

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1574>

# Применение цетиризина и левоцетиризина у пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами: вопросы повышения дозировки и длительности применения. Резолюция Совета экспертов

Л.С. Круглова<sup>1</sup>, А.Н. Львов<sup>1, 2</sup>, Е.Р. Аравийская<sup>3, 4</sup>, А.Л. Бакулев<sup>1</sup>, А.Г. Гаджигороева<sup>5, 6</sup>, Е.С. Галимова<sup>7</sup>, И.В. Данилычева<sup>8</sup>, О.Г. Елисютина<sup>8</sup>, О.Р. Зиганшин<sup>9, 10</sup>, Н.И. Ильина<sup>8, 11, 12</sup>, М.М. Кохан<sup>13</sup>, Е.В. Матушевская<sup>14</sup>, Н.Б. Мигачёва<sup>15, 16</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>17</sup>, О.Б. Немчанинова<sup>18</sup>, Н.М. Ненашева<sup>19</sup>, О.Ю. Олисова<sup>20</sup>, Е.Б. Павлинова<sup>21</sup>, О.А. Притуло<sup>22</sup>, М.Н. Репецкая<sup>23</sup>, А.В. Самцов<sup>24</sup>, О.А. Сидоренко<sup>25</sup>, Е.С. Снарская<sup>20</sup>, Е.В. Соколовский<sup>3</sup>, О.Б. Тамразова<sup>26</sup>, Н.С. Татаурщикова<sup>26</sup>, Е.С. Феденко<sup>8</sup>, Н.В. Федотова<sup>27</sup>, Н.В. Шартанова<sup>8</sup>, Л.А. Юсупова<sup>28</sup>

- <sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- <sup>2</sup> Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
- <sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- <sup>4</sup> Институт красоты «Галактика», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- <sup>5</sup> Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация
- <sup>6</sup> Институт Красивых волос, Москва, Российская Федерация
- <sup>7</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация
- <sup>8</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация
- <sup>9</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация
- <sup>10</sup> Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Челябинск, Российская Федерация
- <sup>11</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация
- <sup>12</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- <sup>13</sup> Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Российская Федерация
- <sup>14</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий», Москва, Российская Федерация
- <sup>15</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация
- <sup>16</sup> Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина, Самара, Российская Федерация
- <sup>17</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- <sup>18</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация
- <sup>19</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация
- <sup>20</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- <sup>21</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация
- <sup>22</sup> Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация
- <sup>23</sup> Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация
- <sup>24</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- <sup>25</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
- <sup>26</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация
- <sup>27</sup> Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Российская Федерация
- <sup>28</sup> Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Казань, Российская Федерация

**АННОТАЦИЯ**

В статье отражены основные вопросы, обсуждавшиеся на экспертном совете с участием ведущих дерматовенерологов, аллергологов-иммунологов. Совет стал площадкой для обсуждения накопившихся клинических и организационных проблем в области ведения пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами. В рамках совета обсуждались также возможности длительного применения цетиризина и левоцетиризина и использования высоких доз этих препаратов в клинической практике. Предметом дискуссии стал вопрос алгоритма эскалации и последующей деэскалации дозы неседативных  $H_1$ -антигистаминных препаратов (нс  $H_1$ -АГП). По результатам обсуждения был создан алгоритм эскалации и деэскалации доз антигистаминных препаратов, который может быть рекомендован для применения в клинической практике.

Впервые данный материал был опубликован в журнале «Эффективная фармакотерапия» в 2022 году (Применение цетиризина и левоцетиризина у пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами: вопросы повышения дозировки и длительности применения. Резолюция Совета экспертов // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 25. С. 6–14. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-25-6-14>). Повторная публикация с разрешения авторов и правообладателей.

**Ключевые слова:** неседативные  $H_1$ -антигистаминные препараты; крапивница; аллергодерматозы; цетиризин; левоцетиризин; длительное применение; эскалация дозы; деэскалация дозы.

**Как цитировать**

Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Гаджигороева А.Г., Галимова Е.С., Данилычева И.В., Елисюткина О.Г., Зиганшин О.Р., Ильина Н.И., Кохан М.М., Матушевская Е.В., Мигачёва Н.Б., Мурашкин Н.Н., Немчинова 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. Т. 19, № 3. С. 388–403. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1574>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1574>

# 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

Larisa S. Kruglova<sup>1</sup>, Andrey N. Lvov<sup>1, 2</sup>, Elena R. Araviyskaya<sup>3, 4</sup>, Andrey L. Bakulev<sup>1</sup>, Aida G. Gadzhigoroeva<sup>5, 6</sup>, Elena S. Galimova<sup>7</sup>, Inna V. Danilycheva<sup>8</sup>, Olga G. Elisyutina<sup>8</sup>, Oleg R. Ziganshin<sup>9, 10</sup>, Natalia I. Ilina<sup>8, 11, 12</sup>, Muza M. Kokhan<sup>13</sup>, Elena V. Matushevskaya<sup>14</sup>, Natalia B. Migacheva<sup>15, 16</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>17</sup>, Olga B. Nemchaninova<sup>18</sup>, Natalia M. Nenasheva<sup>19</sup>, Olga Yu. Olisova<sup>20</sup>, Elena B. Pavlinova<sup>21</sup>, Olga A. Pritulo<sup>22</sup>, Marina N. Repetskaya<sup>23</sup>, Alexey V. Samtsov<sup>24</sup>, Olga A. Sidorenko<sup>25</sup>, Elena S. Snarskaya<sup>20</sup>, Evgeny V. Sokolovsky<sup>3</sup>, Olga B. Tamrazova<sup>26</sup>, Natalia S. Tataurshchikova<sup>26</sup>, Elena S. Fedenko<sup>8</sup>, Natalia V. Fedotova<sup>27</sup>, Natalia V. Shartanova<sup>8</sup>, Luiza A. Yusupova<sup>28</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Galaktika Beauty Institute, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Institute of Beautiful Hair, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>8</sup> National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>10</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>11</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>12</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

<sup>13</sup> Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>14</sup> Academy of Postgraduate Education under the Federal state budgetary institution «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow, Russian Federation

<sup>15</sup> Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

<sup>16</sup> Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russian Federation

<sup>17</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>18</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>19</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>20</sup> First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>21</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

<sup>22</sup> Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

<sup>23</sup> Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

<sup>24</sup> Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>25</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>26</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>27</sup> Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russian Federation

<sup>28</sup> Kazan State Medical Academy under the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

**ABSTRACT**

This article reflects the main issues discussed at the Advisory Board with the participation of leading dermatovenereologists, allergists, and immunologists. The Advisory Board has become a platform for discussing the accumulated clinical and organizational problems in the field of managing patients with chronic urticaria and other allergic dermatoses. The Advisory Board also discussed the possibility of long-term use of cetirizine and levocetirizine and the use of their high doses in clinical practice. The subject of discussion was the question of the algorithm for escalation and subsequent de-escalation of the dose of non-sedating H<sub>1</sub> antihistamines. An algorithm for escalation and de-escalation of doses of antihistamines was created based on the discussion, which can be recommended for use in clinical practice.

This article was simultaneously published in several journals with permission from authors and publishers. The parallel publication is available here: The use of cetirizine and levocetirizine in patients with chronic urticaria and other allergic dermatoses: Issues of dosage increasing and long-term use from the resolution of the Advisory Board. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(25):6–14. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-25-6-14>. This article published with permission from authors and copyright holder.

**Keywords:** non-sedating H<sub>1</sub>-antihistamines; urticaria; allergic dermatoses; cetirizine; levocetirizine; long-term use; dose escalation; dose de-escalation.

