

Обоснование выбора антигистаминного препарата в терапии хронической крапивницы с позиции «эффективность — безопасность»

О.В. Скороходкина, А.Р. Ключарова

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Цель исследования. Сравнительный анализ эффективности антигистаминных препаратов в терапии хронической крапивницы (ХК) с учетом их влияния на когнитивные функции пациентов.

Материал и методы. Обследованы 178 больных ХК, которые были разделены на шесть групп соответственно принимаемым антигистаминным препаратам II поколения: цетиризин ($n = 38$), левоцетиризин ($n = 27$), фексофенадин ($n = 26$), эбастин ($n = 33$), лоратадин ($n = 26$), дезлоратадин ($n = 28$). В индивидуальном дневнике пациента регистрировали в динамике изменения клинических симптомов заболевания (число уртикарных элементов, выраженность кожного зуда, наличие или отсутствие уртикарного дермографизма, признаков ангиоотека, а также приступов удушья и снижения артериального давления). Показатели состояния когнитивной сферы пациентов исходно и на фоне приема препаратов исследовали с помощью методики счета по Крепелину в модификации Шульте, методики оценки активности вербального и образного мышления по И.М. Луцхиной, методики запоминания 10 слов. Контрольную группу составили лица ($n = 31$), не страдающие ХК.

Результаты исследования. Эбастин и фексофенадин являются наиболее эффективными антигистаминными препаратами в терапии хронической крапивницы. При этом они не оказывают негативного влияния на когнитивные функции пациентов и, соответственно, могут быть рекомендованы для продолжительной терапии ХК. Цетиризин, несмотря на выраженный положительный терапевтический эффект, снижает внимание и ухудшает мышление у больных ХК. В связи с этим назначение данного препарата на длительный срок пациентам, профессиональная деятельность которых требует повышенной концентрации внимания, должно осуществляться с осторожностью. Применение лоратадина оказывает положительное влияние на внимание и мышление больных. Однако, учитывая его более низкую эффективность, назначение данного препарата может быть предпочтительным в качестве базисной терапии ХК легкого течения.

Ключевые слова: хроническая крапивница, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин, эбастин, лоратадин, дезлоратадин, когнитивные функции.

Контактная информация: olesya-27@gambler.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (2): 64—71.

Rationale for selecting antihistamine drugs for the therapy of chronic urticaria in terms of efficacy and safety

O.V. Skorokhodkina, S.V. Klyucharyova

Kazan State Medical University
Butlerov street, 49, Republic of Tatarstan, Kazan, 420064, Russia

Goal of the study. To compare the efficacy of antihistamine drugs for the therapy of chronic urticaria taking into consideration their effect on the patients' cognitive functions.

Materials and methods. The study involved 178 patients with chronic urticaria who were divided into six groups taking second generation antihistamine drugs: Cetirizine ($n = 38$), Levocetirizine ($n = 27$), Fexofenadine ($n=26$), Ebastine ($n = 33$), Loratadine ($n = 26$) and Desloratadine ($n = 28$). The patients recorded dynamic changes in clinical symptoms of the disease (number of urticarial components, skin itching intensity, availability or absence of urticarial dermographism, angioedema signs and signs of the shortness of breath and reduced blood pressure) in their individual diaries. Baseline signs of the patients' cognitive condition and those recorded during the treatment were studied using the Kraepelin's arithmetic test (modified by Schulte), I.M. Lushchikhina's verbal and visual thinking assessment method and method for memorizing ten words. The control group comprised 31 subjects without chronic urticaria.

Results of the study. Ebastine and Fexofenadine are the most efficient antihistamine drugs for the treatment of chronic urticaria. At the same time, they do not have any negative effect on the patients' cognitive functions so they can be recommended for long-term treatment of chronic urticaria. In spite of its evident positive therapeutic effect, Cetirizine reduces mental alertness and deteriorates thinking in patients with chronic urticaria. Because of this, the drug must be prescribed with care for long-term administration to those patients whose professional activities demand increased attention concentration. Loratadine has a positive effect on the patients' attention and thinking. However, taking into consideration its low efficacy, the drug can be prescribed as the basis therapy for the treatment of light forms of chronic urticaria.

Key words: chronic urticaria, cetirizine, levocetirizine, fexofenadine, ebastine, loratadine, desloratadine, cognitive functions.

