

М.В. ЛЕОНОВА, д.м.н., профессор, А.С. ДВОРНИКОВ, д.м.н., профессор, П.А. СКРИПКИНА, к.м.н., О.В. МИНКИНА, к.м.н., Т.А. ГАЙДИНА, к.м.н.
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В статье представлены современные научные данные о патогенезе и симптомах хронической крапивницы; международные рекомендации по лечению и месту антигистаминных препаратов; клиническая фармакология новых антигистаминных препаратов 2-го и 3-го поколения; результаты клинических исследований и метаанализов по сравнительной эффективности антигистаминных препаратов в лечении хронической крапивницы.

Ключевые слова: крапивница, антигистаминные препараты, аутоиммune механизмы.

M.V. LEONOVA, MD, Prof., A.S. DVORNIKOV, MD, Prof., P.A. SKRIPKINA, PhD in medicine, O.V. MINKINA, PhD in medicine, T.A. Gайдина, PhD in medicine

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

ANTIHISTAMINES IN TREATMENT OF CHRONIC URTICARIA. REVIEW OF MODERN RECOMMENDATIONS

The article provides current scientific data on the pathogenesis and symptoms of chronic urticaria; international recommendations for treatment and place of antihistamine drugs; clinical pharmacology of the new antihistamines of the 2nd and 3rd generation; results of clinical trials and meta-analyses on comparative effectiveness of antihistamines in treatment of chronic urticaria.

Keywords: urticaria, antihistamines, autoimmune mechanisms.

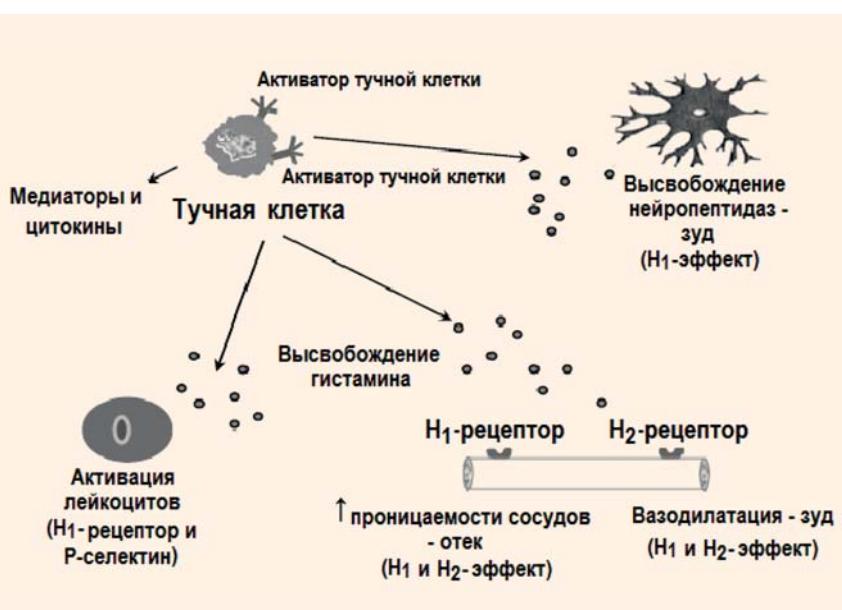
Крапивница представляет собой гетерогенную и чрезвычайно распространенную группу аллергических заболеваний, инициирующих воз действием различных этиологических факторов. Несмотря на то что до настоящего времени нет единой общепризнанной классификации крапивницы, международные руководства систематизируют деление, основываясь на клинических аспектах – продолжительности, особенностях течения и причинах, вызвавших симптомы [1, 2]. С учетом этиологического фактора выделяют спонтанную, или идиопатическую (наиболее часто встречающийся тип), и конкретно-индуцированную крапивницу: дермографическую, холодовую, солнечную и тепловую, аквагенную, вибрационную и холинергическую, крапивницу давления и другие типы [3–5]. По продолжительности крапивница подразделяется на острую (история заболевания до 6 нед.) и хроническую (история заболевания более 6 нед.). По характеру течения выделяют персистирующую крапивницу с почти ежедневной симптоматикой и рецидивирующую хроническую крапивницу, протекающую с менее частыми обострениями [5, 6].

По данным литературы, распространность хронической крапивницы в общей популяции варьирует от 0,5 до 5%; более 40% пациентов, имеющих симптомы заболевания более 6 нед., страдают в дальнейшем от высыпаний до 10 лет [7, 8]. Однако с учетом предполагаемой низкой обращаемости пациентов к специалистам за медицинской помощью, преходящего течения заболевания, а также безрецептурной доступности антигистаминных препаратов и популярности самолечения, по некоторым данным, заболеваемость крапивницей в определенных странах может достигать 15% [9].

При этом в патогенезе развития кожных реакций при крапивнице участвуют не только тучные клетки и гистамин, но и другие медиаторы. Аутоиммune механизмы могут иметь значение в развитии хронической крапивницы: наличие антител к IgG (35–40% пациентов) и к IgE (5–10% пациентов), которые взаимодействуют с IgE-рецепторами и участвуют в высвобождении гистамина и медиаторов воспаления. Развитию крапивницы могут способствовать инфекции, контактные вещества (бытовые или косметические средства), продукты питания и пищевые добавки [8]. Важно также помнить, что есть некоторые системные заболевания, которые проявляются в т.ч. и в виде уртикароподобных высыпаний. К ним относятся заболевания щитовидной железы; системная красная волчанка; зуд, папулы и бляшки беременности; новообразования [3].

Основные симптомы крапивницы – гиперемия (эрите́ма), отек с образованием характерных волдырей и зуд. Эритема и образование волдырей являются результатом рефлекторной вазодилатации мелких сосудов кожи с экстравазальным выходом жидкости; зуд также развивается вследствие нейрорефлекторных механизмов с участием периферических и центральных нервных волокон и нейропептидов (рис. 1) [8, 10]. Клеточные типы хронической крапивницы проявляются в мононуклеарной и полиморфно-ядерной форме. При мононуклеарной форме наблюдается преимущественно лимфоцитарная инфильтрация кожи, которая сопровождается экспрессией HLA-DR-антитела и высвобождением гистамина из тучных клеток. При этом воздействие аллергенов на кожу сенсибилизованных пациентов приводит к быстрому (в течение 24 ч) развитию волдырей и гиперемии, что характерно для моно-

Рисунок 1. Роль гистамина в патофизиологии развития крапивницы [10]



нуклеарной формы. В отдельных формах крапивницы возможно развитие эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации по типу васкулита (полиморфноядерная форма). В этом случае уртикарии появляются более отсрочено (спустя 24–48 ч) как поздняя фаза реакции и сопровождаются экспрессией Е-селектина, ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) в результате миграции воспалительных клеток в эпидермальный и дермальный слои кожи [8]. Клинически мононуклеарная форма в основном прояв-

ется зудом, а полиморфноядерная – жжением наряду с зудом.