**To cite this article**

Kruglova LS, Lvov AN, Araviyskaya ER, Bakulev AL, Gadzhigorieva 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. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):388–403. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1574>

## ВВЕДЕНИЕ

30 июня 2022 года в Москве проводился Совет экспертов на тему «Применение цетиризина и левоцетиризина у пациентов с крапивницей и другими аллергодерматозами: вопросы повышения дозировки и длительного применения». В заседании приняли участие эксперты в области дерматовенерологии, аллергологии-иммунологии. Совет стал площадкой для обсуждения накопившихся клинических и организационных проблем в области ведения пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами. В рамках Совета также обсуждались возможности длительного применения цетиризина и левоцетиризина, использования высоких доз этих препаратов в клинической практике. Предметом дискуссии стал вопрос алгоритма эскалации и последующей деэскалации дозы антигистаминных препаратов.

## АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Согласно классификации, принятой Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI, 2003), выделяют два поколения блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов: первое поколение, или седативные антигистаминные препараты (АГП), и второе поколение — неседативные АГП (нс  $H_1$ -АГП) [1]. К препаратам первого поколения относятся хлоропирамин, клемастин, дифенгидрамин, ципрогептадин, мебгидролин, хифенадин, диметинден и др. Большинство из них были синтезированы в середине прошлого века, но с успехом применяются и в настоящее время. К особенностям этой группы препаратов можно отнести быстрое начало эффекта, наличие инъекционных форм, но в то же время короткую продолжительность терапевтического действия (1,5–6 ч) и ряд побочных эффектов, ограничивающих их длительное применение в клинической практике. Антигистаминные препараты первого поколения являются конкурентными блокаторами  $H_1$ -рецепторов. Большинство из них характеризуются высокой липофильностью, обеспечивающей проникновение через гематоэнцефалический барьер, выраженным воздействием на центральную нервную систему, развитием побочных эффектов, таких как сонливость, сухость слизистых, нарушение когнитивных функций, усиливающихся при совместном применении с алкоголем или седативными средствами. Неполное связывание с  $H_1$ -рецепторами (30%) обуславливает необходимость использования высоких терапевтических доз и частую кратность приёма этих препаратов, а также быстрое развитие тахифилаксии к ним [2]. Седативные антигистаминные препараты (за исключением доксилана) угнетают быструю фазу сна (rapid eye movement, REM), после чего вызывают выраженный синдром отмены [3]. Ещё одной особенностью АГП первого поколения является низкая избирательность действия: помимо

$H_1$ -гистаминовых рецепторов, они блокируют и рецепторы других типов: М-холинорецепторы,  $\alpha$ -адренорецепторы, серотониновые, брадикининовые рецепторы. Именно поэтому большинство седативных АГП имеет ряд серьёзных ограничений к применению у пациентов с глаукомой, бронхиальной астмой, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, сердечно-сосудистой патологией, патологией желудочно-кишечного тракта и т.д. [3].

Ограничение использования АГП первого поколения для длительного контроля симптомов аллергических заболеваний из-за развития тахифилаксии и различных побочных эффектов способствовало созданию новых блокаторов гистаминовых  $H_1$ -рецепторов второго поколения, для которых характерны высокое сродство к  $H_1$ -рецепторам и высокая специфичность. По рекомендации европейских экспертов, антигистаминные препараты первого поколения были ограничены к использованию у детей до 6 лет и изъяты из безрецептурной продажи в странах Евросоюза и США [4–7]. Нс  $H_1$ -АГП являются разнородной группой, прежде всего в силу особенностей их метаболизма. Среди АГП второго поколения выделяют две подгруппы:

- «метаболизруемые» препараты, которые оказывают терапевтический эффект только после прохождения метаболизма в печени с участием изофермента CYP 3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений (лоратадин, эбастин, терфенадин, астемизол);
- «активные метаболиты» — препараты, которые поступают в организм сразу в виде активного вещества (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин).

Индивидуальной вариательностью активности системы цитохрома P450 может быть объяснена различная эффективность «метаболизруемых» препаратов у разных лиц. При недостаточном метаболизме также возрастает риск побочных токсических эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала QT и нарушение желудочкового ритма), что было отмечено у терфенадина и астемизола. «Активные метаболиты» обладают более высоким профилем безопасности, при этом эффект этих препаратов более предсказуем и не зависит от активности ферментов системы цитохрома P450, поэтому их применение является предпочтительным [3].

Крайне важным в лечении крапивницы и других аллергодерматозов являются высокое сродство АГП второго поколения к  $H_1$ -рецепторам, быстрое начало действия, высокая избирательность действия, возможность однократного приёма в сутки. Эти препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому практически не вызывают сонливости. Нс  $H_1$ -АГП не только взаимодействуют с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами по принципу обратных агонистов, но и подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов, уменьшают экспрессию молекул адгезии (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1), подавляют индуцированное эозинофилами выделение интерлейкина 8 (ИЛ-8), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего



фактора из эпителиальных клеток, поэтому они более эффективны, чем АГП первого поколения [8].

Согласно международным и российским согласительным документам, в качестве препаратов первой линии выбора при лечении крапивницы назначают нс  $H_1$ -АГП. Необходимость применения блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов в лечении аллергодерматозов имеет высокую доказательную базу и обусловлена механизмом их действия, позволяющим подавить гистаминопосредованные эффекты аллергического воспаления, зуд и улучшить качество жизни пациента [9–11]. Особая роль АГП второго поколения в лечении зудящих аллергодерматозов определяется их противоаллергическим, противовоспалительным, противоаллергическим эффектом [12–14].

## ЛЕВОЦЕТИРИЗИН И ЦЕТИРИЗИН: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Тенденции современной медицинской науки требуют определения клинического или клинико-лабораторного фенотипа заболевания у каждого конкретного пациента, что и является основой для выбора персонализированной терапии. Персонализированным также является и выбор препарата для купирования зуда и воспаления у пациентов с аллергодерматозами. Анализ возможностей купирования гистаминопосредованных проявлений аллергодерматозов показал наибольший потенциал эффективности цетиризина и левоцетиризина среди АГП второго поколения [15–18]. Результаты клинического изучения и реальная практика свидетельствуют о том, что «золотым стандартом» среди нс  $H_1$ -АГП заслуженно считается цетиризин — первый высокоизбирательный блокатор  $H_1$ -рецепторов [3, 17–21]. С использованием цетиризина проведено больше клинических исследований, чем с другими антигистаминными препаратами. Показано, что для пациентов, которые плохо отвечают на терапевтическое действие других блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, предпочтителен именно цетиризин [3, 18].

Цетиризин обладает высокоизбирательным сродством к периферическим  $H_1$ -рецепторам гистамина. Сродство цетиризина к  $H_1$ -рецепторам выше, чем у лоратадина, и такое же, как у астемизола, терфенадина и гидроксизина [3]. При этом специфичность связывания  $H_1$ -рецепторов оказывается очень высокой: даже в высоких концентрациях цетиризин не блокирует серотониновые (5-HT<sub>2</sub>), допаминовые (D<sub>2</sub>), М-холинорецепторы и  $\alpha_1$ -адренорецепторы [18]. Действие цетиризина распространяется не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции. Цетиризин тормозит *in vitro* активацию эозинофилов, вызванную ИЛ-8, лейкотриеном В<sub>4</sub> и С<sub>5а</sub> компонентом комплемента, хемотаксис этих клеток, вызванный фактором активации тромбоцитов или хемотаксическим агентом — формил-метионил-лейцил-фенилаланином. В таких же концентрациях цетиризин тормозит стимулированную специфическим аллергеном цитотоксичность тромбоцитов [3]. Для цетиризина характерны низкий объём распределения

(0,56 л/кг массы тела) по сравнению с другими антагонистами  $H_1$ -рецепторов и высокая способность проникновения в кожу. Преимущества низкого объёма распределения включают в себя минимально зависящую от дозы клеточную и органную токсичность, минимальную индивидуальную вариабельность терапевтического эффекта, низкую вероятность нежелательных взаимодействий препарата с другими лекарственными средствами и отсутствие аккумуляции его в таких жизненно важных органах, как сердце и печень, а поэтому потенциально хорошую переносимость и высокую безопасность. В терапевтических дозах цетиризин тормозит выход гистамина в межклеточное пространство, вызванный длительным контактом специфического аллергена с кожей чувствительного к нему пациента [3, 22]. В последнее время получены сведения, иллюстрирующие выраженное тормозящее действие цетиризина на персистирующее воспаление в тканях и перестройку профиля продуцируемых цитокинов [12]. 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 тромбоцитарноактивирующий фактор [22, 23]. Это подтверждено результатами сравнительных исследований: способность кумулироваться в коже позволяет препарату тормозить волдырную и гиперемическую реакцию более эффективно, чем эбастину, биластину, фексофенадину, лоратадину и дезлоратадину [24–26].