■ Современные эпидемиологические исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о неуклонном росте аллергических заболеваний за последние 30—40 лет [1]. В настоящее время, по данным ВОЗ, около 5% взрослого и до 15% детского населения страдают аллергическими заболеваниями, а распространенность указанной патологии в различных регионах Российской Федерации в общей популяции колеблется от 5 до 20,5% [2]. Среди аллергических заболеваний крапивница занимает третье место по распространенности. Так, острая крапивница наблюдается у 25%, а хроническая — у 5% населения [3]. Высокая распространенность крапивницы, которая наблюдается у пациентов в наиболее трудоспособном возрасте, значительное разнообразие форм заболевания, частая неэффективность диагностических и лечебных мероприятий обуславливают актуальность проблемы. Основные клинические проявления крапивницы: кожный зуд, наличие уртикарных элементов — вызывают нарушение сна, чувство постоянной тревоги, снижают трудоспособность, что существенно ухудшает качество жизни больных и способно оказывать негативное влияние на когнитивные функции пациентов [2, 4].

Согласно существующим медицинским стандартам, антигистаминные препараты (АГП) II поколения являются препаратами первой линии терапии хронической крапивницы (ХК), которые с целью достижения стойкого положительного эффекта необходимо принимать длительно [3]. Несмотря на очевидные преимущества блокаторов гистаминовых рецепторов II поколения, такие как высокое сродство к H_1 -гистаминовым рецепторам, неконкурентность связывания с ними, быстрое начало действия, достаточная продолжительность антигистаминного эффекта, отсутствие блокады других типов рецепторов и эффекта тахифилаксии, тем не менее отдельные препараты способны давать седативный эффект и, как следствие, влиять на когнитивные функции больного [5].

Цель исследования: сравнительный анализ эффективности АГП в терапии ХК с учетом их влияния на когнитивные функции пациентов.

Материал и методы

Обследованы 178 пациентов: 57 (32%) мужчин и 121 (68%) женщина в возрасте от 16 до 64 лет ($33,8 \pm 13,8$ года), страдающих ХК. Диагноз устанавливался на основании результатов общеклинических методов обследования, соответствующих стандартам диагностики заболевания (2007), а также специфического аллергологического исследования, которое включало в себя анализ данных аллергологического анамнеза, проведение кожных проб с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми аллергенами, определение уровня общего IgE. Кроме того, при подозрении на наличие физической формы крапивницы проводилась

холодовая аппликационная проба, определение уртикарного дермографизма, пробы с дозированной физической нагрузкой, а при подозрении на аутоиммунную форму ХК — внутрикожный тест с аутосывороткой [3]. После установления диагноза ХК пациенту назначали один из АГП II поколения. Исходя из варианта выбранной базисной терапии заболевания, все обследуемые пациенты были разделены на 6 групп: в 1-й группе ($n = 38$) больные получали цетиризин в дозе 10 мг в сутки, во 2-й ($n = 27$) — левоцетиризин в дозе 5 мг в сутки, в 3-й ($n = 26$) — фексофенадин в дозе 180 мг в сутки, в 4-й ($n = 23$) — эбастин в терапевтической дозе по 20 мг в сутки, в 5-й ($n = 26$) — лоратадин в дозе 10 мг в сутки, в 6-й ($n = 28$) — дезлоратадин в дозе 5 мг в сутки. Следует отметить, что пациентов рандомизировали на группы методом случайной выборки. Длительность назначенной медикаментозной терапии составляла 1 мес.

С целью объективизации степени тяжести ХК, а также оценки эффективности терапии нами был разработан индивидуальный дневник пациента, в котором фиксировали изменения клинических симптомов заболевания. Число уртикарных элементов оценивали по трехбалльной шкале: 0 баллов — отсутствие высыпаний на коже, 1 балл — наличие от 1 до 20 уртикарий, 2 балла — от 20 до 50 элементов, 3 балла — 50 волдырей и более. Степень выраженности кожного зуда также оценивалась по трехбалльной шкале: отсутствие жалоб на кожный зуд — 0 баллов, слабовыраженный зуд — 1 балл, зуд средней интенсивности — 2 балла, выраженный зуд — 3 балла. Кроме того, больные ежедневно отмечали в дневнике наличие или отсутствие уртикарного дермографизма, признаков ангиоотека, а также приступов удушья и снижения артериального давления, т. е. признаков анафилаксии.