Симптомы пациентов с хронической крапивницей характеризуются не только кожными высыпаниями и зудом, но и различными нарушениями общего состояния организма, его функциональных способностей и качества жизни: более низкая физическая активность, физический дискомфорт, нарушения сна, пониженное эмоциональное благополучие, психические и ментальные нарушения, снижение работоспособности, интереса к организации досуга [11]. При этом хроническая крапивница оказывает влияние на показатели качества жизни в значительной степени, наравне с атопическим дерматитом и псориазом, но ниже, чем у пациентов со стенокардией [12, 13]. В опросном исследовании качества жизни (опросник CU-Q2oL) около

80% пациентов с хронической крапивницей сообщали о значительной усталости и отсутствии концентрации в дневное время, около 54% жаловались на проблемы со сном [14].

В соответствии с современными международными рекомендациями по диагностике и лечению крапивницы антигистаминные препараты являются средствами первого ряда (уровень доказательности 1++, уровень рекомендаций А) (табл. 1) [15–17]. Они блокируют действие медиаторов тучных клеток (гистамина, лейкотриенов,

Таблица 1. Сравнение Европейских и Американских рекомендаций по лечению крапивницы

Европейские рекомендации 2009 г.	Европейские рекомендации 2014 г.	Американские рекомендации 2014 г.
1-й уровень: Неседативные антигистаминные препараты. Если симптомы продолжаются через 2 нед. 2-й уровень: <ul style="list-style-type: none"> • увеличение доз антигистаминных препаратов до 4 раз. Если симптомы продолжаются через 1–4 нед. 3-й уровень: <ul style="list-style-type: none"> • добавление antagonista лейкотриенов или смена неседативного антигистаминного препарата; • стероиды (3–7 дней) при обострении. Если симптомы продолжаются через 1–4 нед. 4-й уровень: <ul style="list-style-type: none"> • добавление препаратов: циклоспорин А, H₂-блокатор, дапсон, омализумаб; • добавление стероидов (3–7 дней) при обострении 	1-я линия: Современные антигистаминные препараты 2-го поколения. Если симптомы продолжаются через 2 нед. 2-я линия: <ul style="list-style-type: none"> • увеличение доз современных антигистаминных препаратов 2-го поколения до 4 раз. Если симптомы продолжаются через 1–4 нед. 3-я линия: <ul style="list-style-type: none"> • добавление: омализумаб или циклоспорин А, или монтелукаст; • короткий курс (до 10 дней) стероидов возможен на любом этапе при обострении; • переоценка необходимости альтернативных препаратов каждые 3–6 мес. 	1-й шаг: Монотерапия антигистаминными препаратами 2-го поколения. 2-й шаг (один или несколько): <ul style="list-style-type: none"> • увеличение дозы антигистаминного препарата 2-го поколения; • добавление другого препарата 2-го поколения; • добавление H₂-блокатора; • добавление antagonista лейкотриенов; • добавление антигистаминного препарата 1-го поколения на ночь. 3-й шаг: <ul style="list-style-type: none"> • увеличенные дозы мощных антигистаминных препаратов (гидроксизин или доксепин) при переносимости. 4-й шаг: добавление альтернативного препарата: омализумаб или циклоспорин А, другие противовоспалительные препараты или иммунодепрессанты.
Примечание. Адаптировано по ссылкам [15–17].		
Шаг назад возможен на любом этапе при достижении контроля над крапивницей		

простагландинов, цитокинов) – главных эффекторных клеток на органы-мишени и рецепторы IgE. Многие симптомы крапивницы реализуются через воздействие гистамина на H_1 -рецепторы эндотелиальных клеток (развитие пузырей) и сенсорных нервов (развитие гиперемии и зуда). Антигистаминные препараты не только облегчают зуд, но и уменьшают число, размер и площадь поражения, длительность сохранения высыпаний (волдырей) [18, 19].

Антигистаминные препараты используются в клинической практике с 1950-х гг. для лечения разных видов крапивницы. В 1980-е гг. были внедрены антигистаминные препараты, или H_1 -блокаторы 2-го поколения. В настоящее время антигистаминные препараты разделяют на 3 поколения, различающиеся степенью селективности к H_1 -рецепторам, сродством к другим типам рецепторов, проникновением через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и наличием других нежелательных эффектов. Первое поколение представлено старыми препаратами, имеющими невысокую селективность действия к H_1 -рецепторам и обладающими выраженным седативным действием; 2-е поколение – неседативные препараты с более высокой селективностью и аффинностью к H_1 -рецепторам; 3-е поколение представлено метаболитами препаратов 2-го поколения: дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин (табл. 2). Согласно консенсусу CONGA, выделение 3-го поколения было вызвано описанием отличительных характеристик: наличием противовоспалительного эффекта наряду с

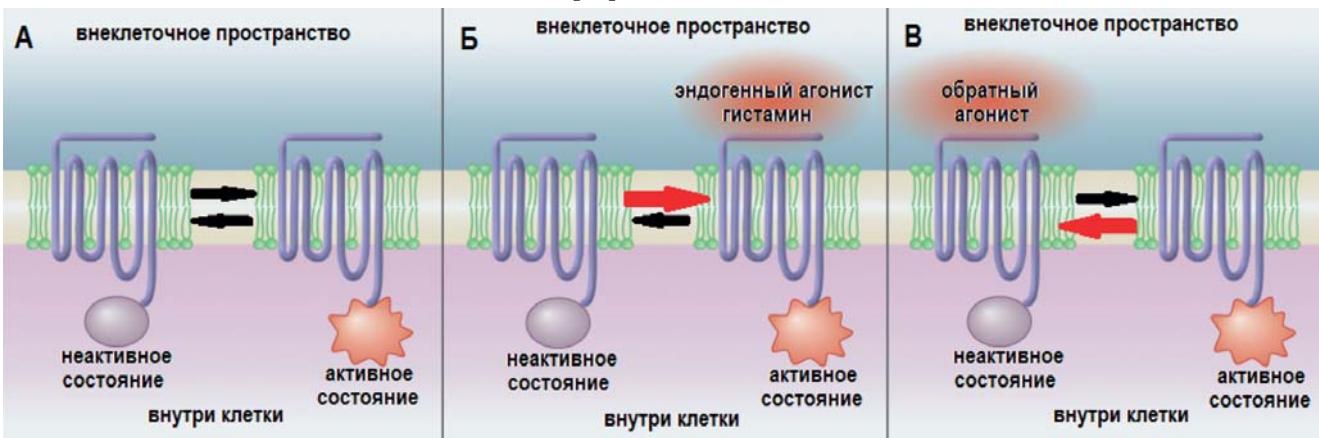
антиаллергическим действием; лучшим профилем польза/риска; отсутствием кардиотоксичности; отсутствием лекарственных взаимодействий (через активность цитохрома Р450 и Р-гликопротеина); отсутствием седативного эффекта; характером фармакологического взаимодействия с рецепторами [20].

