

# Роль блокаторов гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

С.В. СТАРОСТИНА<sup>1</sup>, К.Б. ВОЛКОВА<sup>1</sup>, Н.В. СЕРГЕЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Клиника болезней уха, горла и носа: 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

## Информация об авторах:

**Старостина Светлана Викторовна** – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: starostina\_sv@inbox.ru

**Волкова Карина Борисовна** – ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: karina-volkova@bk.ru

**Сергеева Наталия Владимировна** – врачоториноларинголог Клиники болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: nasha@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается актуальная проблема современной медицины – лечение больных с аллергическим ринитом. Приводится распространенность аллергического ринита, обсуждаются вопросы классификации, этиологии и патогенеза заболевания. Рассмотрены оба поколения антигистаминных препаратов в лечении пациентов с аллергическим ринитом. На основании данных ряда исследований продемонстрированы преимущества использования антигистаминных препаратов второго поколения, в частности левоцетиризина.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, антигистаминные препараты, левоцетиризин

**Для цитирования:** Старостина С.В., Волкова К.Б., Сергеева Н.В. Роль блокаторов гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов в комплексном лечении пациентов с аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2018; 21: 56-60. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-56-60>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The role of histamine H<sub>1</sub> receptors IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Svetlana V. STAROSTINA<sup>1</sup>, Karina B. VOLKOVA<sup>1</sup>, Natalia V. SERGEEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 6, Bldg. 1, B.Pirogovskaya Str., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), the Ear, Nose & Throat Clinic: 6, Bldg. 1, B.Pirogovskaya Str., Moscow, 119991, Russia

## Author credentials:

**Starostina Svetlana Viktorovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Ear, Nose & Throat Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: starostina\_sv@inbox.ru

**Volkova Karina Borisovna** – Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Ear, Nose & Throat Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: karina-volkova@bk.ru

**Sergeeva Natalia Vladimirovna**, – an otorhinolaryngologist, Assistant Professor of the Ear, Nose & Throat Clinic, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel. +7 (499) 248-77-77; e-mail: nasha@mail.ru

## ABSTRACT

In the article the actual problem of modern medicine – treatment of patients with allergic rhinitis (AR). Given the prevalence of AR are discussed classification issues, the etiology and pathogenesis of the disease. We consider the two-generation antihistamines in the treatment of patients with AR. Based on the data of several studies demonstrated benefits of antihistamines II generation, particularly levocetirizine.

**Keywords:** allergic rhinitis, antihistamines, levocetirizine

**For citing:** Starostina S.V., Volkova K.B., Sergeeva N.V. The role of histamine H 1 receptors in the complex treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 56-60. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-56-60>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**А**ллергический ринит (АР) – заболевание, которое развивается в результате попадания аллергенов на слизистую оболочку носа, формирования IgE-зависимого воспаления и проявляющееся четырьмя основными симптомами: выделениями из носа, затруднением носового дыхания, чиханием и зудом в полости носа [1].

Последние 10–15 лет аллергические заболевания стали занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости во многих странах мира [2]. АР относится к числу наиболее распространенных заболеваний и имеет постоянную тенденцию к росту в экономически развитых странах: за последние 10 лет более чем в 1,5–2 раза [3].

В европейских странах и США примерно у 20% населения встречается АР [4]. По данным официальной статистики, распространенность АР, основанная на показателях обращаемости пациентов, в десятки раз ниже действительных значений и не отражает в полной мере масштабы данного заболевания [5]. Распространенность АР составляет в мире 10–25%, в Европе – 20–30%, в Новой Зеландии и Австралии – около 40%, в Южной Африке – 17%. В России также выявили большие различия в распространенности АР: 11,9% – в Москве, 25,5% – в Иркутске, 12–24% – в других регионах России. В то же время, по данным Министерства здравоохранения РФ, заболеваемость населения АР в России в 2005 г. составляла 218,9, в Москве – 91,5, в Новосибирской области – 148,1, в Иркутской области – 484,2 случая на 100 000 населения. Таким образом, данные эпидемиологических исследований превышают статистические в десятки раз, что подтверждает актуальность проблемы АР [6].