Одновременно с оценкой динамики основных клинических проявлений ХК проводилось детальное исследование показателей состояния когнитивной сферы пациентов исходно и на фоне приема АГП II поколения, которое осуществлялось с помощью комплекса валидизированных психологических тестов.

Так, для оценки внимания, а также изучения работоспособности, упражняемости и утомляемости пациентов использовали методику счета по Крепелину в модификации Шульце. Цель указанного метода состояла в изучении способности пациентов максимально быстро и точно производить сложение в уме однозначных чисел за 8 тридцатисекундных отрезков. После окончания выполнения задания подсчитывалось количество произведенных арифметических операций и допущенных ошибок за каждый отрезок времени [6].

Методика И.М. Луцхиной, выбранная для оценки активности вербального и образного мышления, была представлена четырьмя мини-заданиями, выполняемыми за определенный период. В тесте на оценку

беглости вербального мышления больной должен был записывать женские имена, начинающиеся на заданную букву, в дальнейшем задание усложнялось, и для оценки гибкости вербального мышления испытуемому необходимо было составить предложения, состоящие из четырех слов, начинающихся на заданные буквы. В тесте на оценку беглости образного мышления пациенту предлагали нарисовать простые рисунки из кружочков на заданную тему, а в тесте на гибкость образного мышления — включить распечатанные фрагменты в законченные рисунки. Все задания, оценивающие мышление, выполнялись в течение 1 мин. Нормальными показателями активности мышления являлись показатели вербальной беглости, равные 5 именам, образной беглости — 5 рисункам, вербальной гибкости — 3 предложениям, образной гибкости — 5 рисункам [7].

Для оценки кратковременной памяти использовалась методика запоминания 10 слов для изучения способности пациента к непосредственному краткосрочному произвольному запоминанию. Пациенту зачитывали 10 слов, подобранных так, чтобы между ними было трудно установить какие-либо смысловые отношения. Непосредственно после зачитывания, а также через час после него испытуемому предлагалось воспроизвести эти слова в любом порядке. В случаях когда пациент воспроизводил в 4—5 попытках менее 7 слов, задание считалось не выполненным, а непосредственное запоминание нарушенным [8].

Для исключения других факторов, способных оказывать влияние на когнитивную сферу человека, таких как возраст, образование, образ жизни, нами заведомо не включались в исследование пациенты моложе 17 лет и старше 60 лет, не владеющие русским языком, не имеющие полного среднего образования, и те, у которых возникали трудности в усвоении условий тестовых заданий. Кроме того, в исследовании не принимали участие пациенты с ХК, имеющие сопутствующую патологию, которая сама по себе способна оказывать негативное влияние на когнитивную сферу пациентов: атеросклероз сосудов головного мозга, состояние после острой недостаточности мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмы, другие хронические заболевания в стадии декомпенсации, а также больные, состоящие на учете у психиатра, наблюдающиеся у психотерапевта или психолога.

Группа контроля ($n = 31$) была представлена лицами аналогичного возраста, образования и социального статуса, не страдающими ХК, а также не имеющими других хронических заболеваний в суб- и декомпенсированной стадии.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2007, SPSS и Biostat. В связи с неравномерным распределением признаков анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики: внутри групп

с помощью критерия Вилкоксона, а между группами, получающими лечение, и группой контроля — с помощью критерия Манна — Уитни. Корреляционный анализ проводился ранговым методом Спирмена.

Результаты исследования

Анализ полученных результатов показал, что у подавляющего большинства обследуемых пациентов (71,7%) была выявлена хроническая идиопатическая крапивница (ХИК), в то время как крапивница, индуцируемая физическими факторами, наблюдалась у 22,5% пациентов, а аллергическая и холинергическая формы диагностированы только у 2 и 3,8% больных соответственно.

В последующем проведенный тест с аутологичной сывороткой у 115 больных ХИК позволил выявить у 23,4% пациентов этой группы аутоиммунную форму крапивницы. При этом следует отметить, что во всех исследуемых группах распределение больных по форме крапивницы было сопоставимым.

