

Прибытков А.А., Орлова Е.А.

ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, Пенза, Россия
440060, Пенза, ул. Стасова, 8А

Психогенная крапивница: вопросы диагностики и оптимизации терапии

Цель исследования – выявить клинико-иммунологические критерии психогенной крапивницы (ПК) и определить терапевтическую эффективность алимемазина при данной патологии.

Пациенты и методы. Обследованы 93 больных с ПК, 46 практически здоровых лиц и 90 больных с хронической аутоиммунной крапивницей (ХАК). Методы исследования: клинический, шкала Гольдберга для оценки тревоги, определение уровня субстанции P в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Эффективность алимемазина оценивалась в открытом сравнительном рандомизированном исследовании длительностью 4 нед.

Результаты и обсуждение. У пациентов, страдающих ПК, достоверно чаще по сравнению с больными с ХАК отмечены преобладание проявлений зуда над кожными высыпаниями и высокий уровень тревожных расстройств. Среднее значение концентрации субстанции P в сыворотке крови больных с ХАК составило $0,006 \pm 0,005$ нг/мл, здоровых людей – $0,026 \pm 0,02$ нг/мл, больных с ПК – $8,46 \pm 0,95$ нг/мл ($p < 0,0001$). Дополнение стандартной терапии (антигистаминные препараты второго поколения, дезинтоксикация) алимемазином в дозе 15–30 мг/сут обеспечило статистически значимые преимущества по сравнению с контролем (стандартная терапия) по следующим показателям: редукция тяжести заболевания, снижение выраженности тревожных расстройств, уменьшение уровня субстанции P в сыворотке крови. Отмечена удовлетворительная переносимость алимемазина. Таким образом, установлены следующие диагностические критерии ПК: наличие психотравмирующей ситуации, манифестация кожных проявлений после психогении, высокий уровень тревожных расстройств, преобладание проявлений зуда над собственно кожными симптомами крапивницы, повышение концентрации субстанции P в сыворотке крови. Выявлена эффективность дополнения стандартного лечения алимемазином в сравнении со стандартной терапией. Отмечены редукция симптомов крапивницы, уменьшение выраженности тревожных расстройств, снижение уровня субстанции P.

Ключевые слова: психодерматология; крапивница; тревожные расстройства; субстанция P.

Контакты: Алексей Александрович Прибытков; pribytkov@bk.ru

Для ссылки: Прибытков АА, Орлова ЕА. Психогенная крапивница: вопросы диагностики и оптимизации терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):21–26.

Psychogenic urticaria: The issues of diagnosis and optimization of therapy

Pribytkov A.A., Orlova E.A.

*Penza Institute for Postgraduate Training of Physicians, Ministry of Health of Russia, Penza, Russia
8A, Stasov St., Penza 440060*

Objective: to reveal clinical and immunological criteria for psychogenic urticaria (PU) and to determine the therapeutic efficacy of alimemazine in this abnormality.

Patients and methods. Ninety-three patients with PU, 46 apparently healthy individuals, and 90 patients with chronic autoimmune urticaria (CAU) were examined. The methods included clinical examination; use of the Goldberg anxiety rating scale; enzyme immunoassay of serum substance P levels. The efficacy of alimemazine was evaluated in an open-label comparative randomized trial for 4 weeks.

Results and discussion. Patients with PU significantly more frequently showed a predominance of manifestations of itching over skin rashes and higher levels of anxiety disorders than those with CAU. The mean serum concentration of substance P was 0.006 ± 0.005 ng/ml in the patients with CAU, 0.026 ± 0.02 ng/ml in healthy individuals, and 8.46 ± 0.95 ng/ml in the patients with PU ($p < 0.0001$). Addition of standard therapy (second-generation antihistamines, disintoxication) with alimemazine 15–30 mg/day ensured statistically significant advantages over the control (standard therapy) in the following indicators: reductions in the severity of the disease, the degree of anxiety disorders, and the serum levels of substance P. Alimemazine was noted to be satisfactorily tolerated.