Как известно, АР тесно связан с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит. У 45–60% пациентов с АР развивается в дальнейшем бронхиальная астма, а у 50–70% – сочетание АР с бронхиальной астмой [7]. Это сочетание усугубляет тяжесть заболевания и влияет не только на эффективность лечения, но и на качество жизни больного, ограничивая его физические, психические и социальные возможности. Нередко у пациентов с АР, диагностированным еще в детском возрасте, в дальнейшем развивается полипозный риносинусит, характеризующийся образованием и рецидивирующим ростом полипов [8].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АР

Причиной развития АР является воздействие на организм причинно-значимых аллергенов самого различного происхождения. Перечень аллергенов, способных вызвать развитие АР, достаточно разнообразен. Классифи-

цируют аллергены по способам поступления в организм, происхождению, а также по встречаемости в различных условиях. К наиболее частым аллергенам относятся: аллергены клещей домашней пыли (семейства Pyroglyphidae: *Dermatophagoides pteronissimus*, *farinae* и *microceras*; *Euroglyphus*), эпидермальные аллергены домашних животных (прежде всего кошек и собак), аллергены насекомых (тараканов) и аллергены плесневых грибов. Но существуют также и другие способы проникновения аллергенов, например через желудочно-кишечный тракт (пищевые аллергены, лекарственные и др.), через кожу и слизистые оболочки (лекарственные аллергены, находящиеся в составе мазей, кремов и т.п.). Лекарственные аллергены могут поступать в организм и при парентеральном введении (подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, внутривенно и др.) [9].

Несомненно, понимание механизмов развития АР важно для проведения успешной рациональной противоаллергической терапии, включающей аллергенспецифическое лечение, симптоматическую и противовоспалительную терапию. Как известно, АР является классической моделью IgE-зависимой аллергической реакции. У лиц, предрасположенных к развитию данного заболевания, возникает повышенная чувствительность к причинно-значимому аллергену, впервые попавшему в организм. При повторном воздействии на уже сенсибилизированный организм аллерген соединяется с образовавшимися антителами. В развитии аллергической реакции выделяют две фазы: раннюю и позднюю. Повышение содержания гистамина – главный этап в ранней фазе развития АР. Именно на этом этапе увеличивается проницаемость сосудистой стенки, происходит вазодилатация, нарастает отек и ринорея. На поздней стадии АР происходит увеличение в собственном слое слизистой оболочки содержания эозинофилов и базофилов [9].

## КЛАССИФИКАЦИЯ АР

На сегодняшний день АР классифицируется по форме, характеру, тяжести течения, стадии заболевания. Выделяют следующие формы АР: сезонный аллергический ринит (САР) и круглогодичный. Сезонный АР возникает вследствие сенсибилизации к пыльцевым и грибковым аллергенам (чаще к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов). Круглогодичный аллергический ринит (КАР) в подавляющем большинстве развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, эпидермальным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов при длительном их приеме, профессиональным аллергенам.

Согласно классификации ARIA (2008, 2010), АР разделяют:

- по характеру течения: интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году) и персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель в году);
- по тяжести течения: легкая степень тяжести АР (у пациента присутствуют лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон); средней степени тяжести АР (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом); тяжелая форма АР (симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью, если не получает лечения);
- по стадии течения АР подразделяется на стадию обострения и стадию ремиссии.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина АР хорошо известна. Классически выделяют основные симптомы АР: ринорею (обильные водянистые выделения из носа), чихание (часто приступообразное, обычно возникающее в утренние часы), зуд (иногда чувство жжения в носу), заложенность носа, снижение обоняния. Могут присутствовать дополнительные симптомы: гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа, носовые кровотечения из-за форсированного сморкания, боль в горле, покашливание, боль и треск в ушах, особенно при глотании; проявления аллергического тубоотита. Из общих неспецифических симптомов выделяют: слабость, недомогание, раздражительность, головную боль, повышенную утомляемость, редко – повышение температуры.

## ДИАГНОСТИКА АР

Крайне важна диагностика АР. Аллергологический анамнез – один из важных этапов диагностики АР. Крайне важно обращать внимание на продолжительность и кратность появления симптомов заболевания, выявление возможных аллергенов, способ купирования симптомов, наличие сопутствующих заболеваний, изучение семейного анамнеза и условий проживания пациента, наличие профессиональных вредностей. При осмотре ЛОР-органов обращают внимание на затрудненное носовое дыхание, обильное отделяемое водянистого характера в полости носа, бледность или цианотичность (симптом Воячека) слизистой оболочки носа, а также ее отечность. У аллерголога проводятся специфические аллергологические кожные пробы с аллергенами, определение специфических IgE-антител, проведение провокационного теста со специфическими аллергенами. Лабораторно также проводится цитологическое исследование секрета полости носа на наличие эозинофилов (характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более от общего количества клеток), общий анализ крови (выявление эозинофилии) [10]. Дифференциальная диагностика АР проводится обычно со следующими забо-

леваниями: острым ринитом при ОРВИ, вазомоторным ринитом, медикаментозным ринитом, неаллергическим ринитом с эозинофильным синдромом.