Динамическое наблюдение больных с ХК на фоне базисной терапии АГП II поколения показало, что в целом назначенное лечение было эффективно во всех исследуемых группах. Однако наиболее значимые результаты были зафиксированы у пациентов, получающих эбастин, цетиризин и фексофенадин. Так, у больных, принимающих эбастин и цетиризин, исходно медиана балла количества уртикарных элементов составила 2, а в группе получающих фексофенадин — 1,5 (рис. 1). Уже к концу 3-го дня лечения у больных, принимающих цетиризин, этот показатель снизился до 0,7 ($p < 0,0001$), а у пациентов, получающих эбастин и фексофенадин, — до 0,5 ($p < 0,0001$). В целом аналогичные изменения наблюдались и при оценке изменения выраженности кожного зуда (рис. 2). Полученные результаты показали, что исходные значения медианы интенсивности кожного зуда в группах пациентов, получающих эбастин и цетиризин, на 3-и сутки приема базисной терапии с 1,7 и 2 баллов соответственно снизились до нулевого значения.

Следует отметить, что в группах больных, получающих левоцетиризин, лоратадин и дезлоратадин, исходные показатели количества уртикарных элементов были сопоставимы и в целом соответствовали значениям пациентов 1, 3 и 4-й групп. Так, в группе пациентов, принимающих левоцетиризин, медиана количества уртикарных элементов до начала медикаментозной терапии составила 2, в группе, принимающей лоратадин, — 1,6, а в группе, получающей дезлоратадин, — 1,5 балла. Однако к концу 3-го дня приема АГП II обсуждаемый показатель в этих группах уменьшился только до 1 балла. При исследовании же изменения выраженности кожного зуда медиана во 2, 4, 5 и 6-й группах на 3-и сутки базисной терапии уменьшилась только в 2 раза, а нулевого значения достигла только к концу первой недели терапии.

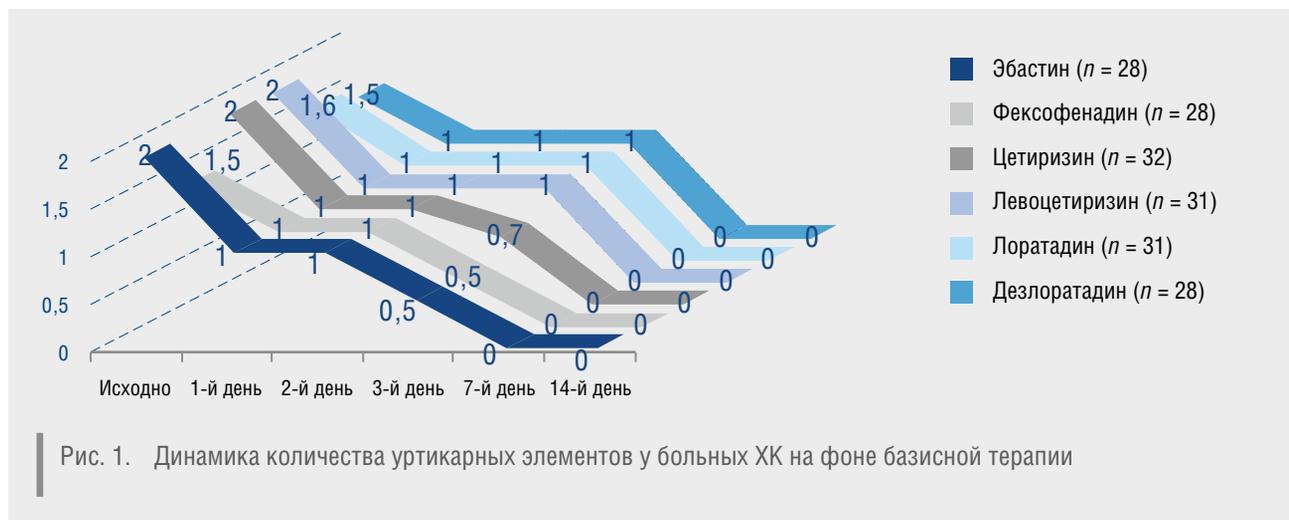


Рис. 1. Динамика количества уртикарных элементов у больных ХК на фоне базисной терапии

Корреляционный анализ позволил выявить между динамикой количества уртикарных элементов и динамикой интенсивности кожного зуда на фоне базисной терапии во всех исследуемых группах сильную корреляционную связь. Так, у пациентов, получающих эбастин, коэффициент корреляции составил 0,825, у больных, принимающих фексофенадин, дезлоратадин и цетиризин, $r = 0,975$, а у пациентов, получающих левоцетиризин и лоратадин, приблизился к единице.