Thus, the authors established the following diagnostic criteria for PU: a psychotraumatic situation; dermal manifestations after psychogeny; high anxiety; a predominance of the manifestations of itching over the dermal symptoms of urticaria; and elevated serum substance P concentrations. Standard therapy added by alimemazine versus that without the drug was found to be effective. There were reductions in the symptoms of urticaria, the degree of anxiety disorders, and the levels of substance P.

Key words: psychodermatology; urticaria; anxiety disorders; substance P.

Contact: *Alexey Aleksandrovich Pribytkov; pribytkov@bk.ru*

For reference: Pribytkov AA, Orlova EA. Psychogenic urticaria: The issues of diagnosis and optimization of therapy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(3):21–26.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-21-26>

Крапивница может быть проявлением психосоматического заболевания [1–3]. В ряде исследований предлагается выделение отдельной формы – психогенной крапивницы (ПК) [4–6]; именно в этом клиническом варианте наиболее отчетливо прослеживается взаимосвязь состояния психики и кожных проявлений. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) для данной патологии предусмотрен двойной шифр: F54 плюс L50.

Выделению отдельных клинических вариантов заболеваний и повышению эффективности терапии способствует поиск биомаркеров (параметров, которые могут быть оценены как показатели патологического или физиологического процесса). Обнаружение биомаркеров, отражающих патогенетические особенности, терапевтическую динамику при ПК, позволит отграничить данную форму патологии от сходных нарушений и разработать эффективные схемы лечения. Важнейшим субстратом взаимодействия нервной и иммунной систем являются нейропептиды, выступающие в роли нейротрансмиттеров и гуморальных факторов, влияющих на функционирование органов и систем, в том числе и при аллергической патологии [7–12]. Есть основания предполагать, что взаимосвязь между психогенными факторами и развитием кожных проявлений реализуется с участием субстанции P [13, 14]. Данный нейропептид относится к ключевым медиаторам крапивницы [15, 16] и принимает участие в патогенезе тревожных и депрессивных расстройств, связанных со стрессом [17–19].

Цель исследования – выявить клинико-иммунологические критерии ПК и определить терапевтическую эффективность алимемазина при данной патологии.

Пациенты и методы. Проведено обследование 93 больных в возрасте от 18 до 60 лет с ПК. При поступлении в аллергологическое отделение проводилось клиническое обследование, включавшее сбор жалоб, изучение аллергологического анамнеза, оценку клинических симптомов, определение степени тяжести крапивницы. Диагноз ПК устанавливался при выявлении актуальной психотравмирующей ситуации, манифестации проявлений крапивницы после психогении, отсутствии других возможных причин. Всем больным проводилось полное аллергоиммунологическое обследование, по необходимости назначались консультации различных специалистов. Уровень тревожных расстройств определялся с использованием краткой шкалы Гольдберга для оценки тревоги [20]. Специальное обследование включало определение уровня субстанции P в сыворотке крови методом иммунофлюоресцентных антител. В качестве величин сравнения использовались данные, полученные в контрольных группах: 46 практически здоровых лиц и 90 больных хронической аутоиммунной крапивницей (ХАК). Изучались следующие показатели динамики состояния: тяжесть заболевания на основании критериев, изложенных в национальном согласительном документе «Крапивница и ангиоотек» [21], выраженность тревожных расстройств с использованием шкалы Гамильтона для оценки тревоги [22], уровень субстанции P.

Эффективность терапии алимемазином оценена в открытом сравнительном рандомизированном исследовании (всего включено 39 пациентов). Выбор алимемазина обусловлен наличием у данного препарата способности редуцировать проявления тревоги, уменьшать проявления зуда, улучшать сон [23–25], что актуально с учетом клини-

ческих проявлений ПК. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: декомпенсированные соматические заболевания, беременность и период лактации, злоупотребление психоактивными веществами, сопутствующие тяжелые психические расстройства.