Левоцетиризин не только является мощным антигистаминным средством, но также обладает противоаллергическими/противовоспалительными свойствами, часть которых не связана с блокадой  $H_1$ -рецепторов. Он эффективно подавляет кожную аллергическую реакцию, и его ингибиторная активность коррелирует с высокой занятостью рецепторов [16, 27]. В исследованиях по изучению эффективности подавления гистамининдуцированной реакции левоцетиризин показал лучшие результаты по сравнению с эбастинем, фексофенадином, лоратадином и мизоластином [28]. В связи с низким объёмом распределения (0,4 л/кг) левоцетиризин обнаруживается в тканях только там, где это необходимо, а именно на клеточной мембране, и не проникает внутрь клетки. Ряд исследований показывает, что относительно высокие концентрации левоцетиризина на клеточной поверхности в рецепторных участках обуславливают выраженность эффекта и длительную активность препарата. Левоцетиризин создаёт высокие концентрации в коже [16]. Левоцетиризин практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, и его седативный потенциал ещё меньше, чем у цетиризина, лоратадина и дезлоратадина. Клинически значимые взаимодействия с пищей и лекарственными препаратами отсутствуют [29, 30].

По результатам сравнительных исследований, левоцетиризин в дозе 5 мг значительно эффективнее и быстрее, чем дезлоратадин в дозе 5 мг, действует на симптомы хронической спонтанной крапивницы. Левоцетиризин сильнее подавляет воспаление, чем дезлоратадин, так как он значительно снижает уровень таких провоспалительных

цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8. Установленное клиническое преимущество левоцетиризина над дезлоратадином при применении в дозе 5 мг один раз в сутки утром может являться обоснованием применения левоцетиризина в дозе 5 мг в качестве предпочтительного варианта лечения взрослых пациентов с хронической спонтанной крапивницей [27, 31]. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, не взаимодействует с системой цитохрома P450, начинает действовать через 12 мин, достигая максимальной концентрации в плазме уже через 54 мин [32–34].

Таким образом, данные об эффективности и безопасности АГП второго поколения из группы «активных метаболитов» делают их наиболее приемлемыми для длительного использования в клинической практике, а цетиризин и левоцетиризин соответствуют требованиям применения нс H<sub>1</sub>-АГП для длительного контроля аллергических заболеваний или крапивницы в ситуациях, когда это необходимо [27].

Использование дженериков H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов в лечении крапивницы и других аллергодерматозов является важным сегментом оптимальной высокоэффективной длительной финансовосберегающей терапевтической схемы с минимальной фармаконагрузкой, сохраняющей качество жизни «трудного» пациента. Именно поэтому чрезвычайно важным является владение врачом принципами рациональной фармакотерапии, позволяющими сделать оптимальный выбор H<sub>1</sub>-антигистаминного препарата с учётом всех его возможных характеристик.

Одним из высокоэффективных воспроизведённых цетиризинов является Цетрин. Препарат действует быстро, продолжительно, обладает хорошим профилем безопасности. Практически не метаболизируется в организме. Максимальная концентрация в сыворотке достигается через час после приёма, при продолжительном применении не накапливается в организме. Эффект после разового приёма в дозе 10 мг проявляется через 20 мин. Полностью биоэквивалентен референтному препарату. Эффективно используется при крапивнице, в том числе хронической спонтанной. Следует подчеркнуть, что из числа разных представителей цетиризина, зарегистрированных в нашей стране, Цетрин, препарат компании Dr. Reddy's Laboratories LTD (Индия), отличают бóльшая доказательная база и длительный опыт широкого медицинского применения [3, 34]. Наличие в показаниях к применению препарата крапивницы, других зудящих аллергических дерматозов, таких как атопический дерматит, даёт врачам основание при его назначении действовать в рамках нормативных документов [35, 36].

Среди левоцетиризинов доказанную био- и терапевтическую эквивалентность референтному препарату имеет Аллервэй (Dr. Reddy's Laboratories LTD., Индия) [37, 38], а его оригинальная форма выпуска «Экспресс» в виде диспергируемых таблеток не имеет аналогов в России среди левоцетиризинов. Такая лекарственная форма помогает пройти курс терапии детям старше 6 лет, эффективна при сопутствующих симптомах дисфагии, а также удобна для работающих,

активных пациентов, для использования в путешествиях, дороге. Оба препарата зарегистрированы для лечения аллергического ринита, крапивницы, аллергического конъюнктивита, поллиноза, аллергических дерматозов, сопровождающихся зудом и высыпаниями; их применение возможно у беременных и кормящих женщин [32, 33, 37].

Таким образом, цетиризин и левоцетиризин демонстрируют соответствие всем принципам рациональной фармакотерапии: наряду с эффективностью в отношении купирования гистаминопосредованных эффектов (купирование зуда и воспаления) препараты демонстрируют высокую безопасность и комплаенс, что подтверждается клинической практикой.

## ВОПРОСЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ H<sub>1</sub>-АГП

Имеются данные об эффективности и безопасности длительного применения цетиризина и левоцетиризина у пациентов с различными аллергическими заболеваниями. Безопасность и эффективность левоцетиризина в дозе 5 мг/сут была продемонстрирована в ряде исследований на протяжении 18 мес, а том числе в педиатрической практике у детей раннего возраста [27, 39, 40].

Эффективность длительного (до 18 мес) применения цетиризина с учётом его доказанной безопасности подтверждена в ряде исследований: использование препарата помогает сократить продолжительность применения и количество топических кортикостероидов, используемых в лечении детей с атопическим дерматитом. Эффективность препарата сохранялась на протяжении всего периода наблюдения без развития тахифилаксии [41, 42].

## ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВЫСОКИХ ДОЗ ЦЕТИРИЗИНА И ЛЕВОЦЕТИРИЗИНА

Купирование гистаминопосредованного зуда при различных формах крапивницы в существенном проценте случаев требует применения высоких дозировок нс H<sub>1</sub>-АГП. Обоснование и разрешение четырёхкратного увеличения стандартной дозы АГП второго поколения было отражено в рекомендательных письмах EAACI/WAO, начиная с 2006 года [43]. Данная практика применения цетиризина и левоцетиризина широко изучена в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. В ходе тройного слепого сравнительного рандомизированного исследования при повышении суточной дозы антигистаминных препаратов в 2 и 4 раза цетиризин показал хорошую эффективность и несколько лучшие показатели дерматологического индекса качества жизни (The Dermatology Life Quality Index, DLQI) по сравнению с фексофенадином, эбастинем, биластином и дезлоратадином. Кроме того, для купирования симптомов тяжёлой хронической крапивницы

только 10,7% пациентов группы цетиризина потребовали постепенного четырёхкратного увеличения суточной дозы в сравнении с 40% в группе фексофенадина ( $p=0,03$ ) [26]. В ходе проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования эффективности цетиризина при хронической крапивнице выявлено, что у пациентов с первичным недостаточным ответом на лечение купирование симптомов и улучшение качества жизни было эффективнее в группе, получившей увеличенную до 20 мг суточную дозу цетиризина на втором этапе, чем в группе, в которой происходила замена на  $H_1$ -АГП [44].

Согласно результатам двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, трёхнедельное применение цетиризина в дозе 20 мг/сут у пациентов с холинергической крапивницей привело к статистически значимому уменьшению волдырей ( $p=0,015$ ), эритемы ( $p=0,033$ ), зуда ( $p=0,006$ ) и других симптомов заболевания ( $p=0,013$ ), при этом число нежелательных явлений было сопоставимо с группой плацебо [45].