Наряду с фиксацией динамики основных клинических симптомов заболевания на фоне базисной терапии ХК нами изучалось влияние АГП II поколения на когнитивные функции пациентов. На первом этапе исследования оценивали познавательные процессы у больных ХК до начала базисной терапии. По результатам психологических исследований у пациентов, страдающих ХК, исходно наблюдалось снижение

концентрации внимания (рис. 3), ухудшение гибкости вербального и образного мышления (см. таблицу), а также незначительное снижение кратковременной памяти (рис. 4).

Так, у 14,3% больных ХК истощение внимания было зафиксировано на 3-й минуте выполнения задания (количество простых арифметических операций уменьшилось по сравнению с первыми 30 с. на 15—20%), а 5% пациентов полностью не справились с тестом. При исследовании активности мышления пациенты с легкостью выполняли задания, оценивающие беглость вербального и образного мышления. Однако после усложнения теста при оценке гибкости мышления большинство больных (76,3%) с заданием не справились. Так, в проведенных тестах на оценку беглости вербального мышления пациенты фиксировали в среднем 8 слов, что, согласно ключу теста, соответствовало нормаль-

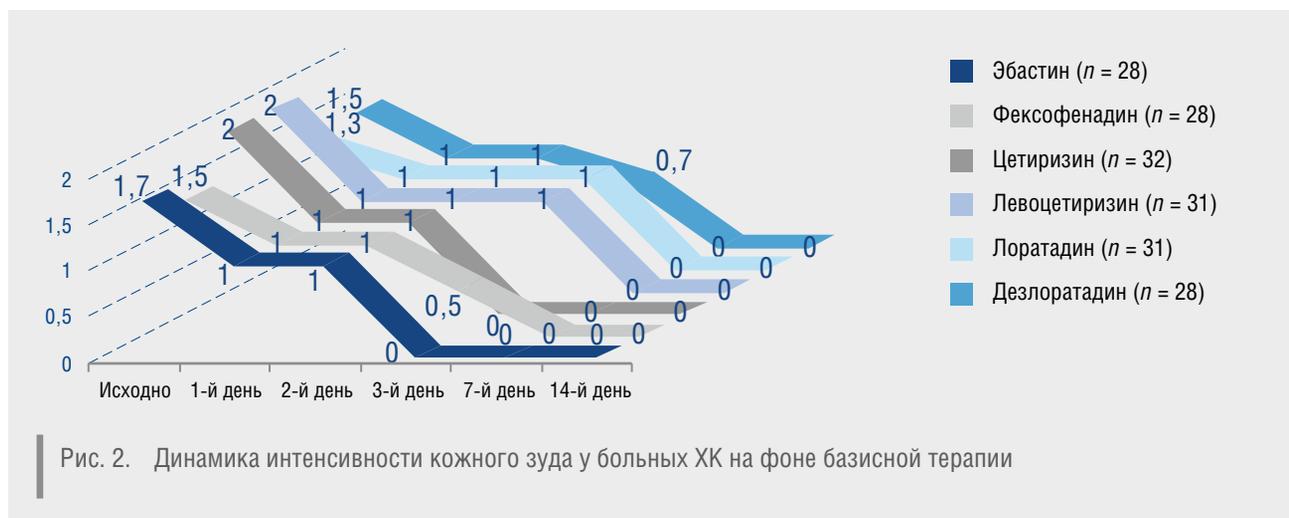


Рис. 2. Динамика интенсивности кожного зуда у больных ХК на фоне базисной терапии

