Адаптивная медицинская иммунология
и вопросы общественного здоровья
2025, №1, с. 21–26
https://doi.org/10.17116/immunology2025101121

Journal of Adaptive Medical Immunology
and Public Health Issues
2025, No. 1, pp. 21–26
https://doi.org/10.17116/immunology2025101121

Антигистаминные препараты без глянца. Дискуссионные вопросы применения цетиризина и левоцетиризина в свете доказательной медицины

© Н.С. ТАТАУРЩИКОВА

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Резюме

Востребованность препаратов класса блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов в современной клинической практике не вызывает сомнений. Множественность гистамин-опосредованных эффектов при иммунозависимой патологии наряду с ростом тяжести аллергических заболеваний, увеличением роли коморбидности у современного пациента обусловливает необходимость изучения вопроса персонализированного подбора терапии с учетом иммунофенотипов заболеваний. Из блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения, относящихся к активным метаболитам, наиболее изучены препараты цетиризина и левоцетиризина, демонстрирующие наряду с эффективностью высокую безопасность у пациентов разных возрастных групп, пациентов с коморбидностью, в том числе при длительном приеме и приеме с высокой дозовой нагрузкой. Из основных нежелательных событий при приеме цетиризина, описываемых в литературе, указывается на сонливость в 7% случаев (согласно инструкции к препарату). Однако появляющаяся в периодических изданиях информация о другом нежелательном явлении — зуде после отмены препаратов — подлежит прицельному анализу с позиций доказательной медицины, поскольку создает существенные проблемы в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: *крапивница, Н1-блокаторы 2-го поколения, рекуррентный зуд.*

Информация об авторе:
Татаурщикова Н.С. — https://orcid.org/0000-0002-3486-8188
Автор, ответственный за переписку: Татаурщикова Н.С. — e-mail: adm.okami@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Татаурщикова Н.С. Антигистаминные препараты без глянца. Дискуссионные вопросы применения цетиризина и левоцетиризина в свете доказательной медицины. *Адаптивная медицинская иммунология и вопросы общественного здоровья.* 2025;1(1):21–26.
https://doi.org/10.17116/immunology2025101121

Antihistamines without gloss. Controversial issues surrounding the use of cetirizine and levocetirizine in light of evidence-based medicine

N.S. TATAURSHCHIKOVA

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Abstract

The demand for H1–blockers in modern clinical practice is beyond doubt. The multiplicity of histamine-mediated effects in various immune-dependent pathologies, along with the increasing severity of allergic diseases and the growing role of comorbidity in modern patients, necessitates the study of personalized therapy selection based on disease immunophenotypes. Among the second-generation H1–blockers, which are active metabolites, the most studied are cetirizine and levocetirizine, which, along with their effectiveness, demonstrate high safety in patients of different age groups, patients with comorbidity, including during long-term use and high-dose administration. Among the main adverse events described in the literature when taking cetirizine, drowsiness is indicated in 7% of cases (according to the instructions for the drug). However, emerging information in periodicals about another adverse event—itching after discontinuation of the drugs—is subject to targeted analysis from the perspective of evidence-based medicine, as it creates significant problems in confident routine clinical practice.

Keywords: *urticaria, second-generation H1–blockers, recurrent itching.*

Information about the author:
Tataurshchikova N.S. — https://orcid.org/0000-0002-3486-8188
Corresponding author: Tataurshchikova N.S. — e-mail: adm.okami@yandex.ru

To cite this article:
Tataurschikova NS. Antihistamines without gloss. Controversial issues of the use of cetirizine and levocetirizine in the view of evidence-based medicine. *Journal of Adaptive Medical Immunology and Public Health Issues*. 2025;1(1):21–26. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/immunology2025101121

Введение

Востребованность препаратов класса блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в современной клинической практике не вызывает сомнений. Множественность гистамин-опосредованных эффектов при иммунозависимой патологии наряду с ростом тяжести аллергических заболеваний, увеличением роли коморбидности у современного пациента обусловливает необходимость изучения вопроса персонализированного подбора терапии с учетом иммунофенотипов заболеваний. Из блокаторов H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения, относящихся к активным метаболитам, наиболее изучены препараты цетиризина и левоцетиризина, демонстрирующие наряду с эффективностью высокую безопасность у пациентов разных возрастных групп, пациентов с коморбидностью, в том числе при длительном приеме и приеме с высокой дозовой нагрузкой. Однако появляющаяся информация в периодических изданиях о другом нежелательном явлении — о зуде после отмены препаратов — подлежит прицельному анализу с позиций доказательной медицины, поскольку создает существенные проблемы в рутинной клинической практике.