Новые антигистаминные препараты 2-го и 3-го поколения обладают целым рядом дополнительных антиаллергических и противовоспалительных эффектов: оказывают мембраностабилизирующее действие на тучные клетки и базофилы; тормозят синтез медиаторов системного аллергического воспаления, в т. ч. хемокинов и цитокинов (лейкотриена С4, простагландин D2, интерлейкинов 3, 4, 8, 13, фактора некроза опухоли, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, хемокинов типа RANTES), тучными клетками и базофилами; ингибируют повышение проницаемости эпителиальных клеток; подавляют хемотаксис (процесс выхода лейкоцитов из сосудистого русла в поврежденную ткань) и активацию нейтрофилов, эозинофилов; ингибируют образование супероксидного радикала активированными полиморфноядерными нейтрофилами и экспрессию молекул адгезии Р-, Е-селектина и ICAM-1, а также индуцированное эозинофилами выделение ICAM-1 и других медиаторов воспаления; IgE-зависимое выделение гистамина, лейкотриена С4, простагландин D2 [20–23]. Механизмы дополнительного противовоспалительного и антиаллергического действия антигистаминных препаратов прямо не связаны с воздействи-

Таблица 2. Классификация антигистаминных препаратов (H_1 -блокаторов)

Препараты	Основные характеристики	Недостатки
1-е поколение		
Дифенгидрамин хлорпирамин хлорфенирамин бромфенирамин клемастин мебгидролин прометазин гидроксизин	<ul style="list-style-type: none"> оказывают седативное, снотворное действие; оказывают холинолитическое действие; снижают мышечный тонус; оказывают местноанестезирующее действие; терапевтический эффект быстрый и сильный, но кратковременный (4–8 ч); длительный прием снижает антигистаминную активность (таксифилаксия); потенцируют воздействие алкоголя 	<ul style="list-style-type: none"> оказывают большое число побочных эффектов со стороны ЦНС (нарушение психомоторной функции) и вследствие холинолитического действия (тахикардия, сухость слизистых, нарушения зрения, задержка мочи, запоры); некоторые могут вызывать кардиотоксичность (прометазин, дифенгидрамин, бромфенирамин)
2-е поколение (пролекарства)		
Лоратадин цетиризин терфенадин эбастин	<ul style="list-style-type: none"> отсутствует седативный и холинолитический эффект (не проникают через ГЭБ), но в высоких дозах могут вызывать умеренную сонливость; умственная деятельность, физическая активность не страдают; действие до 24 ч, кратность приема 1 р/сут; не вызывают привыкания, что позволяет назначать их длительное время (3–12 мес.); при прекращении приема терапевтический эффект длится около недели 	<ul style="list-style-type: none"> оказывают кардиотоксический эффект различной степени (жизнеугрожающие аритмии, синдром QT), поэтому при их приеме необходим контроль сердечной деятельности; возможно увеличение веса
3-е поколение (метаболиты препаратов 2-го поколения)		
Дезлоратадин (метаболит лоратадина) левоцетиризин (изомер цетиризина) фексофенадин (метаболит терфенадина) рупатадин биластин	<ul style="list-style-type: none"> не имеют седативного эффекта (не проникают через ГЭБ); обладают дополнительными антиаллергическими и противовоспалительными эффектами; действие до 24 ч, кратность приема 1 р/сут; не имеют кардиотоксического эффекта 	

Рисунок 2. Механизм взаимодействия антигистаминных препаратов с H_1 -рецепторами: А – неактивное состояние в покое, Б – активация рецептора эндогенным агонистом, В – действие обратного агониста – стабилизация конформации рецепторов в неактивном состоянии [23]



ствием на H₁-рецепторы. Мембраностабилизирующее действие H₁-антигистаминов опосредуется прямым ингибирующим взаимодействием с мембранными кальциевыми каналами, а также уменьшением выхода ионов кальция из внутриклеточных депо. Механизм противовоспалительного эффекта антигистаминных препаратов связан с подавлением главного фактора транскрипции – гена регулятора нуклеарного фактора-кВ (NF-кВ), который регулирует продукцию большинства провоспалительных цитокинов и активируется через H₁-рецепторы даже при отсутствии гистамина [23, 24]. Противовоспалительный эффект новых антигистаминных препаратов включает down-регуляцию высвобождения медиаторов воспаления, экспрессии цитокинов, клеточной адгезии, хемотаксиса и up-регуляцию иммунореактивности нейтрофилов и эпителиальных клеток. По выраженности эффекта подавления активности NF-кВ препараты 2–3-го поколения располагаются в следующем порядке: дезлоратадин > цетиризин > лоратадин > фексофенадин [25, 26].

Кроме того, в последние годы появился ряд новых антигистаминных препаратов: рупатадин (с 2003 г.), биластин (с 2008 г.).

Рупатадин имеет высокую аффинность и селективность к H₁-рецепторам, сопоставимую по аффинности с дезлоратадином, и выступает дополнительным антагонистом фактора активации тромбоцитов (platelet-activating factor, PAF), являющимся еще одним важным медиатором, высвобождающимся из эозинофилов и участвующим в поздней эозинофильной инфильтрации кожи, что характеризует его антиаллергические и противовоспалительные свойства [27]. Биластин – высокоселективный к H₁-рецепторам препарат, превышающий по эффективности цетиризин, левоцетиризин и дезлоратадин при крапивнице [28].

В лечении хронической крапивницы применяются H₂-блокаторы в дополнение к H₁-блокаторам, т. к. известно, что около 85% гистамина высвобождается через H₁-рецепторы и 15% – через H₂-рецепторы [8, 18, 29].

Антигистаминные препараты не являются конкурентными антагонистами H₁-рецепторов и связываются с ними в местах отличных от гистамина. Современное представление о механизме действия H₁-блокаторов связано с конформацией и стабилизацией H₁-рецепторов в неактивном состоянии (обратный агонизм), а не с чистой блокадой рецепторов, препятствуя агонист-индуцируемой их активации (рис. 2). Такой характер воздействия на рецепторы может быть интерпретирован как down-регуляция их активности в развитии аллергического воспаления. Все H₁-блокаторы по характеру взаимодействия с рецепторами являются обратными агонистами, поэтому правильнее их называть антигистаминными препаратами [20, 23, 30].

