

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Трищук Н.М., Книженко И.Б., Жаботинская Н.В., Кубата С.Г.
Национальный фармацевтический университет, Харьков

Актуальность проблемы. Проблему профилактики и лечения пациентов с аллергическими заболеваниями рассматривают в числе медико-социальных проблем глобального масштаба. Это связано с неуклонным повышением их распространенности во всем мире и усугублением тяжести проявлений аллергии. Исходя из последних данных Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI), частота госпитализации детей по поводу таких тяжелых аллергических реакций, как анафилактический шок за последние 10 лет повысилась в 7 раз (EAACI, 2012). К сожалению, лишь в отдельных странах, помощь пациентам с аллергическими заболеваниями можно считать адекватной (Pawankar R. et al., 2011).

Аллергический ринит (АР) – воспаление слизистой оболочки полости носа, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная контактом с аллергенами – представляет серьезную проблему здравоохранения в связи со значительным влиянием симптомов заболевания на общее благополучие и качество жизни пациентов (Canonica G.W. et al., 2007). От АР страдают сотни миллионов людей во всем мире: его распространенность колеблется в пределах 9–42% (Settipane R.A., 2001; Pawankar R. et al., 2011).

Чаще всего, больные АР сенсibilизированы к более чем одному аллергену. При повышенном загрязнении воздуха возрастает реактивность дыхательных путей к воздействию раздражителей, а также аллергенность и биодоступность последних. Воздействия аллергенов окружающей среды внутри помещений, полисенситизации к разнообразным новым экзотическим пищевым аллергенам и аллергенам домашних питомцев (Mösges R., Klimek L., 2007) также актуальны.

Отмечено, что клиническая картина АР все больше изменяется с преобладанием тяжелых и смешанных форм. На фоне усиления тяжести заболевания сегодня все чаще отмечают устойчивые к терапии фенотипы. Тяжелый АР, недостаточно контролируемый при применении адекватной (эффективной, безопасной и приемлемой с точки зрения принципов современных руководств) фармакологической терапии, рассматривают как тяжелую хроническую болезнь верхних дыхательных путей (severe chronic upper airway disease – SCUAD). Как правило, это пациенты со значительно нарушенным качеством жизни, сна, социального функционирования, обучения и трудоспособности. Наличие коморбидной патологии у таких больных – нередкое явление (Bousquet J. et al., 2009).

Тесная взаимосвязь между АР и сопутствующими заболеваниями показана в исследовании J. Derebery и соавторов (2008). Согласно представленным ими результатам тестирования контроля бронхиальной астмы (БА) (Asthma Control

Test), симптомы сопутствующей патологии (включая конъюнктивит, отит, синусит, экзему, пищевую аллергию, аллергию на укус насекомого, мигрень и депрессию) у 3831 американца с АР (из 7024 опрошенных) отмечались в 1,5–4,5 раза чаще. У почти половины респондентов с АР умеренной/тяжелой степени диагностирована сопутствующая плохо контролируемая БА.

АР указан в числе потенциально модифицируемых предикторов плохого контроля БА, наряду с курением и низкой приверженностью медикаментозному лечению (отношение шансов (ОШ) 4,62 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,71–5,77), 4,33 (3,58–5,23) и 1,35 (1,18–1,55) соответственно) (Clatworthy J. et al., 2009).

По данным проспективного перекрестного международного исследования, проведенного в 5 странах Европы (Германия, Франция, Италия, Испания и Великобритания) с использованием записей о симптомах и последствиях АР у 1482 пациентов, оцененных врачами первичного звена и профильными специалистами, АР умеренной и тяжелой степени отмечен у 67,2%, устойчивая симптоматика заболевания – у 42,5%, сопутствующая БА – у 31,5% опрошенных. О наличии выделений из носа и глазных симптомов умеренной/тяжелой степени выраженности во время пребывания на природе сообщили 1/3 пациентов. Установлено, что 43,3% больных нуждались в применении ≥ 2 лекарственных препаратов для лечения АР. Связанное со здоровьем качество жизни, оцененное с помощью мини-опросника качества жизни пациентов с риноконъюнктивитом (Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) коррелировало с тяжестью АР и количеством дней с отсутствием симптомов заболевания в течение предшествующих 4 недель. В целом, сами пациенты оценивали свою болезнь как более тяжелую, нежели наблюдавшие их врачи ($p < 0,001$) (Canonica G.W. et al., 2007).