Активные метаболиты цетиризин и левоцетиризин — лидеры линейки блокаторов H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения в лечении зуда

Результаты клинических исследований и реальная практика свидетельствуют о том, что «золотым» стандартом среди антигистаминных препаратов (АГП) заслуженно считается цетиризин — первый высокоизбирательный блокатор H1-гистаминовых рецепторов. С использованием цетиризина проведено больше клинических испытаний, чем с другими АГП. Считается, что для пациентов, которые плохо отвечают на терапевтическое действие других антигистаминных средств, предпочтительнее именно цетиризин.

Активные метаболиты являются также абсолютно бесспорными лидерами в лечении существенно нарушающего качество жизни пациента иммунозависимого дерматоза — крапивницы. В соответствии с международными согласительными документами их назначают в качестве препаратов первой линии выбора при лечении крапивницы. Необходимость применения блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в лечении иммунозависимых дерматозов имеет большую доказательную базу и обусловлена механизмом их действия, позволяющим подавить гистамин-опосредованные эффекты аллергического воспаления, зуд и улучшить качество жизни пациента.

Тенденции современной медицинской науки свидетельствуют о необходимости определения клинического или клинико-лабораторного фенотипа заболевания у каждого конкретного пациента, что и является основой для выбора персонализированной терапии. Персонализированным также является выбор препарата для купирования зуда и воспаления у пациентов с иммунозависимыми дерматозами. При анализе возможностей купирования гистамин-опосредованных проявлений иммунозависимых дерматозов из АГП 2-го поколения наиболее эффективными являются цетиризин и левоцетиризин.

Высокая степень сродства к H1-гистаминовым рецепторам, специфичность препаратов (даже в высоких концентрациях он не оказывает блокирующего воздействия на серотониновые (5-HT2), допаминовые (D2), М-холинорецепторы и альфа-1-адренорецепторы), быстрое начало действия, длительность эффекта до 24 часов характеризуют эти лекарственные средства. Цетиризин и левоцетиризин не проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому практически не вызывают сонливости. Кроме того, особенно важен дополнительный противоаллергический эффект за счет стабилизации мембраны тучных клеток, уменьшения экспрессии молекул адгезии (ICAM-1), подавления индуцированного эозинофилами выделения интерлейкина (IL)-8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и sICAM-1 из эпителиальных клеток, поэтому они более эффективны, чем препараты 1-го поколения [1].

В терапевтических концентрациях цетиризин тормозит стимулированную специфическим аллергеном цитотоксичность тромбоцитов, сдерживает выход гистамина в «кожную камеру» при контакте специфического аллергена с кожей чувствительного к нему пациента. В отличие от других препаратов, применяемых для лечения кожного зуда, цетиризин не только блокирует H1-гистаминовые рецепторы, но и подавляет кожный ответ на тромбоцит-активирующий фактор. Исследования последних лет показывают влияние цетиризина на персистирующее воспаление в коже и профиль продуцируемых цитокинов. Это подтверждено результатами многочисленных клинических сравнительных исследований: препарат характеризуется высокой способностью проникновения в кожу. Через 24 ч после приема однократной дозы

концентрация цетиризина в коже равна или превышает концентрацию его содержания в крови. При этом после курсового лечения терапевтический эффект сохраняется до 3 суток. Способность кумулироваться в кожных покровах позволяет препарату купировать зуд и гиперемию более эффективно, чем другим представителям активных метаболитов [2].

Левоцетиризин не только является мощным антигистаминным средством, но также обладает противоаллергическими и противовоспалительными свойствами, часть из которых не связана с блокадой Н1-гистаминовых рецепторов. Левоцетиризин оказывает выраженное противовоспалительное действие, значительно снижая уровни провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-8, что позволяет эффективно подавить кожную аллергическую реакцию. Его ингибиторная активность коррелирует с высокой занятостью рецепторов, высокие концентрации левоцетиризина на клеточной поверхности в рецепторных участках обусловливают выраженность эффекта и длительную активность препарата. Левоцетиризин также создает высокие концентрации в коже. Максимальная концентрация левоцетиризина в плазме крови достигается за 0,9 ч, что существенно опережает другие блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов и приводит к более быстрому началу клинического эффекта купирования зуда [2].