Ввиду сходства в строении H₁-рецепторов с мускариновыми рецепторами, H₁-блокаторы могут взаимодействовать с М-холинорецепторами, проявляя холиноблокирующие эффекты, зачастую нежелательные (сухость слизистых, задержка мочи, запор, тахикардия и др.), за исключением случаев необходимости подавления секреции дыхательных путей (бронхорея, ринорея) и седативного эффекта. Антихолинергические эффекты наблюдаются в основном при приеме препаратов 1-го поколения; фексофенадин, дезлоратадин, лоратадин и цетиризин не показывают клинически значимой антихолинергической активности. По результатам сравнительного исследования *in vitro* по степени аффинности к H₁-рецепторам антигистаминные препараты располагаются в следующем порядке: дезлоратадин > цетиризин ≈ гидроксизин > фексофенадин > лоратадин; тогда как по преобладанию селективности к H₁-рецепторам перед мускариновыми рецепторами препараты располагаются в следующем порядке: цетиризин ≈ фексофенадин > лоратадин > дезлоратадин ≈ гидроксизин ≈ дифенгидразин [31]. В другом похожем исследовании с включением в анализируемый ряд антигистаминных препаратов левоцетиризина были получены результаты его аффинности и селективности, близкие к цетиризину [32].

Таблица 3. Эффективность и переносимость антигистаминных препаратов при хронической крапивнице

Препарат	Эффективность	Антихолинергический эффект	Сонливость		Снижение функциональной активности	
			Доза			
			Обычная	Повышенная	Обычная	Повышенная
Дифенгидразин	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Хлорфенирамин	++/+++	+++	++	+++	++	+++
Цетиризин	+++	0	+	+	+	+
Лоратадин	+++	0	0	+	0	+
Дезлоратадин	+++	0	0	+	0	+
Фексофенадин	+++	0	0	0	0	0
Левоцетиризин	+++	0	0	+	0	+

Примечание. 0 – нет эффекта, + слабый эффект, ++ умеренный эффект, +++ сильный эффект.

Таким образом, старые антигистаминные препараты 1-го поколения, ввиду невысокой селективности действия на рецепторы и липофильности, имеют выраженный антихолинергический эффект и оказывают седативное действие на центральную нервную систему (ЦНС), проявляющееся более 12 ч, в то время как основное противозудное действие поддерживается всего 4–6 ч (табл. 3) [33]. Кроме того, антигистаминные препараты 1-го поколения имеют множество нежелательных лекарственных взаимодействий с анальгетиками, препаратами, влияющими на функции ЦНС (седативные, антидепрессанты), а также ингибиторамиmonoаминоксидазы и алкоголем. Их применение снижает способность к обучению, изменяет поведение, вызывает нарушения сна (воздействуют на быструю фазу сна). Второе поколение антигистаминных

препаратов представлено неседативными препаратами с более высокой селективностью действия на H_1 -рецепторы и лишенными холинолитического эффекта: цетиризином, лоратадином, дезлоратадином и фексофенадином. Именно они относятся к препаратам первого выбора в лечении хронической крапивницы на основе большой доказательной базы клинических исследований (КИ) высокого качества [33]. Более поздние антигистаминные препараты: левоцетиризин, эбастин, мизоластин – относятся к альтернативным препаратам 2-го ряда. Эбастин нашел применение при других аллергодерматозах, например в терапии атопического дерматита [34].

Основные клинико-фармакологические характеристики антигистаминных препаратов представлены в таблице 4; они важны в оценке скорости обратного развития аллергических проявлений и симптомов при крапивнице, а также продолжительности эффекта [24, 35, 36]. Препараты 2–3-го поколения отличаются быстрым началом действия (в течение 1 ч после приема), продолжительным действием (до 24 ч) при однократном приеме в сутки и поддерживают терапевтическую эффективность в течение 28 дней применения (отсутствие тахифилаксии).

Оценка эффективности лечения при хронической крапивнице проводится преимущественно на основе субъективных критериев, оцениваемых пациентами (patient-reported outcomes), таких как зуд, количество, размер и длительность существования высыпаний (волдырей), причем учитывается не только степень тяжести основных симптомов, но и показатели качества жизни, которые являются очень важным результатом для паци-

Таблица 4. Важные клинико-фармакологические характеристики антигистаминных препаратов

Препараты	Время максимальной концентрации в крови (T_{max}), ч	Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч	Лекарственные взаимодействия	Начало/длительность действия, ч
1-е поколение				
Дифенгидрамин	1,7 ± 1,0	9,2 ± 2,5	возможны	2/12
Хлорфенирамин	2,8 ± 0,8	27,9 ± 8,7	возможны	3/24
Гидроксизин	2,1 ± 0,4	20,0 ± 4,1	возможны	2/24
2-е поколение				
Цетиризин	1,0 ± 0,5	6,5 – 10,0	маловероятны	0,5–1/≥24
Лоратадин	1,2 ± 0,3	7,8 ± 4,2	маловероятны	1–2/24
Эбастин (кареастин)	(2,6 – 5,7)	(10,3 – 19,3)	возможны	2/≥24
3-е поколение				
Фексофенадин	2,6	14,4	маловероятны	1–2/24
Левоцетиризин	0,8 ± 0,5	7,0 ± 1,5	маловероятны	0,5–1/≥24
Дезлоратадин	1,0–3,0	27,0	маловероятны	2/≥24
Рупатадин	5,0	6,0	возможны	2/24
Биластин	1,3	14,5	маловероятны	0,5–1/≥24

Примечание. Адаптировано по ссылкам [24, 27, 35, 36].

ентов [37]. Для оценки активности и тяжести симптомов хронической крапивницы используется балльная система оценки UAS7 (Urticaria activity score 7), рекомендованная различными международными ассоциациями аллергологов, иммунологов, дерматологов (в первую очередь GA2LEN) [16]. Шкала UAS7 – суммарная оценка высыпаний/волн/рэй и интенсивности зуда в баллах у больных каждые 24 ч в течение последних 7 дней (табл. 5).