Включенные в исследование больные были разделены на две группы (рандомизация с использованием генератора случайных чисел). В контрольной группе (n=13) проводилось стандартное лечение крапивницы (антигистаминные препараты второго поколения, дезинтоксикационная терапия). В основной группе (n=26) стандартная терапия дополнялась назначением алимемазина (использовались дозы от 15 до 30 мг/сут). Тяжесть состояния и содержание субстанции P в сыворотке крови оценивали до начала лечения и спустя 4 нед терапии. Показатели тревожных расстройств определялись на момент включения в исследование и еженедельно на протяжении 4 нед лечения.

Оценку статистической значимости различий между группами сравнения проводили с использованием критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). С целью оценки статистической значимости динамики показателей внутри группы в процессе терапии использовался знаковый ранговый критерий Уилкоксона (Wilcoxon matched-pairs signed-rank test).

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных ПК составил $36,4 \pm 1,1$ года. Тяжесть ПК оценивали в соответствии с рекомендациями Российского национального согласительного документа. Из 93 больных с ПК легкая степень заболевания отмечена у 5 (5,4%), средняя – у 54 (58%), тяжелая – у 34 (36,6%).

Оценка тяжести течения заболевания показала, что у пациентов с ПК преобладало среднетяжелое течение заболевания, хотя можно отметить и значительную долю больных, переносивших заболевание в тяжелой форме.

У всех пациентов с ПК возникновение или обострение последней (при хроническом течении) было связано с наличием психотравмирующей ситуации. Интервал между возникновением стрессовой ситуации и манифестацией дерматоза составил от 7 дней до 6 мес (в условиях сохраняющейся психотравмирующей ситуации), средняя продолжительность – $43 \pm 8,2$ дня. У 68 пациентов (73,1% выборки) психотравмирующая обстановка сохранялась уже после того, как крапивница приняла хроническое течение, тем самым вызывая дальнейшие рецидивы заболевания.

Отмечена следующая структура психотравмирующих ситуаций: резкое изменение социального статуса (30,1% наблюдений), актуальные семейные конфликты (21,5%), конфликтные взаимоотношения на работе (20,4%), тяжелые заболевания членов семьи (12,9%), значимая патология сексуальной сферы (7,5%), смерть близкого человека (4,3%), прочие (5,4%).

Практически у всех больных с ПК высыпания сопровождалось зудом выраженной интенсивности, и во многих случаях он был определяющим симптомом. В среднем интенсивность зуда составила 2,4 балла, в отличие от аутоиммунной крапивницы, при которой данный показатель составил 1,8 балла. Медиана балльной оценки интенсивности зуда в группах больных с ПК и ХАК составила 3 и 2 балла соответственно ($p < 0,03$).

В результате анализа обеих групп по количеству высыпаний было выявлено, что у пациентов с диагнозом ХАК высыпаний больше, чем у больных с ПК. В среднем выраженность высыпаний в группе с ХАК оценена в 2,5 балла, в группе с ПК – в 1,8 балла. Медиана оценки количества высыпаний в группах больных с ПК и ХАК составила 2 и 3 балла соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, в группе больных с ПК зуд более выражен по сравнению с ХАК, количество высыпаний в группе с ПК, напротив, меньше, чем в группе с ХАК. Клинические проявления и степень тяжести ПК обусловлены интенсивным кожным зудом и, в меньшей степени, количеством высыпаний.

Оценка уровня субстанции Р выявила следующее: в группе больных с ПК данный показатель колебался в пределах от 0,004 до 25,00 нг/мл, в группе больных с ХАК – от 0,00 до 0,10 нг/мл, в группе здоровых – от 0,00 до 0,30 нг/мл. Среднее значение уровня субстанции Р в группе с диагнозом ХАК составило $0,006 \pm 0,005$ нг/мл, в группе здоровых – $0,026 \pm 0,02$ нг/мл, в группе с ПК – $8,46 \pm 0,95$ нг/мл; медиана 0,00 нг/мл для групп с ХАК и здоровых и 3,20 нг/мл для группы с ПК ($p < 0,0001$).