Таким образом, данные об эффективности и безопасности АГП 2-го поколения из группы «активных метаболитов» делают их наиболее приемлемыми для длительного использования в клинической практике, а цетиризин и левоцетиризин соответствуют требованиям применения АГП для длительного контроля иммунозависимых заболеваний, а также купирования зуда.

Лечение зуда при иммунозависимых дерматозах — трудоемкий процесс, одним из эффективных направлений которого является купирование гистамин-опосредованных эффектов и использование современных Н1-антигистаминных препаратов. Гистамин как медиатор воспалительного каскада отвечает за вазодилатацию, повышение сосудистой проницаемости, ирритацию сенсорных нервов. Патогенетическая терапия, направленная на медиаторы ответа острой фазы, позволяет подавить аллергическое воспаление и зуд и улучшить качество жизни. Выраженный противозудный эффект левоцетиризина также связан с возможностью создавать и поддерживать высокую концентрацию в коже. По результатам проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования показана высокая концентрация левоцетиризина в коже, которая превышает концентрацию дезлоратадина в 25 раз [3]. Доказанное влияние цетиризина и левоцетиризина на основные медиаторы зуда и возможность снизить содержание IL-4 и IL-13 определяет высокую эффективность препаратов в процессах купирования и контроля зуда при иммунозависимых дерматозах. При повышенной экспрессии IL-4 в эпидермисе возникают зуд, отек, нарушение барьерной функции кожи, а уровень экспрессии мРНК IL-13 положительно коррелирует с тяжестью течения и интенсивностью зуда и усилением роста дермальных нейропептид-секретирующих афферентных нервных волокон.

Доказательные исследования о высокодозовой и длительной терапии цетиризином и левоцетиризином свидетельствуют о безопасности данной линейки даже в описанных случаях.

Эффективность и безопасность длительного применения цетиризина и левоцетиризина у пациентов с аллергическими заболеваниями подтверждается в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, охватившем 551 пациента с хроническим ринитом и сенсибилизацией к пыльце трав и клещам домашней пыли [4]. C. Bachert и соавт. изучили эффективность и безопасность левоцетиризина в дозе 5 мг/сутки в течение 6 месяцев. Выводы авторов: применение левоцетиризина способствует улучшению качества жизни и симптомов заболевания, а также позволяет снизить общие затраты на лечение. Отмечена высокая безопасность левоцетиризина в дозе 5 мг/сутки в течение 6 мес лечения, что подтверждалось более низким по сравнению с группой плацебо количеством вышедших из исследования пациентов по причине развития побочных эффектов, связанных с приемом препарата (160,27 и 108,18 соответственно) [4].

Безопасность применения цетиризина на протяжении 18 мес подтверждают данные рандомизированного двойного слепого параллельного группового и плацебо-контролируемого исследования цетиризина у 343 детей младшего возраста (от 12 до 24 мес) с массой тела 8—20 кг. Пациенты получали цетиризин в дозе 0,25 мг на 1 кг массы тела в каплях внутрь 2 раза в день в течение 18 мес. Концентрацию активного энантиомера левоцетиризина в плазме определяли в образцах крови, собранных в сроки 3, 12 и 18 мес. Фармакокинетика и безопасность препарата соответствовали таковой у взрослых, принимающих рекомендуемую дозу 5 мг 1 раз в сутки [5].

Высокая безопасность длительного приема левоцетиризина показана в рандомизированном двойном плацебо контролируемом исследовании 510 детей с атопией в возрасте от 12 до 24 мес. Показано, что 255 пациентов получали левоцетиризин в дозе 0,125 мг на 1 кг массы тела 2 раза в день в течение 18 мес. Серьезные побочные эффекты отмечены у 12,2% детей, принимавших левоцетиризин, у 14,5% детей на фоне приема плацебо; побочные эффекты, связанные с приемом лекарств, отмечены у 5,1% детей, получавших левоцетиризин, и у 6,3% детей, получавших плацебо. Побочные эффекты привели к прекращению приема исследуемого препарата (левоцетиризин)

у 2,0%, приема плацебо — у 1,2%. Наиболее частые неблагоприятные события были связаны с инфекциями верхних дыхательных путей, преходящими симптомами гастроэнтерита или обострениями аллергических заболеваний. В ходе исследования не отмечен седативный эффект препарата, а также не было развития тахифилаксии. Таким образом, подтверждена долгосрочная безопасность левоцетиризина у детей раннего возраста с атопией [6].

