quality of life // *J Dermatolog Treat.* – 2013. – V. 24. – № 2. – P. 153–160.
27. Zuberbier T. et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria // *Dermatology.* – 1996. – V. 193. – № 4. – P. 324–327.
28. Diepgen T.L. Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2002. – V. 13. – № 4. P. 278–286.
29. Tanizaki H. et al. A double dose of levocetirizine leads to better control of histamine-induced flare, wheal and itch in healthy donors // *Pharmacology.* – 2013. – V. 92. – № 1–2. – P. 71–74.
30. Staevska M. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – V. 125. – № 3. – P. 676–682.
31. Church D.S. et al. Pharmacology of antihistamines // *World Allergy Organ J.* – 2011. – V. 4. – № 3. – P. 22–27.
32. Huang X. et al. High-dose levocetirizine for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria and the effect on the serum inositol triphosphate level // *J Int Med Res.* – 2019. – V. 47. – № 9. – P. 4374–4379.
33. Sotes P. et al. Efficacy and safety of up-dosing antihistamines in chronic spontaneous urticaria: A systematic review of the literature // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2021. – V. 31. – № 4. – P. 282–291.
34. Godse K. Updosing of antihistamines to improve control of chronic urticaria // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2010. – V. 76. – № 1. – P. 61–61.
35. Sharma V.K. et al. An open-label prospective clinical study to assess the efficacy of increasing levocetirizine dose up to four times in chronic spontaneous urticaria not controlled with standard dose // *J Dermatolog Treat.* – 2017. – V. 28. – № 6. – P. 539–543.
36. Simons F.E.R. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18 month study // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2007. – V. 18. – № 6. – P. 535–542.
37. Sastre J. Ebastine in the treatment of allergic rhinitis and urticaria: 30 years of clinical studies and real-world experience // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2020. – V. 30. – № 3. – P. 156–168.
38. Sastre J. Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria // *Allergy.* – 2008. – V. 63. – P. 1–20.
39. Godse K.V. Ebastine in chronic spontaneous urticaria in higher doses // *Indian J Dermatol.* – 2011. – V. 56. – № 5. – P. 597–598.
40. Goyal V. et al. Comparative efficacy and safety of ebastine 20 mg, ebastine 10 mg and levocetirizine 5 mg in acute urticaria // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – V. 11. – № 3. – P. WC06–WC09.
41. Rorer R.P. Open long-term study of the safety, tolerability of ebastine (LAS W 0-90) in patients with chronic urticaria (study CLIN 2.12) // *Antony Cedex (France): Rhône-Poulenc Rorer.* – 1988.
42. Rorer R.P. A long-term (one-year) safety and efficacy phase III study of ebastine (10 mg) in the treatment of chronic urticaria in adult patients (study EBA 020) // *Report no.: RP-64305-020.* – V. 82.
43. Staevska M.T. Comparative efficacy of bilastine, levocetirizine and desloratadine updosing in chronic urticaria // *Ther Clin Risk Manag.* – 2016. – V. 12. – P. 1793–1796.