В клинической практике цетиризин доказал свою эффективность в лечении различных форм крапивницы и уменьшении зуда при атопическом дерматите, для которых часто рекомендуются дозы выше 10 мг (до 40 мг), при этом индивидуальную дозировку подбирают исходя из степени выраженности симптомов [10, 17, 36]. Цетиризин рекомендован в составе комплексной терапии при мастоцитозе, особенно у детей [46]; может быть использован в схемах терапии пруриго, в том числе в кратных дозах [47, 48].

Клинический опыт свидетельствует о полном контроле уртикарных высыпаний у 75% пациентов с крапивницей на фоне четырёхкратного увеличения дозы левоцетиризина с восстановлением показателей качества жизни и сохранением полного спектра параметров безопасности [49].

По мнению исследователей, высокоэффективной является и тактика постепенного увеличения дозовой нагрузки на  $H_1$ -АГП у пациентов с резистентными формами хронической спонтанной крапивницы. Так, в открытом проспективном клиническом исследовании последовательное повышение дозы левоцетиризина у 113 пациентов привело к прогрессивному улучшению как контроля крапивницы (Urticaria Activity Score 7, UAS-7), так и качества жизни (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, CU-Q2oL) без значительного увеличения сонливости [50].

Безопасность высокой дозовой нагрузки левоцетиризина продемонстрирована в исследовании индийских коллег: постепенное (в течение 4 нед) четырёхкратное увеличение дозы у пациентов с хронической крапивницей непрерывного рецидивирующего течения сопровождалось незначительным седативным эффектом (по следующей градации: 0 баллов — отсутствует; 1 балл — незначительный, 2 балла — умеренный, 3 балла — значительный), а двукратное увеличение дозы не вызывало сонливости [51].

Доказательная база по эффективности высоких доз левоцетиризина при хронической спонтанной крапивнице также включает в себя результаты исследований

по оценке уровня инозитола трифосфата (посредник, принимающий участие в передаче сигнала в клетке и образующийся в результате распада мембранных фосфолипидов под действием фермента фосфолипазы C) при трёхкратном увеличении терапевтической дозы левоцетиризина, коррелирующего с контролем уртикарных высыпаний [52].

В связи с тем, что ранее были зафиксированы нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании некоторых АГП второго поколения (терфенадин и астемизол), важно выбирать препарат с учётом рисков нежелательных явлений, особенно у пациентов с эпизодами нарушения ритма или изменениями на ЭКГ в анамнезе. Безопасность высоких доз левоцетиризина в этом аспекте подтверждена рядом исследований. Так, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании по изучению влияния шестикратных доз левоцетиризина на интервалы QT у здоровых добровольцев однократный приём высокой дозы не вызывал никаких нарушений в сердечно-сосудистой деятельности в течение последующих 24 ч [53].

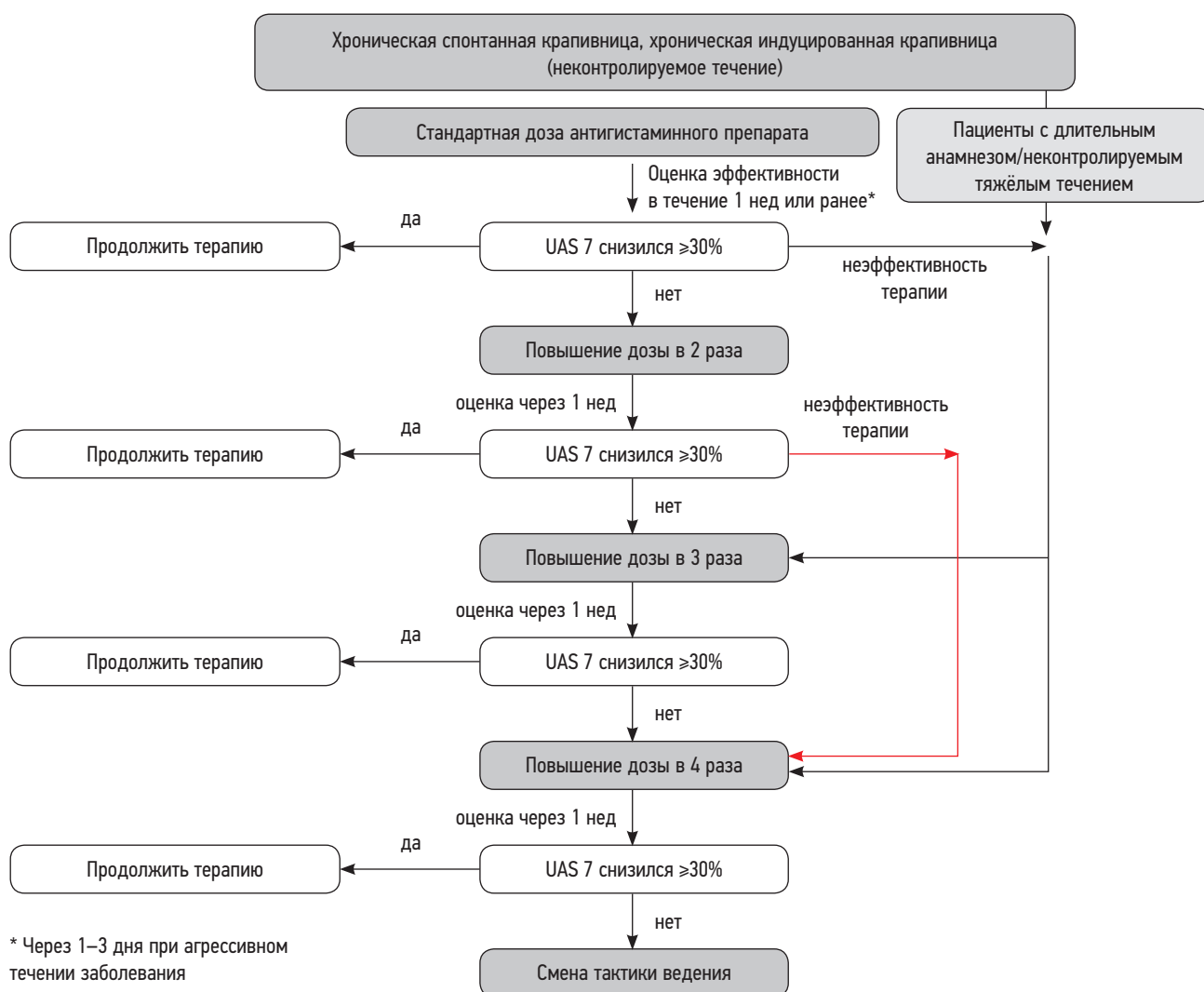
В последнее время всё больший интерес вызывает персонализированный подход к терапии различных заболеваний, в частности аллергодерматозов, в том числе изучаются возможности прогнозирования эффективности лекарственных препаратов у конкретного больного. Так, целью проспективного рандомизированного тройного слепого исследования продолжительностью 8 нед было определение прогностической роли результатов кожного prick-теста с гистамином у пациентов с хронической спонтанной крапивницей в течение 24 ч после приёма одного из антигистаминных препаратов (цетиризин, фексофенадин, биластин, дезлоратадин или эбастин). Дозу АГП у неответчиков увеличивали после 4 нед испытания. Показано, что изменение диаметра гистамининдуцированного волдыря через 24 ч обратно коррелировало с индексом качества жизни DLQI, при этом сами показатели оказались наиболее чувствительными критериями эффективности терапии АГП. Таким образом, диаметр гистамининдуцированного волдыря можно считать инструментом прогнозирования терапии АГП, хотя в отношении лиц, не ответивших на лечение, этот тест оказался не столь эффективным [26].

## ВЫВОДЫ

1. Антигистаминные препараты второго поколения являются препаратами первой линии при лечении больных хронической крапивницей (индуцированной, спонтанной), при этом в большинстве случаев пациенты нуждаются в длительной терапии на  $H_1$ -АГП.
2. Антигистаминные препараты второго поколения могут являться препаратами выбора при лечении больных другими аллергодерматозами, сопровождающимися зудом, например атопическим дерматитом, при этом в ряде случаев пациенты нуждаются в длительной терапии на  $H_1$ -АГП.