Таблица 5. Критерии оценки активности крапивницы (шкала UAS7)

Балл	Волдыри	Зуд
0	Нет	Нет
1	Легкая (<20 волдырей/24 ч)	Присутствует, но не причиняет беспокойство
2	Средняя (20–50 волдырей/24 ч)	Беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон
3	Интенсивная (>50 волдырей/24 ч или большие сливающиеся волдыри)	Тяжелый зуд, достаточно беспокоящий и нарушающий дневную активность и сон

В дополнение к оценкам симптомов заболевания при изучении антиаллергических препаратов в КИ используются опросники качества жизни, в частности качества жизни, связанного со здоровьем. В оценке качества жизни могут быть использованы различные общие и специальные опросники и шкалы. Среди общих опросников, которые применялись в изучении показателей качества жизни у пациентов с хронической крапивницей, – World Health Organization Quality of Life Assessment-Brief (WHOQOL-BREF) и Medical Outcomes Survey Short Form (SF-36). Но наиболее часто динамику качества жизни у пациентов с хронической крапивницей определяют с помощью специальных опросников Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) и Dermatology life Quality Index (DLQI) [37–40], которые переведены на многие языки, даже имеются русскоязычные версии. Опросник CU-Q2oL содержит 23 вопроса, которые объединены в 6 шкал (зуд, припухлость, влияние на качество повседневной жизни, проблемы со сном, ограничения активности, влияние на внешний вид); ответы оцениваются по 5-балльной шкале Ликерта. Опросник DLQI предназначен для оценки качества жизни при дерматологических заболеваниях, он прост и включает всего 10 вопросов, объединенных в несколько шкал (симптомы, ощущения, способность делать покупки и домашнюю работу, социальная активность, работа, занятия спортом и развлечения и др.); каждый вопрос оценивается по 4-балльной шкале.

Эффективность влияния новых антигистаминных препаратов на качество жизни пациентов с хронической крапивницей изучалась в ряде исследований, в т. ч. с применением шкалы DLQI [41]. Дезлоратадин в исследовании у 137 пациентов достоверно улучшал качество жизни (изменение на 6,0 балла против 2,2 балла на плацебо), причем в сравнении с другими опросниками

DLQI оказался наиболее чувствительным к оценке изменений. Левоцетиризин в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у 166 пациентов с хронической крапивницей через 4 нед. лечения показал не только достоверное уменьшение тяжести симптомов, но и улучшение качества жизни по опроснику DLQI на 24% в сравнении с плацебо (изменение на 7,3 балла против 2,4 балла на плацебо), а также уменьшение числа дней нетрудоспособности (0,3 дня против 3 дней на плацебо) [42]. В двух многоцентровых РКИ на фоне 4–6-недельной терапии фексофенадином в дозах 120 и 180 мг/сут у 324 и 254 пациентов с хронической крапивницей достоверно улучшалось качество жизни по шкале DLQI и продуктивность в сравнении с плацебо [43]. Биластин 20 мг и левоцетиризин 5 мг в многоцентровом исследовании пациентов с хронической крапивницей показали изменения на 9,45 и 8,94 балла соответственно против 5,93 балла на плацебо, с наибольшим влиянием на уменьшение общего дискомфорта и нарушений сна [44].

Основные фармакодинамические эффекты антигистаминных препаратов изучались в сравнительных исследованиях на моделях *in vivo* гистамин-индуцированной и аллерген-индуцированной крапивницы у здоровых добровольцев и пациентов с атопией [45]. Такие исследования позволяют оценить степень подавления препаратами образования волдырей и гиперемии (степень уменьшения площади в %) и эквипотенциальные характеристики между препаратами и разными дозами, время начала действия и продолжительность действия разовой дозы, а также гомогенность или вариабельность эффекта в стандартизованных условиях модели. Тесты в моделях с гистамин-индуцированной крапивницей характеризуют эффективность антигистаминных препаратов в ранней реакции, тогда как применение аллерген/антигенов в моделях крапивницы позволяет оценивать эффективность препаратов при ранней и поздней реакции.

В этих исследованиях на моделях крапивницы были показаны преимущества цетиризина и его метаболита левоцетиризина наряду с фексофенадином; наименьший эффект подавления кожной реакции имел лоратадин (табл. 6). Только в одном исследовании был использован наиболее широкий спектр антигистаминных препаратов, причем применялись они в разовых дозах и при коротком 5-дневном курсе. Вместе с тем были подтверждены преимущества левоцетиризина и цетиризина в подавлении гистамин-индуцированной кожной реакции, а сравнительный ряд составлен следующий: левоцетиризин > цетиризин > фексофенадин 180 мг = фексофенадин 120 мг > лоратадин = дезлоратадин [46, 47]; аналогичные сравнения подтверждаются и в других обзорах [24].

Цетиризин показал преимущества перед другими антигистаминными препаратами в подавлении индуцированной кожной реакции ввиду наличия дополнительных антиаллергических свойств и действия на поздние фазы реакции, т. е. при полиморфноядерной форме крапивницы [24, 57]. Так, в исследовании с аллерген-индуцированным кожным тестом эффект подавления цетиризи-

Таблица 6. Сравнение степени подавления образования волдырей антигистаминными препаратами на моделях индуцированной крапивницы *in vivo*

Цетиризин 10 мг	Лоратадин 10 мг	Терфенадин 60 мг	Левоцетиризин 5 мг	Фексоференадин 60; 180; 120 мг	Дезлоратадин 5; 10 мг	Эбастин 10 мг	Мизоластин 10 мг	Хлорфенирамин 4 мг
Тест гистамин-индуцированной крапивницы у здоровых добровольцев (степень подавления, %)								
87	50	78						32
76	55	76						
96		86		76 --		75		31
39,5	43			- 83,2 -			81,7	
	0		95	-- 94		44	83	
			56,1		10,1 18,4			
95	65		95	- 95 95	65 -			
				-- 67,8	30,6 -			
	49,3			-- 85,4				
	10			- 43,1 -				
Тест гистамин-индуцированной крапивницы у пациентов с атопией (степень подавления, %)								
78	62	80						
89		63						0
93	75							
87	52							
80	30							
95	95			95				
Тест аллерген-индуцированной крапивницы у пациентов с атопией (степень подавления, %)								
64	62	65						
65	49							
81		57						
64		70						
68	18							
			54		22			

Примечание. Адаптировано по ссылкам [45–56].

ном миграции эозинофилов, базофилов и нейтрофилов в кожу достигал 70%, но не оказывал такого влияния на миграцию мононуклеаров, тогда как хлорфенирамин и прометазин не были эффективны в подавлении миграции клеток. Это не может объясняться действием цетиризина на H_1 -рецепторы, а связано с дополнительными противоаллергическими и противовоспалительными эффектами (подавление миграции эозинофилов и нейтрофилов в кожу) [58]. Левоцетиризин имеет аналогичные антиаллергические и противовоспалительные эффекты, как у его предшественника цетиризина, которые были изучены в ряде исследований *in vitro* и *in vivo*, причем в меньших концентрациях [59, 60].

Различия в фармакодинамике воздействия на кожные реакции при крапивнице антигистаминных препаратов коррелируют с кинетикой связывания (occupation) с H_1 -рецепторами. Так, препараты с высокой степенью аффинности к H_1 -рецепторам имеют и более длительное взаимодействие с рецепторами, что обеспечивает длительность подавления кожных реакций – образования волдырей и гиперемии (табл. 7) [18].