Тактика терапии

На сегодняшний день основными направлениями в лечении АР являются: контроль факторов окружающей среды, медикаментозная терапия и СИТ (специфическая иммунная терапия). Результаты опроса 1 тыс. пациентов (254 – с легким, 746 – с умеренным/тяжелым течением АР) показали, что, независимо от степени тяжести заболевания, больные отдают предпочтение препаратам, позволяющим достичь максимально возможного терапевтического эффекта, то есть либо значительного снижения выраженности глазных и назальных симптомов, либо полного их устранения. В то же время большинство (56,1% с легким и 70,5% – умеренным/тяжелым течением АР) пациентов для контроля симптомов нуждались в комбинированной терапии (≥ 2 препаратов), в основном ввиду необходимости более быстрого и эффективного купирования симптомов.

Согласно данным клинических руководств, наиболее эффективной группой препаратов для лечения пациентов с сезонным АР (САР) умеренной/тяжелой степени являются кортикостероиды, применяемые интраназально (ИК) (Bousquet J. et al., 2008; Wallace D.V. et al., 2008; Brozek J.L. et al., 2010). К ним относят: бекламетазон, флунизолид, будесонид, флутиказона пропионат и фуруат, мометазона фуруат, флутиказон и циклесонид. Их действие начинает проявляться через 3-12 часов с момента применения

Сравнительная активность препаратов в лечении ринитов

	Чихание	Ринорея	Заложенность носа	Зуд в носу	Симптомы со стороны глаз
Н1-антигистамин- ные препараты					
пероральные	++	++	+	+++	++
интраназальные	++	++	+	++	0
интраокулярные	0	0	0	0	+++
Кортикостероиды					
интраназальные	+++	+++	+++	++	++
Кромоны					
интраназальные	+	+	+	+	0
интраокулярные	0	0	0	0	++
Деконгестанты					
интраназальные	0	0	++++	0	0
пероральные	0	0	+	0	0

Глюкокортикоиды (ГКС) ингибируют функцию проникновения воспалительных клеток и их накопление в слизистой оболочке носа. ГКС тормозят созревание, продукцию цитокинов и высвобождение медиаторов из тучных клеток, тормозят высвобождение гистамина из базофилов; индуцируют апоптоз эозинофилов и снижают набор антиген-представляющих клеток, таких как клетки Лангерганса. Также ГКС уменьшают количество GATA-3+ Th2-клеток и производство Th2 цитокины, таких как IL(интерлейкин)-4, IL-5, IL-6 и IL-13, имея небольшое влияние на T-бета клеток Th1 и производство Th1-цитокины, такие как IL-2, IL-12 и интерферона IFN- γ (Okano M et al. (2009)). Эффекты глюкокортикоидов зависят от их фармакокинетических свойств, таких как липофильность и системная доступность. Назальные ГКС (НГКС) являются наиболее эффективными препаратами для контроля всех симптомов ринита. Начало их действия составляет от 3 до 12 часов.

Их использование по мере необходимости не столь эффективно, как постоянное применение, но не все пациенты могут быть привержены к постоянному лечению (Tran NP et al. (2011)). Использование НГКС не является безопасным из-за подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при длительном применении. Безопасность флутиказона пропионата, 200 мкг в сутки, у детей с АР оценивалась с 2002. Дети использовали НГКС в течение года и оценивалась скорость снижения роста по отношению к группе контроля детей с АР. Оказалось, что изменения в группе детей, использовавших флутиказон, не отличались от контрольной группы (группа плацебо) (Allen DB et al. (2002)).