3. При длительных курсах терапии антигистаминными препаратами предпочтение следует отдавать наиболее безопасным нс  $H_1$ -АГП, в частности цетиризину и левоцетиризину, показавшим свою безопасность в многочисленных плацебоконтролируемых исследованиях, в том числе у детей раннего возраста.
4. При неэффективности стандартной дозировки нс  $H_1$ -АГП у пациентов с крапивницей рекомендуется повышение суточной дозы. Эффективность и безопасность цетиризина отмечена при увеличении дозировок до 40 мг. Левоцетиризин показывает высокую эффективность и безопасность у пациентов с хронической крапивницей в высокой дозировке (10–20 мг/сут). При первичном решении вопроса о выборе антигистаминного препарата и с учётом информации о недостаточной эффективности одобренных дозировок АГП для купирования обострения крапивницы в анамнезе следует рассмотреть препараты левоцетиризина в качестве первого выбора, особенно у коморбидных пациентов, вынужденных на постоянной основе принимать большое количество лекарственных препаратов, а также в педиатрии.
5. Эскалация суточной дозы нс  $H_1$ -АГП может проводиться поэтапно или одномоментно (до четырёхкратной стандартной суточной дозы), что зависит от клинической ситуации.
6. Цетрин (цетиризин), Аллервэй (левоцетиризин) демонстрируют соответствие всем принципам рациональной фармакотерапии: наряду с эффективностью в отношении купирования гистаминопосредованных эффектов, они показывают высокую безопасность и комплаенс. Препараты могут быть использованы в качестве стратегии длительного контроля над заболеванием у пациентов с иммунозависимыми дерматозами, крапивницей. Советом экспертов предложен алгоритм дифференцированного подхода к эскалации и дезэскалации суточной дозы нс  $H_1$ -АГП (рис. 1, 2).

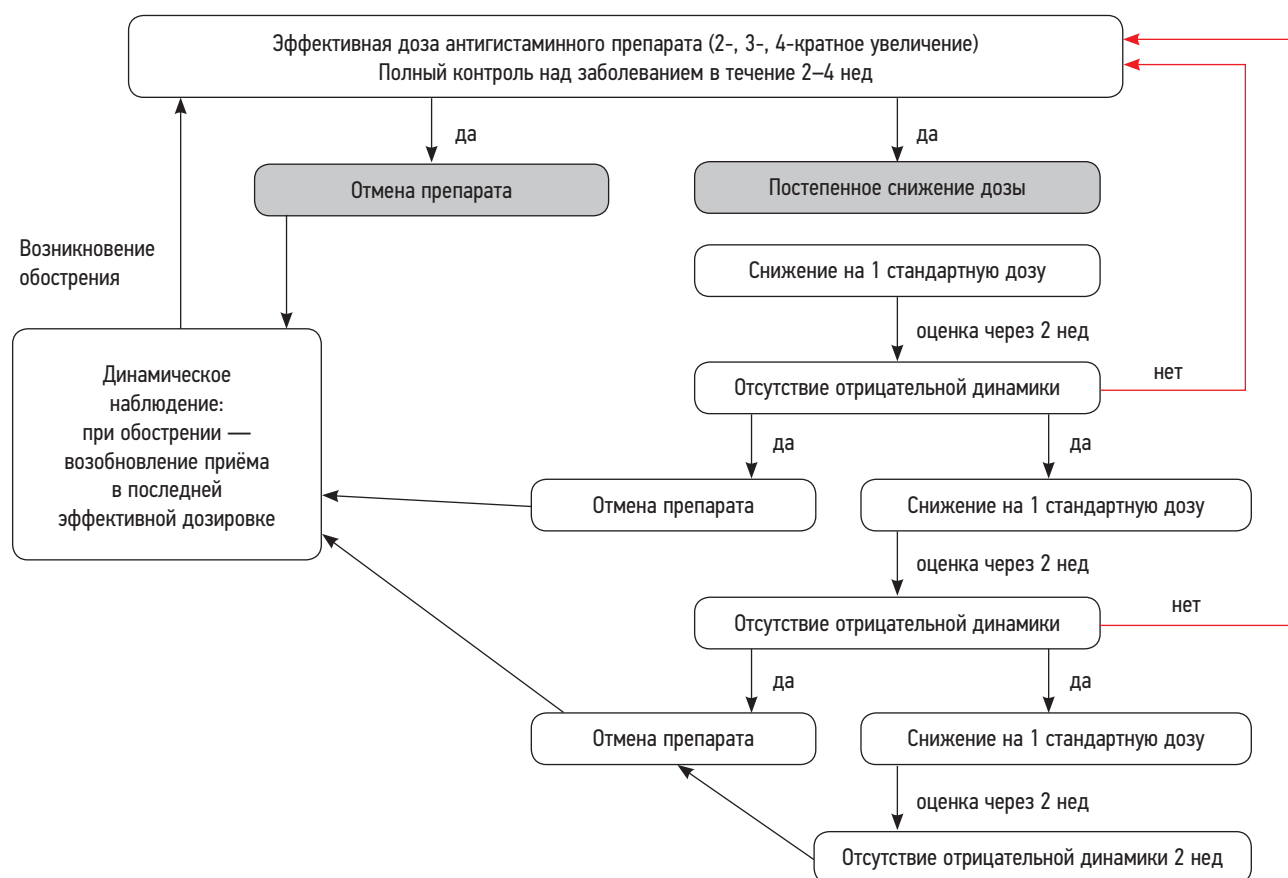


**Рис. 1.** Алгоритм эскалации дозы антигистаминного препарата второго поколения.

**Примечание.** UAS 7 (Urticaria Activity Score 7) — индекс активности спонтанной крапивницы для оценки тяжести заболевания и результатов лечения.

**Fig. 1.** Algorithm of dose escalation of second generation antihistaminics.

**Note:** UAS 7 (Urticaria Activity Score 7) index of activity of spontaneous urticaria to assess the severity of the disease and the results of treatment.



**Рис. 2.** Алгоритм деэскалации дозы антигистаминного препарата второго поколения.

**Примечание.** Кратная доза нс  $H_1$ -АГП делится на два приёма в течение дня (утром и вечером).

**Fig. 2.** Algorithm of dose deescalation of second generation antihistaminics.

**Note:** A multiple dose of ns  $H_1$ -AHP is divided into two doses during the day (morning and evening).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая антигистаминные препараты второго поколения цетиризин и левоцетиризин, эксперты высказались о научной обоснованности и высоком потенциале эффективности и безопасности применения данных препаратов в качестве стратегии длительного контроля над заболеванием у пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами. Было отмечено, что имеющиеся исследования длительного применения (12–18 мес) и высоких доз (до четырёхкратного увеличения одобренной дозы) проведены по высоким стандартам и подтверждают эффективность и безопасность препаратов. По результатам обсуждения был предложен алгоритм эскалации и деэскалации доз антигистаминных препаратов второго поколения, в том числе у пациентов с хронической крапивницей.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