Сравнение групп по степени выраженности тревожных расстройств (оценка по краткой шкале Гольдберга для оценки тревоги) выявило статистически значимые различия между группами с ХАК и ПК ($p < 0,0001$). Среднее значение данного показателя в группе с ХАК составило 2,55 балла, медиана – 2,5 балла (отсутствие значимых тревожных расстройств); среднее значение в группе с ПК – 6,04 балла, медиана – 6 баллов (клинически значимая тревога; рис. 1).

В основной группе завершили терапию алимемазином 24 (92,3%) больных. Один пациент выбыл по причине отказа от лечения, второй – в связи со значимыми нежелательными явлениями (НЯ). В контрольной группе выбыл один человек (отказ от терапии).

НЯ в процессе терапии алимемазином отмечены у 4 пациентов (15,4% наблюдений): избыточный седативный эффект ($n=3$), головокружение ($n=2$), тахикардия ($n=1$), сухость во рту ($n=1$). В одном наблюдении выраженность НЯ (избыточный седативный эффект, головокружение, тахикардия) была значительной и привела к выбыванию пациента из исследования. В трех наблюдениях НЯ оценены как «легкие» и «умеренные», коррекция дозы привела к умень-

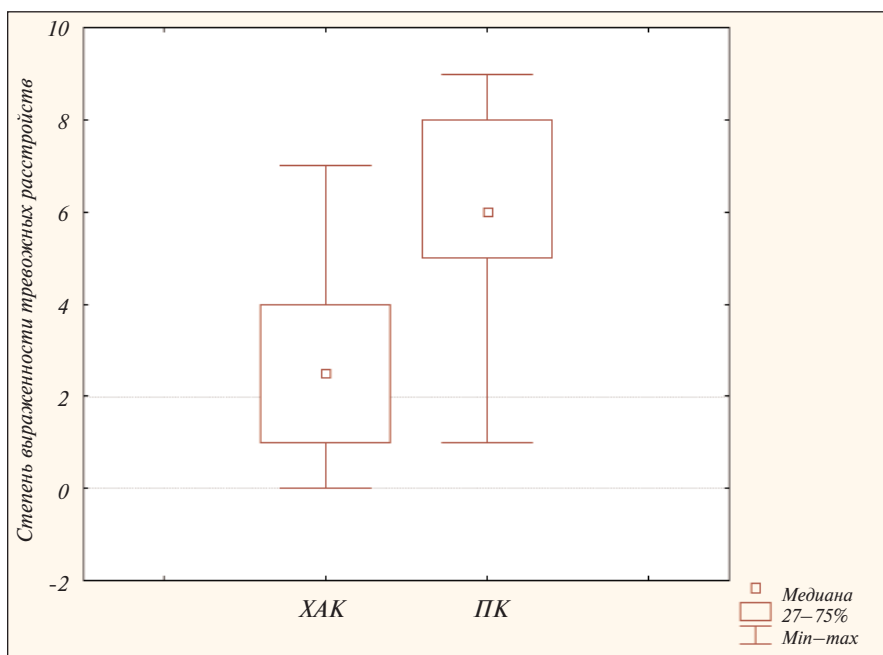


Рис. 1. Распределение степени выраженности тревожных расстройств

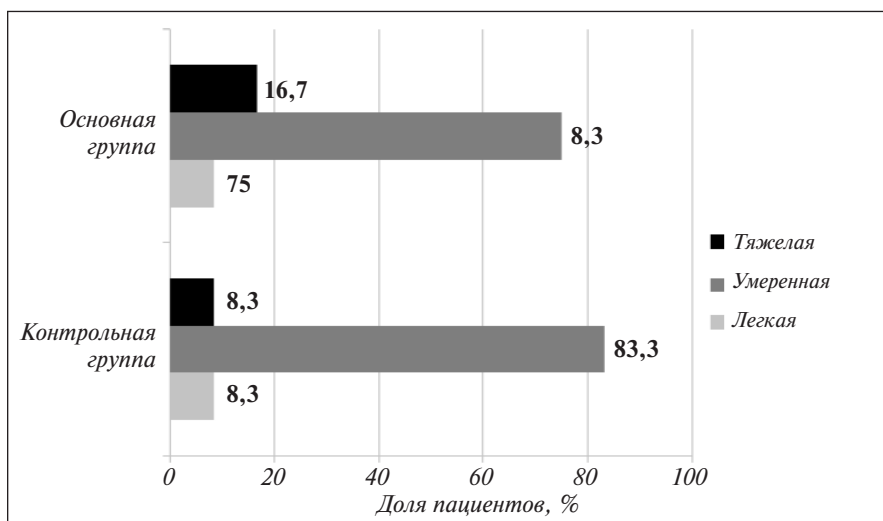


Рис. 2. Тяжесть состояния пациентов (до лечения)

шению их выраженности. В целом переносимость алимемазина следует оценить как высокую.

Показатели тяжести состояния пациентов в основной и контрольной группах до начала терапии отражены на рис. 2.

Как в основной (75% наблюдений), так и в контрольной группе (83,3% наблюдений) преобладала умеренная тяжесть проявлений крапивницы. Статистически значимых различий между группами по показателю тяжести состояния не выявлено ($p > 0,5$).

На рис. 3 отображены показатели тяжести состояния пациентов в конце исследования (4 нед терапии).

В соответствии с представленными данными спустя 4 нед терапии в основной группе преобладали пациенты с отсутствием симптомов заболевания, в контрольной группе – с проявлениями патологии легкой тяжести. Больных с тя-

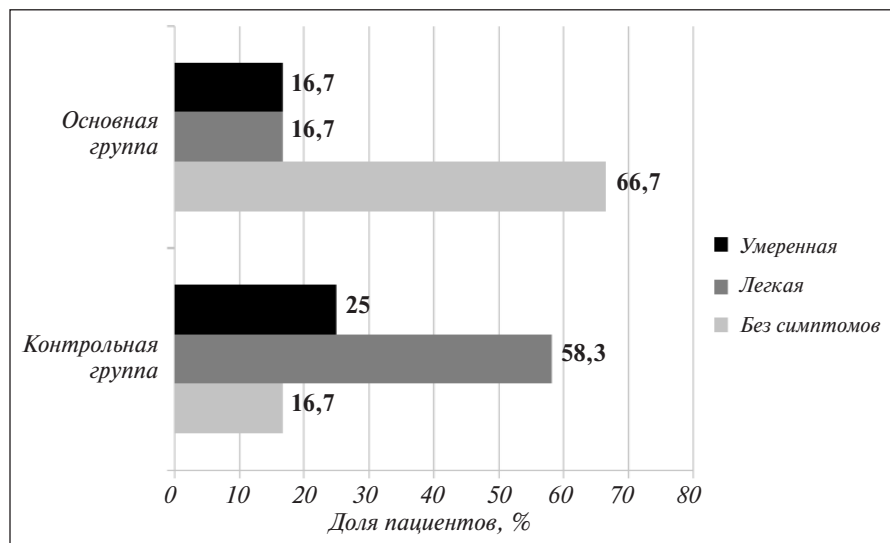


Рис. 3. Тяжесть состояния пациентов (окончание исследования)