Циклесонид – это новый назальный стероид, который показал эффективность в решении назальных симптомов. Использование 200 мкг один раз в день в течение 2-4 недель более эффективно, чем плацебо в отношении улучшения назальных симптомов и качества жизни в течение первых двух недель терапии

у подростков и взрослых со среднетяжелым и тяжелым аллергическим ринитом. Его эффективность продемонстрирована при круглогодичном АР после шести недель лечения Sohita D, Wasgtaff A (2008). Безопасность циклосонида сопоставима с плацебо, потому что нет никаких изменений в темпе роста (Allen DB. et al. (2002).

Антигистаминные препараты рассматриваются терапевтическими средствами второй линии в лечении АР. Первое поколение антигистаминных препаратов (димедрол, хлорфенирамин, гидроксизин и бромфенирамин), как правило, уменьшают зуд, чихание и насморк, с меньшим воздействием на заложенность носа Simons FE (2004). Они вызывают значительный седативный эффект. Они липофильны и благодаря этому проникают сквозь гематоэнцефалический барьер. Антигистаминные препараты первого поколения противопоказаны пациентам работающим операторами, диспетчерами, где требуется ясность и высокая скорость мыслительных процессов Kay GG (2000), а также в пожилом возрасте из-за холинергических эффектов этих средств.

Второе поколение антигистаминных препаратов (лоратадин, цетиризин, азеластин), которые липофобны, было разработано, чтобы избежать седативное действие на центральную нервную систему антигистаминных препаратов первого поколения. Новые антигистаминные препараты (дезлоратадин, фексофенадин и левоцетиризин) эффективны в облегчении заложенности носа, связанной с АР. Эффект проявляется со 2-го дня использования и постепенно увеличивается на протяжении всего лечения (Bachert C (2009), Van Bavel J, et al. (1994)). Использование антигистаминных препаратов определено международным консенсусом, хотя их эффект ниже, чем от применения назальных стероидов, но больше, чем при использовании антилейкотриеновых кромонов (Golightly LK, Greos LS (2005)).

Азеластин, назальный антигистаминный препарат, лучше устраняет заложенность носа, и действует быстрее чем пероральные антигистаминные препараты. Преимущества такой терапии – достижение более высоких концентраций активного лекарственного средства непосредственно в слизистой носа, а также уменьшение системных побочных эффектов (Aurore J (2002).

Отметим, что не все антигистаминные препараты для интраназального применения имеют сопоставимую с ИК эффективность. Рекомендации относительно их применения в комплексной терапии АР в Европе и США различаются (Wallace D.V. et al., 2008; Brozek J.L. et al., 2010; Chipps B. et al., 2011; Spector S. et al., 2011), исследований высокого качества по оценке их эффективности в сравнении с ИК недостаточно.

Кромоны, используемые для лечения аллергических заболеваний, представлены динатриевой солью кромоглициевой кислоты (кромолин, ДСКК) и недокромилем натрия. Действие этих препаратов связано с клеточной мембраной тучных клеток и/или внутриклеточными реакциями, которые развиваются после связывания аллергена с IgE. Механизм действия пока неизвестен. Предполагают, что кромоны блокируют Ca²⁺-каналы мембран тучных клеток, ингибируют фосфодиэстеразу или ингибируют окислительное фосфорилирование. In vitro было установлено, что недокромил натрия ингибирует активацию ней-

трофилов, эозинофилов, макрофагов, моноцитов и тучных клеток. Предполагается также «местный анестезирующий» эффект, связанный со стимуляцией чувствительных нервов.

Торможение функции клеток-мишеней аллергии делает возможным применение данных лекарственных средств при АР. Кромогликат натрия эффективен в лечении сезонного аллергического ринита при оценке в сравнении с плацебо, однако, большинство исследований показывают, что он менее эффективен, чем назальные ГКС или антигистаминные препараты второго поколения. Применение препаратов ограничено из-за необходимости частого приема и низкой эффективности по сравнению с другими группами препаратов (Ratner P.H. et al.(2002), Pitsios C. et al. (2006).