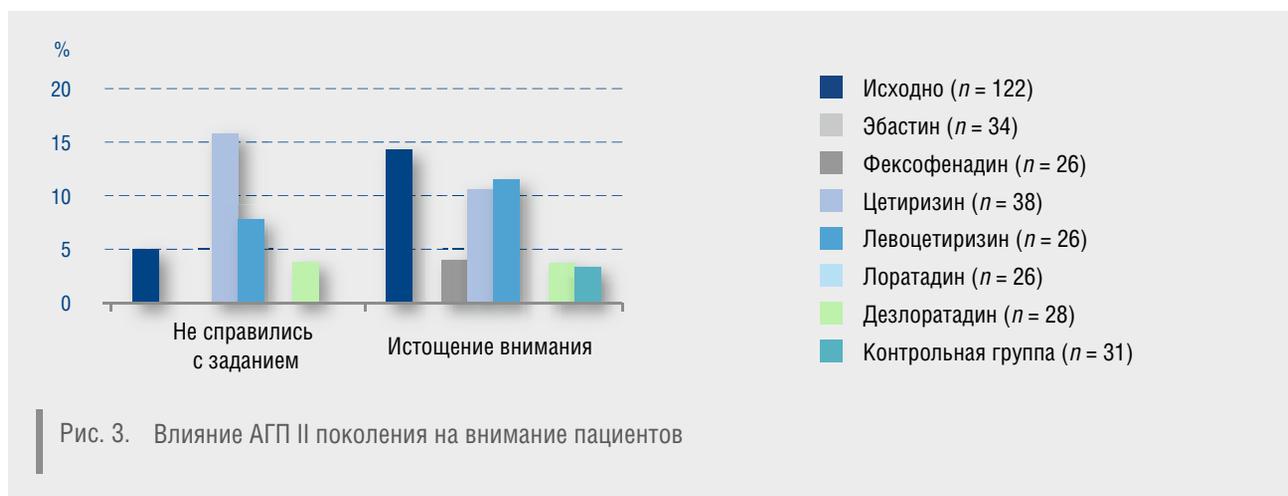


Рис. 3. Влияние АГП II поколения на внимание пациентов

ным значениям. В то же время в тестах, оценивающих гибкость вербального мышления, больные воспроизводили только два предложения при норме не менее трех (см. таблицу). Аналогичные изменения наблюдались и при оценке образного мышления: в тесте на беглость мышления пациенты воспроизводили более 6 рисунков при норме 5, при усложнении задания и исследовании гибкости мышления больные дорисовывали не более 4 фрагментов, т. е. данный показатель также был ниже нормального значения.

При оценке кратковременной памяти исходно все пациенты с легкостью вспоминали 7 слов и более, однако через час при повторении задания 10,9% больных с тестом не справились (см. рис. 4).

Приведенные данные показывают, что само заболевание оказывает негативное влияние на внимание, активность мышления и кратковременную память. Следовательно, логично предположить возможное положительное влияние эффективной базисной терапии ХК и на когнитивные функции пациентов.

Таблица

Сравнение результатов теста оценки активности вербального и образного мышления по методике И.М. Луцхиной, *Me (IQR)*

Группа	Беглость вербального мышления (среднее количество слов)	Гибкость вербального мышления (среднее количество предложений)	Беглость образного мышления (среднее количество рисунков)	Гибкость образного мышления (среднее количество рисунков)
Исходно (n = 122)	8 (7,4—8,3) <i>p</i> = 0,001	2 (1,4—1,8) <i>p</i> < 0,001	6,5 (6—6,9) <i>p</i> = 0,148	4 (3,5—4,2) <i>p</i> < 0,001
1-я (эбастин) n = 33	9 (7,9—10) <i>p</i> = 0,386	2 (1,5—2,4) <i>p</i> = 0,05	6,5 (5,7—7,2) <i>p</i> = 0,847	5 (3,7—5,3) <i>p</i> = 0,052
2-я (фексофенадин) n = 26	9 (8,3—10,7) <i>p</i> = 0,541	2 (2,1—2,8) <i>p</i> = 0,17	7 (6,3—7,9) <i>p</i> = 0,18	5 (4,0—6,0) <i>p</i> = 0,083
3-я (цетиризин) n = 38	7,5 (6,9—8,6) <i>p</i> = 0,011	1 (0,9—1,7) <i>p</i> < 0,001	6 (5,2—6,5) <i>p</i> = 0,163	4 (3,5—4,4) <i>p</i> < 0,001
4-я (левоцетиризин) n = 27	8 (7,1—9,5) <i>p</i> = 0,013	1 (0,8—2,4) <i>p</i> < 0,001	5 (5,1—6,9) <i>p</i> = 0,12	4 (3,9—5,1) <i>p</i> < 0,001
5-я (лоратадин) n = 26	9 (7,6—9,6) <i>p</i> = 0,142	2 (1,5—2,7) <i>p</i> = 0,102	6 (5,2—6,6) <i>p</i> = 0,152	5 (3,7—5,1) <i>p</i> = 0,001
6-я (дезлоратадин) n = 28	8 (6,3—8,5) <i>p</i> = 0,004	2 (1,6—2,5) <i>p</i> = 0,088	5 (4,8—6,4) <i>p</i> = 0,096	5 (4,8—6,1) <i>p</i> = 0,473
Контрольная n = 31	10 (8,6—10,5)	3 (2,7—3,2)	6 (5,5—7,2)	5 (5,3—6,6)

Примечание. *Me* — медиана, *IQR* — доверительный интервал. Достоверность различий оценивалась по отношению к контрольной группе методом Манна — Уитни.