## ЛЕЧЕНИЕ АР

Первым шагом в лечении АР является выявление и устранение аллергена, однако для контроля симптомов и предупреждения более серьезных осложнений требуется медикаментозная терапия. До начала лечения уточняют степень тяжести заболевания (легкая, средняя, тяжелая), частоту возникновения симптомов. Все критерии тяжести АР достаточно четко сформулированы в рамках инициативы ARIA. Для контроля над симптомами АР предлагается терапия, состоящая из последовательных ступеней. Каждая из этих ступеней включает различные варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР. Так, принцип ступенчатого подхода к лечению АР заключается в увеличении объема терапии при переходе на ступень вверх (stepup) при отсутствии контроля симптомов АР и снижении объема терапии/переходе на ступень вниз (stepdown) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР.

В настоящее время основой фармакотерапии АР является использование H<sub>1</sub>-блокаторов (как пероральных, так и интраназальных форм), топических глюкокортикостероидов, холинолитиков, сосудосуживающих и антилейкотриеновых препаратов.

Базисной терапией при любой степени тяжести АР остаются антигистаминные препараты (АГП). Существует два поколения антигистаминных препаратов. К препаратам первого поколения относятся димедрол, диазолин и др. При применении АГП первого поколения отмечены следующие нежелательные эффекты: их выраженное седативное действие, головокружение, нарушение координации, сухость слизистых оболочек (вследствие М-холинолитического эффекта), удлинение интервала QT на ЭКГ, быстрая резистентность. Поэтому АГП первого поколения не являются препаратами выбора при лечении АР [11]. В отличие от первого поколения, антигистаминные препараты второго поколения не только блокируют действие гистамина, но и оказывают противовоспалительное действие, а также отличаются меньшей частотой развития побочных эффектов и обладают более эффективным действием. Согласно международным согласительным документам, АГП второго поколения – это препараты выбора для лечения АР. Важно отметить, что данная группа препаратов не только блокирует H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы, но и подавляет продукцию гистамина и других медиаторов поздней фазы аллергического ответа, с чем связано их противовоспалительное действие. Наряду с этим выявлены и другие преимущества современных АГП: высокая степень сродства к H<sub>1</sub>-рецепторам, быстро наступающий и длительный эффект, отсутствие тахифилаксии, высокий профиль безопасности, продолжительность действия до 24 ч, отсутствие привыкания. Все это обуславливает предпочтение их другим лекарственным средствам.

Антигистаминные препараты второго поколения оказались более эффективными в уменьшении выраженности таких симптомов, как зуд, чихание, ринорея, заложенность носа. При этом пероральные АГП также уменьшают проявление неназальных симптомов (конъюнктивит, крапивница, atopический дерматит), нередко сопутствующих АР.  $H_1$ -антагонисты второго поколения оказывают быстрое воздействие (от 20 мин до 2 ч) и имеют продолжительность действия до суток при приеме 1 раз в день. После курсового лечения эффект сохраняется в течение 3 суток.

Одним из наиболее эффективных и безопасных АГП последнего поколения является цетиризин, созданный еще в 1987 г. из фармакологически активного метаболита ранее известного АГП первого поколения – гидроксизина. Данный лекарственный препарат, являясь селективным антигистаминным средством, обладает высокой аффинностью к  $H_1$ -гистаминовым рецепторам. Среди всех известных АГП цетиризин имеет наименьший объем распределения (0,5 л/кг), обеспечивая, таким образом, полную занятость  $H_1$ -рецепторов и наивысшее противогистаминное действие. Высокая антигистаминная активность цетиризина также связана с его высоким сродством к  $H_1$ -рецепторам, которое значительно выше, чем у лоратадина.