Пероральные вазоконстрикторы такие, как эфедрин, фенилэфрин, фенилпропаноламин и, особенно, псевдоэфедрин, в меньшей степени действуют на заложенность носа, чем местные деконгестанты, но зато не вызывают «рикошетной» вазодилатации. Большинство исследований, проведенных с топическими деконгестантами, показали, что кратковременные курсы лечения не приводят к функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке. Длительное (>10 дней) использование топических вазоконстрикторов может приводить к тахифилаксии, выраженному отеку слизистой оболочки носа и развитию лекарственного (медикаментозного) ринита.

Таким образом, короткие курсы лечения топическими деконгестантами могут применяться для уменьшения сильной заложенности носа и для облегчения доставки других препаратов. Деконгестанты следует использовать с осторожностью у детей младше 1 года, потому что существующий интервал между терапевтической и токсической дозой очень невелик. Более того, не рекомендуется назначать псевдоэфедрин взрослым старше 60 лет, беременным женщинам, пациентам, страдающим гипертензией, кардиопатией, гипертиреозом, гипертрофией простаты, глаукомой и психическими заболеваниями, а также пациентам, использующим бета-блокаторы или ингибиторы моноаминоксидазы.

Цистеиниловые лейкотриены (ЦЛТ) C₄, D₄ и E₄ синтезируются клетками воспаления (эозинофилами, базофилами и тучными клетками, макрофагами) при метаболизме арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути. Антагонисты рецепторов лейкотриенов, монтелукаст и зафирлукаст, тормозят развитие назальных симптомов, предотвращая связывание ЦЛТ_{C4} и ЦЛТ_{D4} с рецепторами. Исследования продемонстрировали влияние этой группы препаратов на заложенность носа и клиническое улучшение сопоставимое с применением антигистаминных препаратов. Препараты этой группы надо использовать с осторожностью у пациентов с психическими заболеваниями (Lagos JA, Marshall GD (2007).

Антихолинергические препараты. Парасимпатическая стимуляция, опосредованная классическим медиатором ацетилхолином, вызывает водянистую секрецию слизистой оболочки и расширение кровеносных сосудов, снабжающих железы. Мускариновые рецепторы серозно-слизистых желез могут быть заблокированы антихолинергическим препаратом ипратропиумом бромидом, выпускаемым в ряде стран в виде носового спрея. В случае, когда ринорея яв-

ляется основным симптомом АР, ипратропия бромид 0,03%, может быть применен интраназально. Препарат не должен рассматриваться как препарат выбора (Plaut M, Valentine MD (2005)). Назальные деконгестанты (фенилэфрин, оксиметазолин, ксилометазолин и нафтизин) не рекомендуются при лечении хронического АР. Их введение может быть полезным в конкретных случаях у больных с выраженной заложенностью носа. Основным недостатком – реактивации носовых симптомов, так как развивается медикаментозный ринит.

Короткие курсы системных КС могут быть применены при выраженных симптомах аллергического ринита, которые не реагируют на другие препараты или для тех, которые не переносят интраназальные препараты, и когда препараты мешают пациенту выполнять повседневную деятельность. Инъекции кортикостероидов длительного действия не рекомендуются из-за побочных эффектов (Cox L, Wallace D (2011)).

Омализумаб – гуманизированное моноклональное антитело против IgE. Разработано на основе человеческого IgG1 с каппа-легкой цепью, связывание IgE обеспечивается участками мышинового антитела. Препарат связывается с IgE, блокирует его взаимодействие с высокоаффинными FcεRI-рецепторами, что предотвращает дальнейшее развитие патологического состояния. In vitro в базофилах наблюдается выраженное снижение (до 90 %) выброса гистамина. Свободный IgE в 96 % переходит в связанный. Общая концентрация IgE (связанного и свободного) повышается, так как образуется комплекс омализумаб-IgE, который выводится медленнее, чем свободный IgE. На 16 нед лечения концентрация общего IgE в 5 раз выше, по сравнению с таковой до лечения. Ряд рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований показали, эффективность при сезонным и круглогодичным АР (Casale TB et al. (2001), Chervinsky P. et al. (2003)). Однако, это весьма дорогостоящее средство по сравнению с другими видами терапии. Омализумаб в первую очередь используется для лечения трудно контролируемой аллергической астмы.