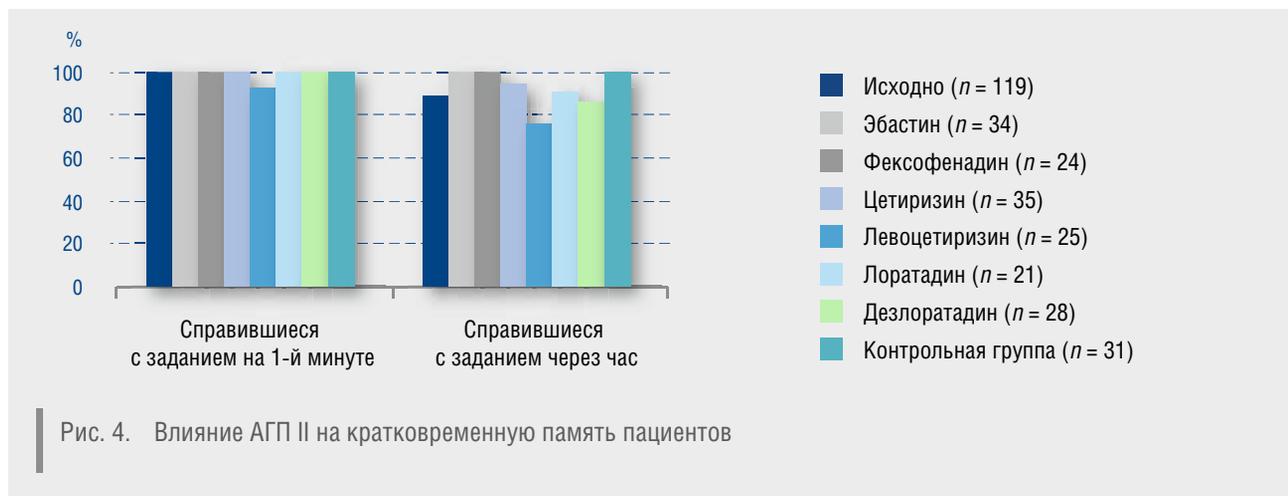


Рис. 4. Влияние АГП II на кратковременную память пациентов

В то же время анализ данных исследования познавательных процессов показал неоднозначное изменение когнитивных функций у больных ХК на фоне приема различных АГП II поколения. Так, у пациентов, получающих цетиризин, несмотря на положительную динамику течения основного заболевания (см. рис. 1 и 2), наблюдалось явное ухудшение внимания и активности мышления: при проведении в данной группе теста на оценку внимания 15,8% с заданием не справились, а у 10,5% больных выявлено истощение внимания (см. рис. 3). Кроме того, в данной группе пациентов результаты тестов, оценивающих активность мышления, были одни из самых низких. Больные с легкостью справились с заданием на оценку беглости мышления, но в более сложных заданиях, оценивающих гибкость вербального и образного мышления, полученные результаты были достоверно ниже, чем в контрольной группе и у пациентов с ХК вне приема медикаментозных средств (см. таблицу). Тем не менее динамика нарушения кратковременной памяти у пациентов, принимающих цетиризин, была выявлена только у 5,8%.

В то же время у пациентов, получающих эбастин, на фоне значимого терапевтического эффекта по результатам проведенных психологических тестов наблюдалось улучшение показателей и когнитивных функций. Следует отметить, что пациенты данной группы справились с заданием на оценку внимания в полном объеме (см. рис. 3), а результаты оценки активности мышления были сопоставимы с группой контроля (см. таблицу). Кроме того, при проведении теста на оценку кратковременной памяти на фоне приема эбастина нарушений выявлено не было ни у одного больного (см. рис. 4). Аналогичные изменения познавательных процессов наблюдались и у пациентов, получающих фексофенадин и лоратадин: у больных не наблюдалось истощения внимания, а результаты тестов на оценку активности мышления приближались

к нормальным значениям. Так, в тесте на оценку гибкости вербального мышления больные в данных группах записывали от 2 до 3 предложений, а в задании, оценивающем гибкость вербального мышления, рисовали более 5 рисунков, что соответствовало показателям группы контроля.