Эффекты воздействия и кинетика антигистаминных препаратов на кожу не коррелируют с их плазменной фармакокинетикой. В исследованиях F.E.R. Simons изучались концентрации в крови и коже (при биопсии) и подавление образования кожных реакций в гистамин-инду-

цированном кожном тесте у здоровых добровольцев для двух антигистаминных препаратов: фексофефенадина 120 мг и дифенгидрамина 50 мг – при 6-недельном курсе применения [61]. По результатам исследования концентрация в коже фексофефенадина была в диапазоне 400–600 нг/г, дифенгидрамина – 80–90 нг/г; индекс концентрации кожа/плазма был более высокий для фексофефенадина в сравнении с дифенгидрамином через 24 ч после приема разовой дозы ($41,3 \pm 7,8$ против $8,1 \pm 4,4$ соответственно; $p < 0,05$) и на фоне стационарной концентрации через 168 ч приема препаратов (*steady-state*) ($16,4 \pm 4,8$ и $1,7 \pm 0,9$; $p < 0,05$). Степень подавления развития волдырей и гиперемии фексофефенадином также превышала дифенгидрамин (96 и 100% через 3–9 ч против 32 и 73% через 3–6 ч соответственно; $p < 0,05$). Исследование показало более высокую эффективность антигистаминного препарата 2-го поколения в сравнении со старым препаратом, что в E_{max} -модели коррелировало с максимальной концентрацией препаратов в коже.

Несмотря на результаты сравнительной эффективности антигистаминных препаратов в исследованиях на моделях с индуцированной крапивницей о преимуществах цетиризина и левоцетиризина в наибольшем подавлении кожных реакций по сравнению с другими препаратами, исследования, показывающие клиническую корреляцию этого эффекта у пациентов, отсутствуют. Сравнительные КИ у пациентов с хронической крапивницей показывают сопоставимую эффективность новых антигистаминных препаратов, а различия в индивидуальном ответе на их применение в КИ расцениваются в качестве мнения экспертов [29].

Несмотря на высокий уровень рекомендаций и доказательности эффективности и преимуществ 2–3-го поколения антигистаминных препаратов, данные по их сравнительной эффективности ограничены и вариабельны.

Вместе с тем в 2014 г. были опубликованы результаты первого крупного метаанализа РКИ применения антигистаминных препаратов при хронической крапивнице; поиск данных проводился в Cochrane Skin Group Specialised Register, поисковых базах CENTRAL (2014), MEDLINE (с 1946 г.), EMBASE (с 1974 г.), PsycINFO (с 1806 г.), а также 5 регистрах КИ (включая регистр ВОЗ, ЕС, США,

Австралии) и публикациях статей [62]. В анализ были включены 73 КИ ($n = 9759$), 34 РКИ были сравнительными; продолжительность исследований составила 2 нед. (краткосрочные) или от 2 нед. до 3 мес. (среднесрочные); оценка эффективности антигистаминных препаратов проводилась по первичным исходам – степени подавления кожных высыпаний (по шкале симптомов) и доле пациентов с отличным и хорошим ответом (полное подавление высыпаний), 50%-ному улучшению качества жизни. Оценка переносимости по вторичным исходам проводилась по частоте побочных эффектов и отмены препаратов; рассчитывался относительный риск исходов (RR). В РКИ изучались антигистаминные препараты: 1-е поколение – гидроксизин, фенирамин, 2-е поколение – цетиризин, лоратадин, эбастин, мизоластин, левоцетиризин, фексофефенадин, дезлоратадин, рупатадин, кетотифен (3-е поколение выделяли по необходимости), но в большинстве своем КИ были малочисленны и невысокого качества, что не позволило получить статистически достоверные данные в полном объеме.

Главный результат метаанализа – эффективность цетиризина 10 мг (4 РКИ) в полном подавлении кожных высыпаний у большинства пациентов независимо от продолжительности применения – RR = 2,72 против плацебо ($p < 0,001$). В сравнительных исследованиях цетиризин превосходил по эффективности фексофефенадин 180 мг ($p < 0,001$), но не показал достоверных различий против лоратадина 10 мг (RR = 1,05), левоцетиризина 5 мг, мизоластина 10 мг, гидроксизина 25 мг (RR = 0,78).

Достоверный результат в подавлении кожных высыпаний был выявлен для дезлоратадина по сравнению с плацебо (5 РКИ) независимо от продолжительности применения – RR = 7,12 ($p < 0,001$); никаких различий между 5 и 10 мг для краткосрочного лечения установлено не было. Левоцетиризин только в дозе 20 мг/сут был эффективен для полного подавления высыпаний по сравнению с плацебо в краткосрочных КИ, а доза 5 мг была эффективной в среднесрочных КИ; суммарная эффективность в сравнении с плацебо – RR = 11,12 ($p < 0,001$); левоцетиризин в дозах 5–20 мг был более эффективен в сравнении с дезлоратадином в дозах 5–20 мг ($p < 0,02$). Наибольшее количество сравнений было выполнено по оценке эффективности лоратадина 10 мг, но различия не получили статистической достоверности: лоратадин vs плацебо (RR = 1,86), лоратадин vs дезлоратадина 5 мг (RR = 0,91), лоратадин vs мизоластина 10 мг (RR = 0,86), лоратадин vs гидроксизина 25 мг (RR = 1,0). Только в одном среднесрочном исследовании лоратадин показал преимущество в улучшении качества жизни у пациентов с крапивницей в сравнении с мизоластином (RR = 3,21, $p = 0,09$). Рупатадин в дозе 10 и 20 мг показал «хороший или отличный ответ» по сравнению с плацебо в среднесрочных КИ: RR = 1,35 ($p = 0,03$).

Таблица 7. Сравнение аффинности к H_1 -рецепторам и степени подавления крапивницы антигистаминными препаратами в исследованиях *in vivo*

Эффекты	Левоцетиризин	Дезлоратадин	Фексофефенадин
Оккупация рецепторов через 4 ч (%)	90	71	95
Оккупация рецепторов через 24 ч (%)	57	43	12
Максимальное подавление волдырей через 4 ч (%)	100	34	100
Подавление волдырей через 24 ч (%)	60	32	15
Максимальное подавление гиперемии через 4 ч (%)	89	19	83
Подавление гиперемии через 24 ч (%)	74	41	35

В оценке переносимости антигистаминных препаратов при проведении сравнительных оценок не было выявлено статистических различий по частоте отмены из-за побочных эффектов: цетиризин 10–20 мг *vs* плацебо (RR = 3,0), дезлоратадин *vs* плацебо (RR = 1,46), лоратадин *vs* мизоластина 10 мг (RR = 0,38), цетиризин *vs* гидроксизина (RR = 0,78), гидроксизин *vs* плацебо (RR = 3,64).