**Конфликт интересов.** Материалы по продукту были предоставлены компанией ООО «Др. Редди'с Лабораторис». Все решения по финальному тексту принимали авторы публикации.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This article was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** Product materials were provided by Dr. Reddy's Laboratories. All decisions on the final text were made by the authors of the publication.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations // *Clin Exp Allergy*. 2003. Vol. 33. P. 1305–24. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01769.x
2. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., и др. Клинико-фармакологические особенности применения цетиризина в терапии аллергических болезней у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2014. Т. 11, № 3. С. 20–26.
3. Татаурщикова Н.С., Сепиашвили Р.И. Рациональное применение антигистаминных препаратов в клинической практике. Учебно-методическое пособие. Москва: МЕДпресс-информ, 2013. С. 36.
4. Nettis E., Foti C., Ambrifi M., et al. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology // *Clin Mol Allergy*. 2020. Vol. 18. P. 8. doi: 10.1186/s12948-020-00123-8
5. Caffarelli C., Paravati F., El Hachem M., et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline // *Ital J Pediatr*. 2019. Vol. 45. P. 101. doi: 10.1186/s13052-019-0695-x
6. Ansotegui I.J., Bernstein J.A., Canonica G.W., et al. Insights into urticaria in pediatric and adult populations and its management with fexofenadine hydrochloride // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022. Vol. 18. P. 41. doi: 10.1186/s13223-022-00677-z
7. Church M.K., Maurer M., Simons F.E., et al.; Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper // *Allergy*. 2010. Vol. 65, N 4. P. 459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
8. Ashenager M.S., Grgela T., Aragane Y., Kawada A. Inhibition of cytokine-induced expression of T-cell cytokines by antihistamines // *Inv Allergol Clin Immunol*. 2007. Vol. 17, N 1. P. 20–26.
9. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
10. Крапивница. Клинические рекомендации. Российское общество аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Союз педиатров России, 2019. 60 с.
11. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России, 2020. 81 с.
12. Jáuregui I., Ferrer M., Montoro J., et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007. Vol. 17, Suppl. 2. P. 41–52.
13. Филатова Т.А., Ревякина В.А., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В. Цетиризин (Парлазин) в лечении атопического дерматита у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2005. Т. 4, № 2. С. 109–112.
14. Ningombam A., Handa S., Srivastava N., et al. Addition of oral fexofenadine to topical therapy leads to a significantly greater reduction in the serum interleukin-31 levels in mild to moderate paediatric atopic dermatitis // *Clin Exp Dermatol*. 2022. Vol. 47, N 4. P. 724–729. doi: 10.1111/ced.15032
15. Gillard M., Christophe B., Wels B., et al. H1-antagonists: receptor affinity versus selectivity // *Inflamm Res*. 2003. Vol. 52, Suppl. 1. P. S49–50. doi: 10.1007/s000110300050
16. Гущин И.С. Полифункциональные противоаллергические возможности антагониста H1-рецепторов — левоцетиризина // *Российский аллергологический журнал*. 2014. № 2. С. 11–24.
17. Corsico A.G., Leonardi S., Licari A., et al. Focus on the cetirizine use in clinical practice: a reappraisal 30 years later // *Multidiscip Respir Med*. 2019. Vol. 14. P. 40. doi: 10.1186/s40248-019-0203-6
18. Гущин И.С. Антигистаминные препараты. Москва: Aventis Pharma, 2000. 54 с.
19. Guevara-Gutierrez E., Bonilla-Lopez S., Hernández-Arana S., Tlacuilo-Parra A. Safety and efficacy of cetirizine versus cetirizine plus ranitidine in chronic urticaria: double-blind randomized placebo-controlled study // *J Dermatolog Treat*. 2015. Vol. 26, N 6. P. 548–550. doi: 10.3109/09546634.2015.1025031
20. Handa S., Dogra S., Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria // *J Dermatolog Treat*. 2004. Vol. 15, N 1. P. 55–57. doi: 10.1080/09546630310013450
21. Fadel R., Ramboer I., Chatterjee N., et al. Cetirizine inhibits bradykinin-induced cutaneous wheal and flare in atopic and healthy subjects // *Allergy*. 2000. Vol. 55, N 9. P. 888–891. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00322.x
22. Гущин И.С. Цетиризин — эталон H1-антигистаминного средства // *Препараты и технологии*. 2009. № 5. С. 60–70.
23. Fadel R., David B., Herpin-Richard N., et al. In vivo effects of cetirizine on cutaneous reactivity and eosinophil migration induced by platelet-activating-factor (PAF-acether) in man // *J Allergy Clin Immunol*. 1990. Vol. 86. P. 314–320.
24. Purohit A., Duvernelle C., Melac M., et al. Twenty-four hours of activity of cetirizine and fexofenadine in the skin // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001. Vol. 86, N 4. P. 387–392. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62483-0
25. Purohit A., Melac M., Pauli G., Frossard N. Comparative activity of cetirizine and desloratadine on histamine-induced wheal-and-flare responses during 24 hours // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004. Vol. 92, Issue 6. P. 635–640. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61429-9
26. Sanchez J., Zakzuk J., Cardona R. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous Urticaria based on initial suppression of the histamine-induced wheal // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016. Vol. 26. P. 177–184. doi: 10.18176/jiaci.0039
27. Круглова Л.С., Татаурщикова Н.С., Типаева Е.В. Вопросы длительного применения антигистаминных препаратов // *Фарматека*. 2021. Т. 28, № 14. P. 87–93. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.87-93
28. Grant J.A., Riethuisen J.M., Moulart B., DeVos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002. Vol. 88, N 2. P. 190–197. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61995-3
29. Church D.S., Church M.K. Pharmacology of antihistamines // *World Allergy Organ J*. 2011. Vol. 4, N 3 (Suppl). P. S22–27. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181f385d9
30. Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of non-sedative properties // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20. P. 213. doi: 10.3390/ijms20010213

31. Potter P.C., Kapp A., Maurer M., et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients // *Allergy*. 2009. Vol. 64. P. 596–604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01893.x
32. Др. Редди'с Лабораторис [интернет]. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллервэй. ЛП-004008-011216. Режим доступа: <https://allerway.ru/instruction/allerway/>. Дата обращения: 15.07.2022.
33. Др. Редди'с Лабораторис [интернет]. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллервэй Экспресс. ЛП-006153. Режим доступа: <https://allerway.ru/instruction/allerway-express/>. Дата обращения: 15.07.2022.
34. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога // *Русский медицинский журнал*. 2016. № 3. С. 811–816.
35. Др. Редди'с Лабораторис [интернет]. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Цетрин. П N013283/01. Режим доступа: <https://cetrine.ru/instrukciya>. Дата обращения: 15.07.2022.
36. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Опыт использования цетиризина при atopическом дерматите // *Российский аллергологический журнал*. 2007. № 5. С. 59–62.
37. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 15.07.2022.
38. Ненашева Н.М., Шартанова Н.В., Овчинников А.Ю., и др. Сезонный аллергический ринит и его контроль антигистаминными препаратами в условиях амбулаторной практики // *Российский аллергологический журнал*. 2020. Т. 17, № 2. С. 44–52. doi: 10.36691/RJA1370
39. Bachert C., Bousquet J., Canonica G.W., et al.; XPERT Study Group. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 114, N 4. P. 838–844. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.070
40. Simons F.E.; Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study // *Pediatr Allergy Immunol*. 2007. Vol. 18, N 6. P. 535–542. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x
41. 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. Vol. 13, N 4. P. 278–286. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.01047.x
42. Hussein Z., Pitsiu M., Majid O., et al.; ETAC Study Group. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study // *Br J Clin Pharmacol*. 2005. Vol. 59, N 1. P. 28–37. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02242.x
43. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W., et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria // *Allergy*. 2006. Vol. 61. P. 321–331. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00962.x
44. Okubo Y., Shigoka Y., Yamazaki M., Tsuboi R. 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. Vol. 24, N 2. P. 153–160. doi: 10.3109/09546634.2011.608783
45. Zuberbier T., Aberer W., Burtin B., et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria // *Acta Derm Venereol*. 1995. Vol. 75, N 2. P. 147–149. doi: 10.2340/000155575147149
46. Castells M., Metcalfe D.D., Escibano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations // *Am J Clin Dermatol*. 2011. Vol. 12, N 4. P. 259–270. doi: 10.2165/11588890-000000000-00000
47. Ständer S., Pereira M.P., Berger T., et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis // *ITCH*. 2020. Vol. 5, N 4. P. 42. doi: 10.1097/itx.0000000000000042
48. Пруриго. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/пруриго-рекомендации-рф/15250>. Дата обращения: 15.07.2022.
49. Staevska M., Popov T.A., Kralmarkova T., et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria // *Am Acad Allergy Asthma Immunol*. 2010. Vol. 125, Issue 3. P. 676–682. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.047
50. Sharma V.K., Gupta V., Pathak M., Ramam M. 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. Vol. 28, N 6. P. 539–543. doi: 10.1080/09546634.2016.1246705
51. Godse K.V. Updosing of antihistamines to improve control of chronic urticaria // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010. Vol. 76, N 1. P. 61–62. doi: 10.4103/0378-6323.58684
52. Huang X., Li Z., Sun R. 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. Vol. 47, N 9. P. 4374–4379. doi: 10.1177/0300060519857768
53. Hulhoven R., Rosillon D., Letiexhe M., et al. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study // *Eur J Clin Pharmacol*. 2007. Vol. 63. P. 1011–1017. doi: 10.1007/s00228-007-0366-5