Сложность купирования гистамин-опосредованного зуда при различных формах крапивницы в существенной доле случаев связана с необходимостью применения высоких доз блокаторов H1-гистаминовых рецепторов. Обоснование и разрешение применения четырехкратного увеличения дозовой нагрузки получено в рекомендательных письмах EAACI/WAO, начиная с 2006 г. Данная практика применения цетиризина и левоцетиризина широко изучена в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Так, в ходе тройного слепого сравнительного рандомизированного исследования при повышении суточной дозы антигистаминных препаратов в 2 и 4 раза цетиризин показал хорошую эффективность и несколько более быстрое снижение индекса Dermatology Life Quality Index (DLQI) по сравнению с фексофенадином, эбастином и лоратадином. Кроме того, для купирования симптомов при тяжелом течении хронической крапивницы только 10,7% пациентам группы цетиризина суточная доза была постепенно увеличена до 4 таблеток по сравнению с необходимостью четырехкратного увеличения дозы в группе фексофенадина — 40% (p=0,03) [7].

В ходе проспективного рандомизированного неслепого сравнительного исследования эффективности применения цетиризина выявлено, что купирование симптоматики и улучшение качества жизни у пациентов с первично недостаточным ответом на лечение было лучше в группе, получившей увеличенную до 20 мг суточную дозу цетиризина на втором этапе, чем в группе, в которой происходила замена АГП [2].

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования трехнедельного применения цетиризина в дозе 20 мг/сут у пациентов с холинергической крапивницей выявлено, что цетиризин вызывал статистически значимое уменьшение появления волдырей (p=0,015), эритемы (p=0,033), зуда (p=0,006) и других симптомов (p=0,013). При этом не отмечено повышение количества нежелательных явлений по сравнению с группой, получавшей плацебо [2].

Цетиризин и левоцетиризин в дерматологии. Профиль пациента с крапивницей

Основной профиль пациентов, нуждающихся в длительных курсах применения АГП в дерматологии, это больные с хронической крапивницей и хроническими аллергическими заболеваниями. Большинству пациентов с хронической крапивницей рекомендуется 3—6 мес регулярной терапии (степень доказательности D) [8] с возможной периодической отменой препарата в отсутствие симптомов заболевания. Для пациентов с длительным анамнезом крапивницы лечение возможно в течение 6—12 мес с постепенной отменой препаратов. Пациентам с интермиттирующими, эпизодически появляющимися симптомами можно назначать терапию «по требованию» или профилактически.

В дерматологии цетиризин доказал свою эффективность при лечении различных форм крапивницы и для уменьшения зуда при атопическом дерматите. При этих состояниях часто рекомендуются дозы выше 10 мг (до 40 мг) для достижения наилучшего эффекта. При этом подбирать индивидуальную дозу следует исходя из степени выраженности симптомов. Клинический опыт свидетельствует о полном контроле гистамин-опосредованных уртикарных высыпаний у 75% пациентов с крапивницей на фоне четырехкратного применения дозовой нагрузки по левоцетиризину с восстановлением параметров качества жизни и с сохранением полного спектра параметров безопасности.

Рассмотрим актуальные результаты исследований.

Тактика постепенного увеличения дозовой нагрузки у пациентов с резистентными формами хронической идиопатической крапивницы показывает высокий уровень эффективности. Так, в открытом проспективном клиническом исследовании с включением 113 пациентов показано, что последовательное повышение дозы левоцетиризина привело к прогрессивному улучшению как контроля крапивницы (UAS-7), так и качества жизни (CU-Q2oL) без значительного увеличения сонливости [9].

Безопасность высокой дозовой нагрузки левоцетиризина продемонстрирована в исследовании индийских авторов. Так, четырехкратное увеличение дозовой нагрузки у пациентов с хронической крапивницей непрерывно рецидивирующего течения в течение 4 недель сопровождалось незначительной седацией (по градации 0 — отсутствует, 1 — незначительтная, 2 — умеренная, 3 — значительная). Двукратное увеличение дозовой нагрузки не сопровождалось проявлениями седации. Доказательная база по эффективности высоких доз левоцетиризина при хронической спонтанной крапивнице также включает в себя результаты исследований по оценке уровня инозитола трифосфата при трехкратном увеличении терапевтической дозы левоцетиризина, коррелирующем с контролем уртикарных высыпаний. Изучение эффективности высоких доз базируется на подборе персонализированного ответа. Демонстрируя высокий уровень безопасности применения высоких доз девоцетиризина в 8-недельном

двойном плацебо-контролируемом исследовании, авторы подчеркивают необходимость проведения оценочного теста эффективности лекарственной субстанции на гистамин-индуцированную волдырную реакцию как ответа строго на определенное действующее вещество [10].