Специфическая иммунная терапия (СИТ) применима в тех случаях, когда в условиях аллергологического кабинета или стационара точно определен аллерген, вызвавший заболевание. Методика лечения основана на введении в организм минимального количества причинно-значимого аллергена в постепенно возрастающей дозе (обычно подкожно). Такое введение аллергена позволяет организму выработать к нему защитные блокирующие антитела, что приводит к уменьшению или полному исчезновению симптомов аллергического ринита. СИТ проводят в период ремиссии заболевания. Для достижения стойкого клинического эффекта рекомендуется проведение не менее 3 курсов специфической иммунной терапии. Данный вид терапии менее эффективен при полиаллергии, запущенном аллергическом рините и вообще неприменим в случаях, когда не удается выявить аллерген. Эффективность СИТ при АР была подтверждена рядом плацебо-контролируемых двойных слепых исследований, в частности изучавших аллергию к пыльце амброзии, злаковых трав, некоторых деревьев, клещам домашней пыли, шерсти кошки. Подтверждением эффективности СИТ лечения может быть только положительная динамика клинических проявлений заболевания. Недавние исследования показали замедление разви-

тия поливалентной аллергии у детей, получавших СИТ на ранней стадии заболевания. Адекватный курс СИТ (3-4 года) может привести к удлинению ремиссии заболевания (Щербак И. Б. (2012)).

Таким образом, СИТ должна рассматриваться как эффективный метод противоаллергического лечения, которым достигается снижение чувствительности пациента к аллергену, и она должна быть использована на ранних стадиях развития аллергического заболевания в комплексе с медикаментозной терапией (Jacobsen L. et al. (2007), Zuberbier T. et al. (2010), Horner AA. et al. (2002)). Результаты подавляющего большинства контролируемых исследований доказали клиническую эффективность интраназальных методов иммунотерапии (ИНИТ). При аллергии к пыльце растений и к клещам домашней пыли она уменьшает проявления ринита и специфическую назальную гиперреактивность. Проведение предсезонной ИНИТ при поллинозах создаёт защитный эффект на период естественной экспозиции аллергенов. Эффективность сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) также подтверждена целым рядом исследований, подтвердивших, что этот метод способен облегчать симптомы АР при аллергии к клещам домашней пыли и пыльце растений. Методы сублингвальной и интраназальной иммунотерапии могут быть реальной альтернативой подкожному введению аллергенов, в особенности при сезонном АР. Методики ИНИТ и СЛИТ включают в себя фазу накопления с последующей поддерживающей фазой на максимальных дозировках, когда аллергены вводятся дважды в неделю (Гуров А.В. (2013)).

Выводы

В результате данного обзора по лечению АР можно сделать следующие выводы: в первую очередь, необходимо использовать для лечения АР препараты безопасные, удобные в применении и доступные для пациентов и, конечно же, максимально эффективные, которые имеют подтвержденную доказательную базу согласно проведенным рандомизированным мультицентровым исследованиям. К таковым относят назальные КС, антигистаминные препараты 2-го поколения, антагонисты рецепторов лейкотриенов, СИТ и другие средства в зависимости от течения заболевания и индивидуальных особенностей пациентов.

Литература

1. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, Philpot EE, Faris MA, et al. (2002) No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 23: 407-413.
2. Aurora J (2002) Development of nasal delivery systems: a review. *Drug Deliv Technol* 2: 85.
3. Bachert C (2009) A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 31: 921-944.
4. Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W. et al.; Extended Global Allergy and Asthma European Network, World Allergy Organization and Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Study Group (2009) Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 124(3): 428–433.

5. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen (2008) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 63 Suppl. 86: 8–160.
6. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group (2010) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 126(3): 466–476.
7. Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J. et al. (2007) A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*, 62 (Suppl. 85): 17–25.
8. Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, et al. (2001) Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286: 2956-2967.
9. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, et al. (2003) Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 91: 160-167.
10. Clatworthy J., Price D., Ryan D. et al. (2009) The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim. Care Respir. J.*, 18(4): 300–305.
11. Cox L, Wallace D (2011) Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual. *Immunol Allergy Clin North Am* 31: 561-599.
12. Derebery J., Meltzer E., Nathan R.A. et al. (2008) Rhinitis symptoms and comorbidities in the United States: burden of rhinitis in America survey. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 139(2): 198–205.
13. EAACI (2012) Allergies Become Epidemic: Food Allergy Sufferers Double in the Last 10 Years. EAACI 2012, Geneva, Switzerland, 16–20 June.
14. Golightly LK, Greos LS (2005) Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 65: 341-384.
15. Horner AA, Takabayashi K, Beck L, Sharma B, Zubeldia J, et al. (2002) Optimized conjugation ratios lead to allergen immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugates with retained immunogenicity and minimal anaphylactogenicity. *J Allergy Clin Immunol* 110: 413-420.
16. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, et al. (2007) Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 62: 943-948.
17. Kay GG (2000) The effects of antihistamines on cognition and performance. *J Allergy Clin Immunol* 105: S622-S627.
18. Lagos JA, Marshall GD (2007) Montelukast in the management of allergic rhinitis. *Ther Clin Risk Manag* 3: 327-332.
19. Mösges R., Klimek L. (2007) Today's allergic rhinitis patients are different: new factors that may play a role. *Allergy*, 62(9): 969–975.
20. Okano M (2009) Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol* 158: 164-173.
21. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F. (2011) Белая книга ВАО по аллергии 2011–2012: резюме (под. ред. Р.И. Сепиашвили, Т.А. Славянской). Медицина-Здоровье, Москва, 12 с.
22. Pitsios C, Papadopoulos D, Kompoti E, Manoussakis E, Garris V, et al. (2006) Efficacy and safety of mometasone furoate vs nedocromil sodium as prophylaxis in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97: 100-105.

- lactictreatment for moderate/severe seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 96: 673-678.
23. Plaut M, Valentine MD (2005) Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 353: 1934-1944.
 24. Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero G, Juárez-Martínez LL, Terán LM. (2012) Allergic Rhinitis. *J Aller Ther* S5:006
 25. Ratner P.H., Hampel F., van Bavel J. et al. (2008) Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 100(1): 74–81.
 26. Ratner PH, Ehrlich PM, Fineman SM, Meltzer EO, Skoner DP (2002) Use of intranasal cromolyn sodium for allergic rhinitis. *Mayo Clin Proc* 77: 350-354.
 27. Settipane R.A. (2001) Demographics and epidemiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.*, 22(4): 185–189.
 28. Simons FE (2004) Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 351: 2203- 2217.
 29. Sohita D, Wasgtaff A (2008) Ciclesonide Nasal spray. *Drugs* 68: 875-863.
 30. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS (2011) Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy Asthma Immunol Res* 3: 148-156.
 31. Van Bavel J, Findlay SR, Hampel FC Jr, Martin BG, Ratner P, et al. (1994) Intranasal fluticasone propionate is more effective than terfenadine tablets for seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med* 154: 2699-2704.
 32. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al.; Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology (2008) The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 122(2 Suppl.): S1–S84.
 33. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, et al. (2010) GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 65: 1525-1530.
 34. Гуров А.В. Современные возможности диагностики и лечения аллергического ринита. *РМЖ*(2013).С.103
 35. Щербак И. Б. Современные подходы к решению проблемы аллергического ринита. *Новости Конгресса ЕААСИ 2012. «Украинский медицинский журнал»*.С.26