## REFERENCES

1. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1305–1324. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01769.x
2. Levina YuG, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. Clinical and pharmacological features of the use of cetirizine in the treatment of allergic diseases in children. *Pediatric Pharmacol*. 2014;11(3):20–26. (In Russ).
3. Tataurshchikova NS, Sepiashvili RI. Rational use of antihistamines in clinical practice. Educational and methodical manual. Moscow: MEDpress-inform; 2013. P. 36. (In Russ).
4. Nettis E, Foti C, Ambriani M, et al. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology. *Clin Mol Allergy*. 2020;18:8. doi: 10.1186/s12948-020-00123-8
5. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45:101. doi: 10.1186/s13052-019-0695-x
6. Ansotegui IJ, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Insights into urticaria in pediatric and adult populations and its management



- with fexofenadine hydrochloride. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18:41. doi: 10.1186/s13223-022-00677-z
7. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al.; Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
8. Ashenager MS, Grgela T, Aragane Y, Kawada A. Inhibition of cytokine-induced expression of T-cell cytokines by antihistamines. *Inv Allergol Clin Immunol.* 2007;17(1):20–26.
9. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
10. Urticaria. Clinical recommendations. Russian Society of Allergologists and Clinical Immunologists, Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Union of Pediatricians of Russia; 2019. 60 p. (In Russ).
11. Atopic dermatitis. Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Union of Pediatricians of Russia; 2020. 81 p. (In Russ).
12. 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.
13. Filatova TA, Revyakina VA, Kondyurina EG, Zelenskaya VV. Cetirizine (Parlazine) in the treatment of atopic dermatitis in children. *Current Pediatrics.* 2005;4(2):109–112. (In Russ).
14. Ningombam A, Handa S, Srivastava N, et al. Addition of oral fexofenadine to topical therapy leads to a significantly greater reduction in the serum interleukin-31 levels in mild to moderate paediatric atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(4):724–729. doi: 10.1111/ced.15032
15. Gillard M, Christophe B, Wels B, et al. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res.* 2003;52(Suppl. 1):S49–50. doi: 10.1007/s000110300050
16. Gushchin IS. Multifunctional antiallergic capabilities of the H1-receptor antagonist levocetirizine. *Russian Journal of Allergy.* 2014;(2):11–24. (In Russ).
17. Corsico AG, Leonardi S, Licari A, et al. Focus on the cetirizine use in clinical practice: a reappraisal 30 years later. *Multidisc Respir Med.* 2019;14:40. doi: 10.1186/s40248-019-0203-6
18. Gushchin IS. Antihistamines. Moscow: Aventis Pharma; 2000. 54 p. (In Russ).
19. Guevara-Gutierrez E, Bonilla-Lopez S, Hernández-Arana S, Tlacuilo-Parra A. Safety and efficacy of cetirizine versus cetirizine plus ranitidine in chronic urticaria: double-blind randomized placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(6):548–550. doi: 10.3109/09546634.2015.1025031
20. Handa S, Dogra S, Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(1):55–57. doi: 10.1080/09546630310013450
21. Fadel R, Ramboer I, Chatterjee N, et al. Cetirizine inhibits bradykinin-induced cutaneous wheal and flare in atopic and healthy subjects. *Allergy.* 2000;55(9):888–891. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00322.x
22. Gushchin IS. Cetirizine — etalon H1-antihistamine. *Drugs and Technologies.* 2009;(5):60–70. (In Russ).
23. Fadel R, David B, Herpin-Richard N, et al. In vivo effects of cetirizine on cutaneous reactivity and eosinophil migration induced by platelet-activating-factor (PAF-acether) in man. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86:314–320.
24. Purohit A, Duvernelle C, Melac M, et al. Twenty-four hours of activity of cetirizine and fexofenadine in the skin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(4):387–392. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62483-0
25. Purohit A, Melac M, Pauli G, Frossard N. Comparative activity of cetirizine and desloratadine on histamine-induced wheal-and-flare responses during 24 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(6):635–640. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61429-9
26. Sanchez J, Zakzuk J, Cardona R. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous Urticaria based on initial suppression of the histamine-induced wheal. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26:177–184. doi: 10.18176/jiaci.0039
27. Kruglova LS, Tataurshchikova NS, Tipaeva EV. Issues of long-term use of antihistamines. *Pharmateca.* 2021;28(14):87–93. (In Russ). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.87-93
28. Grant JA, Riethuisen JM, Moulart B, DeVos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(2):190–197. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61995-3
29. Church DS, Church MK. Pharmacology of antihistamines. *World Allergy Organ J.* 2011;4(3 Suppl.): S22–27. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181f385d9
30. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of non-sedative properties. *Int J Mol Sci.* 2019;20:213. doi: 10.3390/ijms20010213
31. Potter PC, Kapp A, Maurer M, et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy.* 2009;64:596–604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01893.x
32. Dr. Reddy's Laboratories [Internet]. Instructions for the medical use of the drug Allergen. LP-004008-011216. (In Russ). Available from: <https://allerway.ru/instruction/allerway/>. Accessed: 15.07.2022.
33. Dr. Reddy's Laboratories [Internet]. Instructions for the medical use of the drug Allergen Express. LP-006153. (In Russ). Available from: <https://allerway.ru/instruction/allerway-express/>. Accessed: 15.07.2022.
34. Kareva EN. The choice of an antihistamine drug: a pharmacologist's view. *Russ Med J.* 2016;(3):811–816. (In Russ).
35. Dr. Reddy's Laboratories [Internet]. Instructions for the medical use of the drug Cetrin. P N013283/01. (In Russ). Available from: <https://cetrine.ru/instrukciya>. Accessed: 15.07.2022.
36. Elisutina OG, Fedenko ES. Experience of using cetirizine in atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy.* 2007;(5):59–62. (In Russ).
37. State Register of Medicines. (In Russ). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 15.07.2022.
38. Nenasheva NM, Shartanova NV, Ovchinnikov AY, et al. Seasonal allergic rhinitis and its control with antihistamines in outpatient practice. *Russian Journal of Allergy.* 2020;17(2):44–52. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1370
39. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, et al.; XPERT Study Group. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(4):838–844. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.070



40. Simons FE; Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):535–542. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x
41. Diepgen TL; 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;13(4):278–286. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.01047.x
42. Hussein Z, Pitsiu M, Majid O, et al.; ETAC Study Group. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(1):28–37. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02242.x
43. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy.* 2006;61:321–331. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00962.x
44. Okubo Y, Shigoka Y, Yamazaki M, Tsuboi R. 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;24(2):153–160. doi: 10.3109/09546634.2011.608783
45. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(2):147–149. doi: 10.2340/0001555575147149
46. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(4):259–270. doi: 10.2165/11588890-000000000-00000
47. Ständer S, Pereira MP, Berger T, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *ITCH.* 2020;5(4):42. doi: 10.1097/itx.0000000000000042
48. Prurigo. Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. (In Russ). Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/пруриго-рекомендации-рф/15250>. Accessed: 15.07.2022.
49. 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. *Am Acad Allergy Asthma Immunol.* 2010;125(3):676–682. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.047
50. Sharma VK, Gupta V, Pathak M, Ramam M. 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;28(6):539–543. doi: 10.1080/09546634.2016.1246705
51. Godse KV. Updosing of antihistamines to improve control of chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(1):61–62. doi: 10.4103/0378-6323.58684
52. Huang X, Li Z, Sun R. 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;47(9):4374–4379. doi: 10.1177/0300060519857768
53. Hulhoven R, Rosillon D, Letiexhe M, et al. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:1011–1017. doi: 10.1007/s00228-007-0366-5