У пациентов, принимающих дезлоратадин и левоцетиризин, как указывалось ранее, в отличие от пациентов других исследуемых групп терапевтический эффект был менее выражен. Кроме того, при оценке когнитивной сферы у 11,5% пациентов в группе, принимающей левоцетиризин, наблюдалось истощение внимания, а 7,7% больных выполнить задание не удалось. В то же время анализ результатов теста, оценивающего активность мышления, показал, что больные, получающие дезлоратадин и левоцетиризин, как и все остальные участники исследования, с легкостью справлялись с заданиями на беглость мышления, полученные результаты соответствовали нормальным значениям, но были меньше, чем в остальных исследуемых группах и группе контроля. При усложнении задания и оценке гибкости мышления пациенты, получающие левоцетиризин и дезлоратадин, не справлялись с тестом, а значения полученных результатов были меньше, чем у больных ХК вне приема АГП (см. таблицу). Помимо этого, у 24% больных, получающих левоцетиризин, и у 14,5% пациентов, принимающих дезлоратадин, выявлено ухудшение кратковременной памяти (см. рис. 4).

Выводы

1. Эбастин и фексофенадин являются наиболее эффективными АГП в терапии ХК. При этом они не оказывают негативного влияния на когнитивные функции пациентов и, соответственно, могут быть рекомендованы для продолжительной терапии ХК.

2. Цетиризин, несмотря на выраженный положительный терапевтический эффект, снижает

внимание и ухудшает мышление у больных ХК. В связи с этим назначение данного препарата на длительный срок пациентам, профессиональная деятельность которых требует повышенной концентрации внимания, должно осуществляться с осторожностью.

3. Применение лоратадина оказывает положительное влияние на внимание и мышление больных. Однако, учитывая его более низкую эффективность, назначение данного препарата может быть предпочтительным в качестве базисной терапии ХК легкого течения. ■■

Литература

1. Khaitov R.M., Il'ina N.I. Klinicheskie rekomendatsii. Allergologiya. Moskva: GEOTAR-Media 2008; 104—115. [Хайтов Р.М., Ильина Н.И. Клинические рекомендации. Аллергология. М: ГЭОТАР-Медиа 2008; 104—115.]
2. Klinicheskaya allergologiya i immunologiya: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachev. Pod red. L.A. Goryachkiy i K.P. Kashkina. M: Miklosh 2009; 222—272. [Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. М: Миклош 2009; 222—272.]
3. Rossiyskiy natsional'nyy soglasitel'nyy dokument «Krapivnitsa i angiootek», rekomendatsii dlya prakticheskikh vrachev. M, 2007; 126. [Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек», рекомендации для практических врачей. М, 2007; 126.]
4. Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M. et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. Brit J Dermatol 2006; 154: 294—298.
5. Tataurschikova N.S. Modern aspects of use of antihistamines in therapeutic practice. Pharmateca 2011; 11: 46—50. [Татаурщикова Н.С. Современные аспекты применения антигистаминных препаратов в практике врача-терапевта. Фарматека 2011; 11: 46—50.]
6. Mikhaylov B.V., Serdyuk A.I., Fedoseev V.A. Psikhoterapiya v obshchesomaticheskoy meditsine: Klinicheskoe rukovodstvo. Pod obshch. red. B.V. Mikhaylova. Khar'kov: Prapor, 2002; 128. [Михайлов Б.В., Сердюк А.И., Федосеев В.А. Психотерапия в общесоматической медицине: Клиническое руководство. Под общ. ред. Б.В. Михайлова. Харьков: Прапор 2002; 128.]
7. Balin V.D., Gayda V.K., Gerbichevskiy V.K. i dr. Praktikum po obshchey, eksperimental'noy i prikladnoy psikhologii. Pod obsh red A.A. Krylova, S.A. Malicheva SPb.: Piter 2003; 506. [Балин В.Д., Гайда В.К., Гербичевский В.К. и др. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии. Под общ ред А.А. Крылова, С.А. Маличева. СПб: Питер 2003; 506.]
8. Stolyarenko L.D. Osnovy psikhologii: praktikum. Rostov-na-Donu: Feniks 2006; 704. [Столяренко Л.Д. Основы психологии: практикум. Ростов-Дону: Феникс 2006; 704.]

об авторах: ►

О.В. Скороходкина — д.м.н., проф. кафедры клинической иммунологии с аллергологией ГБОУ ВПО Казанский ГМУ
А.Р. Ключарова — ассистент кафедры клинической иммунологии с аллергологией ГБОУ ВПО Казанский ГМУ