Особенности формирования феномена реверсивного рекуррентного зуда у пациентов с крапивницей при отмене H1 блокаторов

16 мая 2025 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило предупреждение, что пациенты, прекратившие прием цетиризина или левоцетиризина после длительного использования, могут испытывать редкий, но сильный зуд. В сообщении о безопасности лекарственных средств [11] агентство информировало, что в период с 2017 по 2023 г. оно получило данные о 209 случаях (197 из которых в США) развития зуда в течение нескольких дней после прекращения приема цетиризина (n=180), левоцетиризина (n=27) или обоих препаратов (n=2). По данным агентства, пациенты принимали эти препараты ежедневно в течение периода от 1 нед до 23 лет. При этом количество случаев зуда увеличивалось с продолжительностью использования препаратов. Зуд часто влиял на качество жизни и работоспособность людей. Серьезные побочные эффекты включали инвалидность, например, прикованность к постели (48 случаев), госпитализацию (3 случая) и мысли о самоубийстве или самоповреждении (2 случая).

По словам агентства, у большинства людей зуд проходит либо при повторном начале приема препарата, либо при постепенном снижении дозы после повторного начала приема. От производителей требуется добавить на этикетки рецептурных и безрецептурных препаратов предупреждение о риске появления зуда и возможности его устранения путем повторного начала приема препарата.

Сообщение FDA прокомментировал представитель George Washington University School of Medicine and Health Sciences [12], отметив, что FDA не уточняет дозу, заболевания, при которых использовался препарат, и должны ли врачи беспокоиться о применении других антигистаминных средств, таких как лоратадин или фексофенадин. Механизм возникновения зуда неизвестен, как неизвестно и то, каким образом люди, у которых нет первичных кожных заболеваний и зуда, теперь испытывают зуд. Есть риск, что предупреждение заставит пациентов отказаться от антигистаминных препаратов в разгар сезона аллергии.

В 2016 г. исследователи из Нидерландов сообщили о 12 случаях сильного зуда, описанного как «невыносимый» зуд, после прекращения приема левоцетиризина. А в 2019 г. сотрудники FDA опубликовали анализ 146 случаев зуда после отмены цетиризина в базе данных системы отчетности о побочных эффектах FDA и в медицинской литературе.

При этом, несмотря на указанные факты, профессиональная литература и глобальные наукометрические базы данных не содержат актуальной (1—2 года) информации о подобных, как и в целом, нежелательных событиях, связанных с указанными действующими веществами (цетиризин и левоцетиризин) за этот период и за период до 5 лет.

Заключение

В рамках полученных данных очевидными являются факты, свидетельствующие о следующем.

1. Подтверждены высокая эффективность и безопасность блокаторов H1-гистаминовых рецепторов активных метаболитов цетиризина и левоцетиризина в рутинной клинической практике, особенно у пациентов с иммунозависимыми дерматозами и ярко выраженным феноменом зуда, в том числе в режиме использования off-lable — высокодозной нагрузке и длительном многомесячном применении на постоянной основе.
2. Невозможно провести полноценный анализ и установить корреляцию формирования феномена возвратного зуда после отмены левоцетиризина и цетиризина (в том числе оригинальных препаратов) на фоне нечетких показаний к постоянному применению и необходимости в крайней осторожности трактовок побочных эффектов без должной доказательной базы.
3. Сохраняются в полном объеме фармакокинетические особенности действия левоцетиризина и цетиризина после длительного периода использования, в том числе с учетом периода полувыведения левоцетиризина 7,9±1,9 часа и цетиризина примерно 10 часов и ожидаемым прекращением клинического эффектов при отсутствии приема препарата.
4. Цетиризин — «золотой» стандарт и современная базовая терапия аллергических заболеваний. Однако при первичном решении вопроса о выборе антигистаминного препарата при наличии информации о недостаточной эффективности стандартных доз для купирования обострения крапивницы в анамнезе и в случаях развития резистентности к предшествующей терапии следует рассмотреть препараты левоцетиризина в качестве первого выбора. Особенно это важно при ведении коморбидных пациентов, вынужденных на постоянной основе принимать большое количество лекарственных препаратов, а также в педиатрической практике.

Статья написана при поддержке ООО «Др. Реддис Лабораторис».