Таким образом, результаты метаанализа подтвердили преимущества в эффективности подавления симптомов крапивницы нескольких антигистаминных препаратов, прежде всего цетиризина, дезлоратадина и левоцетиризина, а также некоторые преимущества высоких доз (дезлоратадина и левоцетиризина – до 20 мг).

Пациентов с хронической крапивницей обычно трудно лечить в реальной практике. Многие из них могут не отвечать на первично назначенный антигистаминный препарат, поэтому необходимы рекомендации в отношении использования антигистаминных препаратов, соответствующих режимов дозирования и возможных ответов.

Среди пациентов с крапивницей выделяют тех, кто хорошо отвечает на применение антигистаминных препаратов (их подавляющее большинство – 80–90%), и тех, которые резистентны к терапии ими. Для отвечающих на терапию более характерно наличие лимфоцитарно-инфилтративной формы поражения кожи, тогда как у резистентных пациентов имеет место нейрофильная и эозинофильная, или полиморфноядерная, инфильтрация кожи [3]. В когортном исследовании 390 пациентов с крапивницей 84% из них имели хроническую форму, 60% пациентов показали эффективность к терапии H₁-блокаторами, причем 44% дали хороший ответ, однако 17% были *pop*-респондерами [9]. В другом когортном исследовании 220 пациентов с хронической крапивницей наблюдались в течение 1 года; 90% принимали неседативные антигистаминные препараты, 46% – также старые препараты 1-го поколения. В конце наблюдения у 35% пациентов симптомы купировались и у 28,9% уменьшились, ремиссия была в 25% случаев [63].

Пациенты с хронической крапивницей, которые не отвечают на терапию антигистаминными препаратами в рекомендуемых дозах, могут потребовать применения более высоких доз. Однако доказательность рекомендаций по использованию высоких доз антигистаминных препаратов у пациентов, резистентных к терапии, ограничена. Исследования по оценке эффективности цетиризина в дозах от 10 до 30 мг/сут показали противоречивые результаты: в одном исследовании предполагалось преимущество от увеличения дозы [64], в другом преимущество не было доказано [65]. Высокий уровень доказательности имеется в отношении высоких доз фексофенадина, которые не способствуют повышению эффективности, а низкий уровень доказательности свидетельствует о повышении эффективности при использовании высоких доз левоцетиризина и дезлоратадина у *pop*-респондеров [33].

Прежде чем рассматривать альтернативы терапии, отметим, что в международных рекомендациях применение антигистаминных препаратов 2-го поколения возможно в увеличенных дозах до 4 раз, однако уровень этих доказательств низкий и в основном основан на мнении экспертов. В этих случаях возможно применение препаратов 1-го поколения, несмотря на их седативное действие, особенно у пациентов с нарушениями сна вследствие высыпаний и зуда; их эффективность может быть выше, чем прием высоких доз препаратов 2–3-го поколения, а переносимость не хуже при коротком курсе приема [33]. Некоторые специалисты считают, что у пациентов с хронической крапивницей возможна толерантность к седативному эффекту антигистаминных препаратов, при том что выраженная кожного зуда вызывает большое стимулирующее действие на ЦНС и седативный эффект препаратов может быть полезным.

Новые доказательства эффективности увеличения доз двух наиболее эффективных антигистаминных препаратов (левоцетиризина и дезлоратадина) были получены в РКИ, проведенном в университетской клинике Болгарии [66]. В исследование было включено 80 пациентов с резистентной к терапии антигистаминными препаратами 1-го или 2-го поколения хронической крапивницей, большинство из которых (58 пациентов) за 3 нед. до включения получали курс стероидов. Клинически по шкале симптомов UAS7 пациенты имели не менее 2 баллов по волдырям и зуду за 3 дня до начала лечения в исследовании. Дозы препаратов назначались двойным слепым методом и повышались в порядке 5; 10; 20 мг с интервалом в 1 нед., при неэффективности проводили смену препаратов на другие. Эффективность доз 5 мг была только у 13 пациентов (9 на левоцетиризине *vs* 4 на дезлоратадине, *p* < 0,001); эффективность более высоких доз также была выше на левоцетиризине в сравнении с дезлоратадином. В результате 22 пациента против 12 пациентов соответственно в группах показали эффективность (*p* < 0,04). Из 25 пациентов, переведенных с дезлоратадина на левоцетиризин, у 7 отмечена ремиссия; у 18 пациентов, переведенных на дезлоратадин, ремиссия отсутствует. Не было получено седативного побочного эффекта при приеме высоких доз препаратов, а общее число пациентов с печеночной энцефалопатией было меньшим в группе левоцетиризина (6 *vs* 11 пациентов). Вместе с тем наблюдалось улучшение качества жизни по опроснику CU-Q2oL в обеих группах (у 62 и 46% соответственно), причем выявлена корреляция между снижением сонливости и симптомов крапивницы на фоне лечения, что свидетельствует о благоприятном антиаллергическом эффекте препаратов.

Таким образом, новые антигистаминные препараты являются основными для терапии пациентов с хронической крапивницей, представляют доказанную высокую эффективность в купировании симптомов и улучшении качества жизни (особенно левоцетиризин и дезлоратадин) и хорошую переносимость даже при увеличенных дозах без седативного действия.