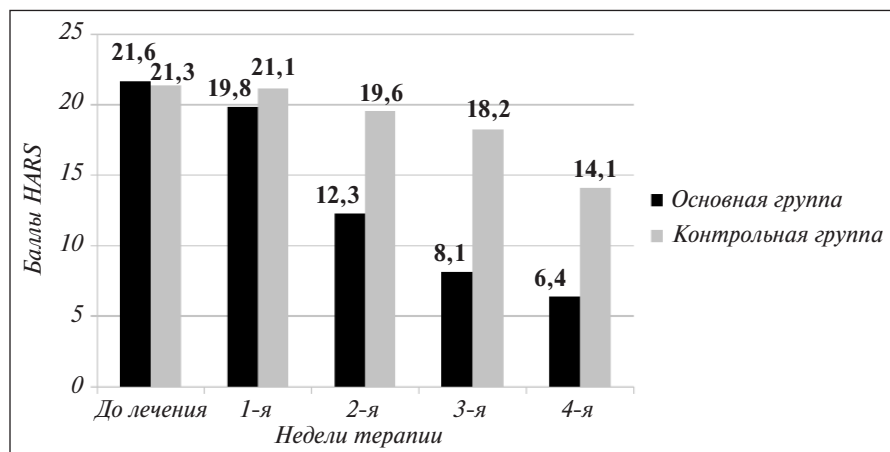


Рис. 4. Динамика тревожных расстройств

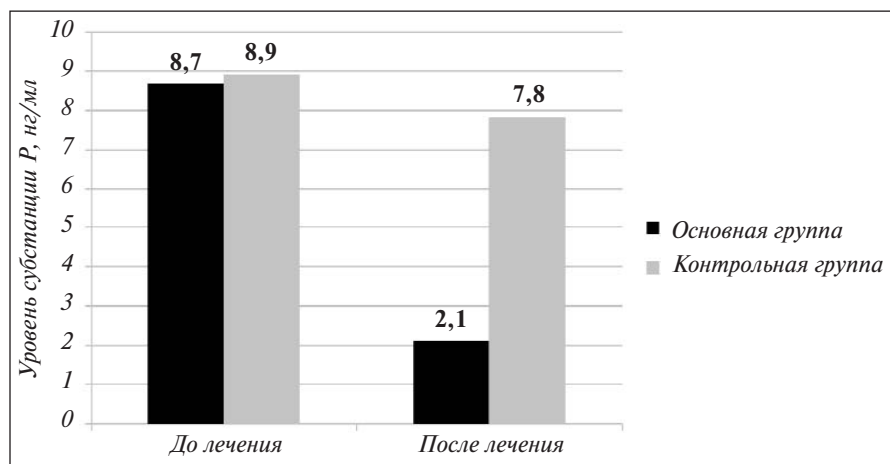


Рис. 5. Динамика изменения уровня субстанции Р до и после лечения

болевания по сравнению с исходными показателями (контрольная группа $p < 0,003$; основная группа $p < 0,0001$). При сравнении групп между собой отмечено статистически значимое преимущество (меньшая тяжесть заболевания) в пользу основной группы по сравнению с контролем ($p < 0,03$).

Динамика тревожных расстройств в основной и контрольной группах (по шкале Гамильтона для оценки тревоги) отражена на рис. 4.

Пациенты обеих групп на момент включения в исследования обнаруживали повышенный уровень тревоги, статистически значимых различий между группами по выраженности тревоги не отмечено ($p > 0,5$). В процессе терапии в основной группе отмечена редукция тревожных расстройств. Статистически значимое по сравнению с исходными показателями снижение выраженности тревоги зарегистрировано на второй неделе терапии ($p < 0,01$). Редукция тревожных расстройств продолжалась до конца исследования, и на последней неделе показатель тревоги по шкале Гамильтона составил 6,4 балла, что соответствует отсутствию тревожного состояния. Снижение выраженности тревоги статистически значимо по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$).

В контрольной группе статистически значимая редукция тревоги в сравнении с данными на момент включения достигнута лишь на последней неделе лечения ($p < 0,01$). При сравнении показателей анализируемых групп установлено, что выраженность тревоги у пациентов, получавших алимемазин, была ниже, чем в контрольной группе, начиная со второй недели терапии и до конца периода наблюдения ($p < 0,05$).

Изменение содержания субстанции Р отражено на рис. 5.