This article was written with the support of LLC «Dr. Reddy's Laboratories»

Конфликт интересов: ООО «Др. Реддис Лабораторис» предоставило авторам помощь в поиске научных статей и в профессиональном редактировании рисунков. Авторы благодарят ООО «Др. Реддис Лабораторис» за оказание помощи.

Conflict of interests LLC «Dr. Reddy's Laboratories» assisted the authors with the search for scientific articles and professional editing of figures. The authors would like to thank LLC «Dr. Reddy's Laboratories» for assistance.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ashenager MS, Grgela T, Aragane Y, Kawada A. Inhibition of Cytokine-Induced Expression of T-Cell Cytokines by Antihistamines. *Journal of Investigating Allergollogy and Clinical Immunology.* 2007:17(1):2-6.
2. Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Гаджигороева А.Г., Галимова Е.С., Данилычева И.В., Елисютина О.Г., Зиганшин О.Р., Ильина Н.И., Кохан М.М., Матушевская Е.В., Мигачёва Н.Б., Мурашкин Н.Н., Немчанинова О.Б., Ненашева Н.М., Олисова О.Ю., Павлинова Е.Б., Притуло О.А., Репецкая М.Н., Самцов А.В., Сидоренко О.А., Снарская Е.С., Соколовский Е.В., Тамразова О.Б., Татаурщикова Н.С., Феденко Е.С., Федотова Н.В., Шартанова Н.В., Юсупова Л.А. Применение цетиризина и левоцетиризина у пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами: вопросы повышения дозировки и длительности применения. Резолюция Совета экспертов. *Российский аллергологический журнал*. 2022;19(3):388-403.
Kruglova LS, Lvov AN, Araviyskaya ER, Bakulev AL, Gadzhigoroeva AG, Galimova ES, Danilycheva IV, Elisyutina OG, Ziganshin OR, Ilina NI, Kokhan MM, Matushevskaya EV, Migacheva NB, Murashkin NN, Nemchaninova OB, Nenasheva NM, Olisova OYu, Pavlinova EB, Pritulo OA, Repetskaya MN, Samtsov AV, Sidorenko OA, Snarskaya ES, Sokolovsky EV, Tamrazova OB, Tataurshchikova NS, Fedenko ES, Fedotova NV, Shartanova NV, Yusupova LA. The use of Cetirizine and Levocetirizine in patients with chronic urticaria and other allergic dermatoses: issues of dosage increasing and long-term use. Resolution of the Advisory Board. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal.* 2022;19(3):388-403.
https://doi.org/10.36691/rja1574
3. del Cuvillo A, Mullol J, Bartra J, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, Sastre J, Valero AL. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology.* 2006;16(Suppl. 1):3-12.
4. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Klimek L, Mullol J, Van Cauwenberge PB, Van Hammée G; XPERT Study Group. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(4):838-844.
https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.05.070
5. Hussein Z, Pitsiu M, Majid O, Aarons L, de Longueville M, Stockis A; ETAC Study Group. ETAC Study Group. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;59(1):28-37.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02242.x
6. Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007;18(6):535-542.
https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014:(69):868-887.
https://doi.org/10.5114/dr.2015.51433
8. Zuberbier TA. Summary of the New International EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria. *World Allergy Organization Journal*. 2012;5(Suppl 1):S1-5.
https://doi.org/10.1097/wox.0b013e3181f13432
9. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, Church DS, Dimitrov V, Church MK. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 timed conventional doses in difficult to treat urticarial. *Allergy and Clinical Immunology.* 2010;(125):676-682.
https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.047
10. Godse K, Bhattar P, Patil S, Nadkarni N, Gautam M. Updosing of Non-sedating Anti-histamines in Recalcitrant Chronic Urticaria. *Indian Journal of Dermatology*. 2016;61(3):273-278.
https://doi.org/10.4103/0019-5154.182406
11. *FDA requires warning about rare but severe itching after stopping long-term use of oral allergy medicines cetirizine or levocetirizine (Zyrtec, Xyzal, and other trade names)*. Accessed August 07, 2025.
https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warning-about-rare-severe-itching-after-stopping-long-term-use-oral-allergy-medicines?utm_medium=email&utm_source=govdelivery
12. *FDA Warns About Rare Cases of Severe Itch after Stopping Cetirizine or Levocetirizine*. Accessed August 07, 2025.
https://www.medscape.com/viewarticle/fda-warns-about-rare-cases-severe-itch-after-stopping-2025a1000cvw

Поступила 13.07.2025
Received 13.07.2025
Принята к печати 23.08.2025
Accepted 23.08.2025