Однако не стоит забывать и о (R)-энантиомере цетиризина – левоцетиризине. На протяжении многих лет было известно, что цетиризин – это рацемическая смесь двух изомеров: левоцетиризина и декстроцетиризина. Также было известно, что гистаминовый рецептор I типа – стереоселективная структура, преимущественно связывающая только один из изомеров [12]. В 2001 г. удалось разделить энантиомеры цетиризина, с тех пор левоцетиризин является первым примером выделения активного энантиомера человеческого метаболита как самостоятельного противоаллергического лекарства [13]. Множественные фармакологические испытания показали целесообразность выделения изомера. Были доказаны хорошие фармакодинамические характеристики левоцетиризина: избирательная, стойкая и длительная связь с  $H_1$ -рецептором, а также низкая межсубъектная вариабельность. По параметрам фармакокинетики препарат не уступает другим современным блокаторам  $H_1$ -рецепторов: в исследованиях показаны быстрая абсорбция, высокая биодоступность, близкая к 100%, минимальный метаболизм, отсутствие взаимодействия с изоферментами системы цитохрома CYP450, малый объем распределения [13].

Левоцетиризин обладает в 600 раз большей избирательностью к  $H_1$ -гистаминовым рецепторам, чем к другим рецепторам и ионным каналам, близким по структуре [15]. При сравнении антигистаминных препаратов *in vivo* показано, что левоцетиризин обладает наилучшей способностью предотвращать развитие гиперемии, волдыря и ощущения зуда в месте подкожного введения раствора гистамина по сравнению с такими соединениями, как дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, мизоластин, лоратадин. Только после приема левоцетиризина отмечалось «полное» блокирование уртикарной реакции (на 95% и более). Блокирование уртикарной реакции не менее чем

на 70% длилось в среднем 21,4 ч после однократного приема левоцетиризина [13].

Преимущества использования левоцетиризина подтверждены клиническими испытаниями. Описано двойное слепое перекрестное исследование у 39 пациентов с аллергией к клещам домашней пыли, которым проводили провокационный тест с аллергеном, после чего пациенты принимали 5 мг левоцетиризина, либо 10 мг лоратадина, или плацебо. Существенное улучшение отмечено у 83,8% пациентов, получавших левоцетиризин, и у 66,7% получавших лоратадин [14]. При контролируемом контакте пациентов с аллергеном (пыльцой луговых трав) было показано, что левоцетиризин и фексофенадин имели одинаковое время начала действия – через 1 ч после приема и оба препарата были значительно эффективнее, чем плацебо. Через 24 ч после приема препарата появлялась достоверная разница в эффективности препаратов, что говорит о большей продолжительности действия левоцетиризина по сравнению с фексофенадином. При сравнении быстроты наступления и продолжительности действия левоцетиризина и дезлоратадина в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 373 пациента с аллергией к пыльце амброзии получали левоцетиризин 5 мг/сут, или дезлоратадин 5 мг/сут, или плацебо и наблюдались в течение двух дней контролируемого контакта с пыльцой амброзии. Самооценка симптомов проводилась каждые полчаса. Среднее время начала действия составило у дезлоратадина 3 ч, в то время как у левоцетиризина – 1 ч. Оба препарата были эффективнее, чем плацебо, а левоцетиризин – эффективнее дезлоратадина для купирования симптомов аллергического риноконъюнктивита. Оба препарата также достоверно уменьшали заложенность носа, причем в первые сутки приема данный эффект у левоцетиризина был более выражен, чем у дезлоратадина. Через 24 ч после приема первой дозы препарата выраженность симптомов была достоверно ниже в группе левоцетиризина, что говорит о большей продолжительности действия препарата по сравнению с дезлоратадином [14].

В России зарегистрирован активный стабильный R-энантиомер цетиризина, который относится к группе конкурентных антагонистов гистамина. Его фармакологическое действие обусловлено блокированием  $H_1$ -гистаминовых рецепторов. Сродство к  $H_1$ -гистаминовым рецепторам левоцетиризина в два раза выше, чем цетиризина. Левоцетиризин влияет на гистаминзависимую стадию развития аллергической реакции, уменьшает миграцию эозинофилов, сосудистую проницаемость, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления, предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, оказывает антиэкссудативное, противоаллергическое, противовоспалительное действие. Препарат почти не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия.

Левоцетиризин быстро и интенсивно всасывается после приема внутрь. Степень всасывания не зависит от дозы и не меняется с приемом пищи, но максимальная концентрация уменьшается и достигает своего максимального значения позже. Биодоступность составляет 100%. У 50% больных действие препарата развивается через

12 мин после приема однократной дозы, а у 95% – через полчаса-час. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 50 мин после однократного приема терапевтической дозы. Равновесная концентрация в крови достигается после двух дней приема препарата.