## ОБ АВТОРАХ

\* **Елисютина Ольга Гурьевна**, д.м.н., в.н.с.;  
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;  
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru

**Круглова Лариса Сергеевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;  
eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

**Львов Андрей Николаевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>;  
eLibrary SPIN: 1053-3290; e-mail: alvov@mail.ru

**Аравийская Елена Роальдовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>;  
eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru

**Бакулев Андрей Леонидович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>;  
eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al\_ba05@mail.ru

**Гаджигороева Аида Гусейхановна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0489-0576>;  
e-mail: aida2010@mail.ru

**Галимова Елена Станиславовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3788-2284>;  
eLibrary SPIN: 4195-9876; e-mail: lenagalimova@mail.ru

**Данилычева Инна Владимировна**, к.м.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;  
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdaniilycheva@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher;  
address: 24 Kashirskoyw shosse, Moscow, 115522, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;  
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru

**Larisa S. Kruglova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;  
eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

**Andrey N. Lvov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>;  
eLibrary SPIN: 1053-3290; e-mail: alvov@mail.ru

**Elena R. Araviyskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>;  
eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru

**Andrey L. Bakulev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>;  
eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al\_ba05@mail.ru

**Aida G. Gadzhigorieva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0489-0576>;  
e-mail: aida2010@mail.ru

**Elena S. Galimova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3788-2284>;  
eLibrary SPIN: 4195-9876; e-mail: lenagalimova@mail.ru

**Inna V. Danilycheva**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;  
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdaniilycheva@mail.ru

**Зиганшин Олег Раисович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>;  
eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: [ziganshin\\_oleg@mail.ru](mailto:ziganshin_oleg@mail.ru)

**Ильина Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;  
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: [instimmun@yandex.ru](mailto:instimmun@yandex.ru)

**Кохан Муза Михайловна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>;  
eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: [mkokhan@yandex.ru](mailto:mkokhan@yandex.ru)

**Матушевская Елена Владиславовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>;  
eLibrary SPIN: 7430-2112; e-mail: [matushevskaya@mail.ru](mailto:matushevskaya@mail.ru)

**Мигачёва Наталья Бегиевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>;  
eLibrary SPIN: 1313-9021; e-mail: [nbmigacheva@gmail.com](mailto:nbmigacheva@gmail.com)

**Мурашкин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;  
eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: [m\\_nn2001@mail.ru](mailto:m_nn2001@mail.ru)

**Немчанинова Ольга Борисовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-6980>;  
eLibrary SPIN: 5658-9359; e-mail: [obnemchaninova@mail.ru](mailto:obnemchaninova@mail.ru)

**Ненасева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;  
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**Олисова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;  
eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: [olisovaolga@mail.ru](mailto:olisovaolga@mail.ru)

**Павлинова Елена Борисовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6444-1871>;  
eLibrary SPIN: 3129-9420; e-mail: [123elena@mail.ru](mailto:123elena@mail.ru)

**Питуло Ольга Александровна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;  
eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: [55550256@mail.ru](mailto:55550256@mail.ru)

**Репецкая Марина Николаевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-4296>;  
eLibrary SPIN: 4293-6683; e-mail: [proffrep@yandex.ru](mailto:proffrep@yandex.ru)

**Самцов Алексей Викторович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>;  
eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: [avsamtsov@mail.ru](mailto:avsamtsov@mail.ru)

**Сидоренко Ольга Анатольевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>;  
eLibrary SPIN: 2209-0521; e-mail: [ola\\_ps@mail.ru](mailto:ola_ps@mail.ru)

**Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;  
eLibrary SPIN: 3785-7859; e-mail: [snarskaya-dok@mail.ru](mailto:snarskaya-dok@mail.ru)

**Соколовский Евгений Владиславович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>;  
eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: [s40@mail.ru](mailto:s40@mail.ru)

**Тамразова Ольга Борисовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;  
eLibrary SPIN: 5476-8497; e-mail: [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)

**Татаурщикова Наталья Станиславовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3486-8188>;  
eLibrary SPIN: 4992-3581; e-mail: [natalytataur@yandex.ru](mailto:natalytataur@yandex.ru)

**Oleg R. Ziganshin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>;  
eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: [ziganshin\\_oleg@mail.ru](mailto:ziganshin_oleg@mail.ru)

**Natalia I. Ilina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;  
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: [instimmun@yandex.ru](mailto:instimmun@yandex.ru)

**Muza M. Kokhan**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>;  
eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: [mkokhan@yandex.ru](mailto:mkokhan@yandex.ru)

**Elena V. Matushevskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>;  
eLibrary SPIN: 7430-2112; e-mail: [matushevskaya@mail.ru](mailto:matushevskaya@mail.ru)

**Natalia B. Migacheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>;  
eLibrary SPIN: 1313-9021; e-mail: [nbmigacheva@gmail.com](mailto:nbmigacheva@gmail.com)

**Nikolay N. Murashkin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;  
eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: [m\\_nn2001@mail.ru](mailto:m_nn2001@mail.ru)

**Olga B. Nemchaninova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-6980>;  
eLibrary SPIN: 5658-9359; e-mail: [obnemchaninova@mail.ru](mailto:obnemchaninova@mail.ru)

**Natalia M. Nenasheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;  
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**Olga Yu. Olisova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;  
eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: [olisovaolga@mail.ru](mailto:olisovaolga@mail.ru)

**Elena B. Pavlinova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6444-1871>;  
eLibrary SPIN: 3129-9420; e-mail: [123elena@mail.ru](mailto:123elena@mail.ru)

**Olga A. Pritulo**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;  
eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: [55550256@mail.ru](mailto:55550256@mail.ru)

**Marina N. Repetskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-4296>;  
eLibrary SPIN: 4293-6683; e-mail: [proffrep@yandex.ru](mailto:proffrep@yandex.ru)

**Alexey V. Samtsov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>;  
eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: [avsamtsov@mail.ru](mailto:avsamtsov@mail.ru)

**Olga A. Sidorenko**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>;  
eLibrary SPIN: 2209-0521; e-mail: [ola\\_ps@mail.ru](mailto:ola_ps@mail.ru)

**Elena S. Snarskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;  
eLibrary SPIN: 3785-7859; e-mail: [snarskaya-dok@mail.ru](mailto:snarskaya-dok@mail.ru)

**Evgeny V. Sokolovskiy**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>;  
eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: [s40@mail.ru](mailto:s40@mail.ru)

**Olga B. Tamrazova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;  
eLibrary SPIN: 5476-8497; e-mail: [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)

**Natalia S. Tataurshchikova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3486-8188>;  
eLibrary SPIN: 4992-3581; e-mail: [natalytataur@yandex.ru](mailto:natalytataur@yandex.ru)

**Феденко Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;  
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

**Федотова Наталья Викторовна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0631-7212>;  
eLibrary SPIN: 2002-2618; e-mail: nfedotova23@mail.ru

**Шартанова Наталья Валерьевна**, д.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1197-9002>;  
eLibrary SPIN: 6483-8901; e-mail: nshartanova@yandex.ru

**Юсупова Луиза Афгатовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-2158>;  
eLibrary SPIN: 5743-6872; e-mail: yuluizadoc@hotmail.com

**Elena S. Fedenko**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;  
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

**Natalia V. Fedotova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0631-7212>;  
eLibrary SPIN: 2002-2618; e-mail: nfedotova23@mail.ru

**Natalia V. Shartanova**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1197-9002>;  
eLibrary SPIN: 6483-8901; e-mail: nshartanova@yandex.ru

**Luiza A. Yusupova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-2158>;  
eLibrary SPIN: 5743-6872; e-mail: yuluizadoc@hotmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author