ЛИТЕРАТУРА

- Zuberbier T et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014, 69: 868-887.
- Vestergaard C, Deleuran M. Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2015, 6(6): 304-313.
- Tharp MD. The clinical efficacy of antihistamines in the skin. *Allergy*, 2000, 55: 11-16.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(3): 465-474.
- Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Галлямова Ю.Э. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных крапивницей. М., 2015.
- Скрипкин Ю.К., Бугов Ю.С., Иванов О.Л. Дерматовенерология – национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 694-702.
- Колхир П.В. Причины хронической крапивницы. *Лечящий врач*, 2012, 10: 80.
- Bernstein J.A. Chronic Urticaria: An Evolving Story. *IMAI*, 2005, 7: 774-777.
- Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol*, 1998, 138(4): 635-8.
- Ortonne J-P. Urticaria and its subtypes: The role of second-generation antihistamines. *Eur J Intern Med*, 2012, 23: 26-30.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J et al. The impact of chronic urticaria on quality of life. *Br J Dermatol*, 1997, 136: 197-201.
- Grob JJ, Gaudy-Marqueste C. Urticaria and quality of life. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2006, 30(1): 47-51.
- Grob JJ, Revuz J, Ortonne J-P, et al. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol*, 2005, 152: 289-295.
- Perkowska J, Kruszewski J, Gutkowski P et al. Occurrence of sleep-related breathing disorders in patients with chronic urticaria at its asymptomatic or oligosymptomatic stages. *Adv Dermatol Allergol*, 2016, XXXIII(1): 63-67.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. *Allergy*, 2009, 64: 1427-1443.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014, 69: 868-887.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133: 1270-1277.
- Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007, 17(Suppl.2): 41-52.
- Simons FE, Silver NA, Gu X, Simons KJ. Clinical pharmacology of H1-antihistamines in the skin. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110: 777-783.
- Holgate ST, Canonica GW, Simons FER et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33: 1305-1324.
- Hayashi S, Hashimoto S. Anti-inflammatory actions of new antihistamines. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29: 1593-1596.
- Walsh GM. The clinical relevance of the anti-inflammatory properties of antihistamines. *Allergy*, 2000, 55(suppl.60): 53-61.
- Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32: 489-498.
- Wolthers OD. Bilastine: A New Nonsedating Oral H1 Antihistamine for treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *BioMed Research International*, 2013, Article ID 626837, 6 p.
- Bakker RA, Schoonus SBJ, Smit MJ et al. Histamine H₁-receptor activation of nuclear factor- κ B: roles for G β Y and G α _i(α 11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol*, 2001, 60: 1133-1142.
- Agrawal DK. Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34: 1342-1348.
- Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin. Pharmacother*, 2006, 7(14): 1989-2001.
- Wang XY, Lim-Jurado M, Prepageler N et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2016, 12: 585-597.
- Khan DA. Chronic urticaria: diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc*, 2008, 29(5): 439-446.
- Liu H, Farley JM. Effects of first and second generation antihistamines on muscarinic induced mucus gland cell ion transport. *BMC Pharmacology*, 2005, 5: 1-10.
- Gillard M, Christophe B, Wels B et al. H₁ antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm. Res*, 2003, 52(Suppl.1): S49-S50.
- Monroe E. Review of H₁ antihistamines in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Cutis*, 2005, 76: 118-126.
- Kavosh ER, Khan DA. Second-generation H₁-antihistamines in chronic urticaria an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*, 2011, 12(6): 361-376.
- Скрипкин Ю.К., Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкина П.А. Современный взгляд на патогенетическую терапию атопического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2006, 4: 36-39.
- Simons FERS, Simons KJ. H₁ Antihistamines: current status and future directions. *WAO Journal*, 2008: 145-155.
- Cuvillo A, Mollo J, Bartra J et al. Comparative pharmacology of the H₁ antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006, 16(Suppl 1): 3-12.
- Jáuregui I, Ortiz de Frutos FJ, Ferrer M. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2014, 24(2): 80-86.
- Baiardi I, Pasquali M, Braido F. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*, 2005, 60(8): 1073-1078.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*, 1994, 19: 210-216.
- Некрасова Е.Е., Развалеева А.В., Малижинская Н.В. Разработка русской версии опросника CU-QoL для изучения качества жизни у больных с хронической крапивницей. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2010, 6(3): 566-569.
- Grob JJ, Lachapelle JM. Non-sedating antihistamines in the treatment of chronic idiopathic urticaria using patient-reported outcomes. *Current Medical Research and Opinion*, 2008, 24(8): 2423-2428.
- Kapp A, Pichler WJ. Pharmacology and therapeutics levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study. *Int J Dermatol*, 2006, 45: 469-474.
- Spector SL, Shikiar R, Harding G et al. The effect of fexofenadine hydrochloride on productivity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Cutis*, 2007, 79(2): 157-162.
- Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*, 2010, 65(4): 516-528.
- Juhlin L. A comparison of the pharmacodynamics of H₁-receptor antagonists as assessed by the induced wheal-and-flare model. *Allergy*, 1995, 50: 24-30.
- Kruszewski J, Kłos K, Sutk K. Inhibition of histamine-induced wheal after a recommended single dose administration of 10 mg cetirizine, 5 mg desloratadine, 120 and 180 mg fexofenadine, 5 mg levocetirizine and 10 mg loratadine – a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pol Merkur Lekarski*, 2006, 21(125): 443-448.
- Kłos K, Kruszewski J, Kruszewski R, Sutk K. The effect of 5-days of cetirizine, desloratadine, fexofenadine 120 and 180 mg, levocetirizine, loratadine treatment on the histamine-induced skin reaction and skin blood flow – a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pol Merkur Lekarski*, 2006, 21(125): 449-453.
- Simons FE, McMillan JL, Simons KJ. A double-blind, single-dose, crossover comparison of ceterizine, terfenadine, loratadine, astemizole, and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 86: 540-7.
- Rosenzwey P, Captain H, Chofour S et al. Comparative wheal and flare study of mizolastine vs terfenadine, cetirizine, loratadine and placebo in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 40: 459-465.
- Grant JA, Danielson L, Rihoux JP, DeVos C. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects. *Allergy*, 1999, 54: 700-707.
- Grant JA, Riehuisen JM, Moulaert 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.
- Popov TA, Dumitrescu D, Bachvarova A et al. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. *Inflamm Res*, 2006, 55(6): 241-244.
- Roongapinun S, Wajajamreon S, Fooanant S. Comparative efficacy of wheal-and-flare suppression among various non-sedating antihistamines and the pharmacologic insights to their efficacy. *J Med Assoc Thai*, 2004, 87(5): 551-6.
- Meltzer EO, Gillman SA. Efficacy of fexofenadine versus desloratadine in suppressing histamine-induced wheal and flare. *Allergy Asthma Proc*, 2007, 28: 67-73.
- Kaliner MA, White MV, Economides A et al. Relative potency of fexofenadine HCl 180 mg, loratadine 10 mg, and placebo using a skin test model of wheal-and-flare suppression. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 90: 629-634.
- 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*, 2007, 65(2): 172-179.
- Fadel R, David B, Heprin-Richard N et al. In vivo effects of cetirizine on cutaneous reactivity and eosinophil migration induced by platelet activating factor in man. *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 86: 314-320.
- Charlesworth EN, Massey WA, Kagey-Sobotka A et al. Effect of H₁ receptor blockade on the early and late response to cutaneous allergen challenge. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 262: 964-970.
- Walsh GM. The anti-inflammatory effects of levocetirizine – are they clinically relevant or just an interesting additional effect? *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2009, 5: 14.
- Caproni M, Volpi W, Giomi B et al. Cellular adhesion molecules in chronic urticaria: modulation of serum levels occurs during levocetirizine treatment. *Br J Dermatol*, 2006, 155: 1270-1274.
- Simons FER, Silver NA, Gu X, Simons KJ. Skin concentrations of H₁-receptor antagonists. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107: 526-530.
- Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H₁-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, Issue 11.
- Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45(3): 387-391.
- Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S 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, 157: 803-804.
- Asero R. Chronic unremitting urticaria: Is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol*, 2007, 32: 34-38.
- Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T 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, 125: 676-682.