Показанием к применению левоцетиризина служат назальные симптомы сезонного и круглогодичного АР; неназальные симптомы, связанные с конъюнктивитом; зуд, крапивница различных типов, включая хроническую идиопатическую; атопический дерматит и другие зудящие аллергодерматозы. Левоцетиризин проявляет высокую эффективность при АР, как сезонном (интермиттирующем), так и круглогодичном (персистирующем). На фоне приема левоцетиризина уже к 5–7-му дню терапии наблюдается значительное улучшение состояния больных и подавление всех симптомов ринита.

Левоцетиризин обычно хорошо переносится больными, однако, как и любой лекарственный препарат, имеет ряд побочных эффектов: со стороны ЦНС (в отдельных случаях – слабость, головная боль, головокружение, сонливость, психомоторное возбуждение), со стороны пищеварительной системы (сухость во рту, расстройство со стороны ЖКТ) и крайне редко – реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, отек Квинке).

Современная фармакотерапия АР, рекомендованная международными согласительными документами, является высокоэффективной, безопасной и имеет четкий алгоритм действий. Следуя данному алгоритму и убедив пациента с АР в необходимости лечения на практике, врач может гарантировать ему контроль над симптомами заболевания, обеспечив тем самым высокое качество жизни.



#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лопатин А.С., Гушин И.С., Емельянов А.В., Козлов В.С., Коренченко С.В., Пискунов Г.З. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. *Consilium medicum*. 2001; 3(9): 33-44. [Lopatin A.S., Gushchin I.S., Emelyanov A.V., Kozlov V.S., Korenchenko S.V., Piskunov G.Z. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Consilium medicum*. 2001; 3 (9): 33-44.] (In Russ).
2. Bousquet J., Demoly P., Allaert F.A., et al. Validation of the classification of ARIA. *Allergy*. 2003 Jul; 58(7): 672-675.
3. Varner A.E. The increase in allergic respiratory diseases: survival of the fittest? *Allergy Diagnostic Chest*. 2002 Apr; 121(4): 1308-16.
4. Ильина Н.И. Аллергический ринит. *Consilium Medicum*. 2000; 2(8): 338-343. [Ilyina N.I. Allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2000; 2 (8): 338-343.] (In Russ).
5. Балаболкин И.И. Аллергические риниты у детей. *Аллергология*. 2000; 3: 34-38. [Balabolkin I.I. Allergic rhinitis in children. *Allergologia*. 2000; 3: 34-38.] (In Russ).
6. Смирнова Г.И. Антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний у детей. М., 2004: 64. [Smirnova G.I. Antihistamines in the treatment of allergic diseases in children. М., 2004: 64.] (In Russ).
7. Черняк Б.А., Тиаренкова С.В., Буйнова С.Н. Аллергические риниты в Восточной Сибири: распространенность, этиологическая характеристика и взаимосвязь с бронхиальной астмой в различных возрастных группах. *Аллергология*. 2002; 2: 3-9. [Chernyak B.A., Tiarenkova S.V., Buynova S.N. Allergic rhinitis in Eastern Siberia: prevalence, etiological characteristics and relationship between rhinitis and bronchial asthma in different age groups. *Allergologiya*. 2002; 2: 3-9.] (In Russ).
8. Vento S.I., Ertama L.O., Hytonen M.L. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2000; 85(3): 209-214.
9. Лусс Л.В. Этиология, патогенез, проблемы диагностики и лечения аллергического ринита. *ПМЖ*. 2003; 12: 718. [Luss L.V. Etiology, pathogenesis, problems in diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *PMJ*. 2003; 12: 718.] (In Russ).
10. [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/\\_kr\\_ar.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/_kr_ar.pdf).
11. Сулима В.В., Сулейманов С.Ш., Васильева М.М., Абросимова Н.В., Молчанова О.В. Фармакоэкономические аспекты применения антигистаминных препаратов в лечении аллергических заболеваний. *Аллергология*. 2005; 3: 46–50. [Sulima V.V., Suleymanov S.Sh., Vasilyeva M.M., Abrosimova N.V., Molchanova O.V. Pharmacoeconomic aspects of the use of antihistamines in the treatment of allergic diseases. *Allergologiya*. 2005; 3: 46–50.] (In Russ).
12. Day J., Briscoe M., Widlitz M. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101(5): 638-645.
13. Ford L.B., Matz J., Hankinson T., Prillaman B., Georges G. A comparison of fluticasone propionate nasal spray and cetirizine in ragweed fall seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015; 36(4): 313–19.
14. Simons F.E. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1999; 104(2): 433-440.
15. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата. *ПМЖ*. 2016; 1: 1-1. [Kareva E.N. The choice of an antihistamine. *PMJ*. 2016; 1: 1-1.] (In Russ).