В соответствии с полученными данными, до начала терапии в обеих группах имел место повышенный уровень субстанции Р, значимых различий между группами по данному показателю не выявлено ($p > 0,05$). В процессе лечения в основной группе произошло статистически значимое снижение содержания субстанции Р в

сравнении с показателями на момент включения ($p < 0,001$). В контрольной группе ее уровень оставался повышенным, изменения не значимы по сравнению с исходными показате-

лями проявлениями крапивницы в анализируемых группах к концу исследования не выявлено. В обеих группах имело место статистически значимое снижение тяжести за-

лями ($p > 0,05$). При сравнении двух групп пациентов в конце исследования установлено, что уровень субстанции Р ниже у больных, получавших терапию алимемазином ($p < 0,001$).

В процессе исследования установлен ряд особенностей клинической картины и иммунологического статуса пациентов, страдающих ПК. Выявлены различные психотравмирующие ситуации, предшествовавшие развитию ПК. Можно предположить, что у данной категории больных наличие психогении является ведущим звеном, обуславливающим развитие патологии. В клинической картине психогенной формы, в отличие от других вариантов крапивницы, доминируют проявления зуда при меньшей выраженности собственно кожных проявлений. Важно отметить и высокий уровень тревожных расстройств, не характерный для больных с другими формами крапивницы.

Выраженное повышение концентрации субстанции Р у больных с ПК позволяет утверждать, что у данной группы пациентов имеет место включение стресс-индуцированной активации нейрогенного воспаления в патогенез заболевания. Субстанция Р, выделяясь из свободных нервных окончаний, запускает нейроиммунные механизмы, результатом чего является манифестация данной формы крапивницы. Кроме того, можно предположить ее участие в формировании клинических проявлений ПК и на центральном уровне. Так, высокий уровень тревожных расстройств у больных ПК, с учетом данных об участии субстанции Р в патогенезе психогенных тревожных расстройств, может свидетельствовать о повышении ее уровня в центральной нервной системе при ПК. Изменение уровня субстанции Р выявлено лишь при психогенном вариан-

те и не отмечено при иных формах крапивницы, что позволяет считать ее биологическим маркером ПК.

Терапевтический эффект был выше в основной группе (пациенты, получавшие лечение алимемазином). Терапия алимемазином способствовала редукции как симптомов крапивницы (зуд, кожные высыпания), так и тревожных расстройств. Кроме того, отмечено снижение уровня субстанции Р в сыворотке крови, чего не наблюдалось при стандартном лечении. Способность повлиять на концентрацию субстанции Р, играющую ключевую роль в патогенезе ПК, позволяет утверждать, что использование алимемазина патогенетически обоснованно и позволяет достичь не только уменьшения клинических симптомов, но и повлиять на иммунологические механизмы, лежащие в основе ПК.

Полученные данные свидетельствуют о правомерности выделения ПК в отдельную форму и возможности отграничения ее от иных клинических вариантов хронической крапивницы.

Установлены следующие диагностические критерии ПК: наличие психотравмирующей ситуации, манифестация кожных проявлений после психогении, высокий уровень тревожных расстройств, преобладание проявлений зуда над собственно кожными симптомами крапивницы, повышение концентрации субстанции Р (биологического маркера ПК).

Терапия алимемазином обеспечивает редукцию симптомов крапивницы и сопутствующих тревожных расстройств. Использование данного препарата патогенетически обоснованно и приводит к коррекции имеющихся иммунологических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смуглевич АБ, Иванов ОЛ, Львов АН, Дороженко ИЮ. Психодерматология: современное состояние проблемы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;104(11):4–14. [Smulevich AB, Ivanov OL, L'vov AN, Dorozhenko IYu. Psychodermatology: current state of a problem. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(11):4–14. (In Russ.)]
2. Harth W, Gieler U, Kusnir D, Tausk FA. Clinical management in psychodermatology. Berlin: Springer; 2009. 297 p.
3. Jafferany M. Psychodermatology: a guide to understanding common psychocutaneous disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(3):203–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.4088/PCC.v09n0306>.
4. Guillet G, Garcia C, Guillet MH. Urticaire et psychisme: du constat clinique aux neuropeptides. *Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1998;38(4):401–14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457\(98\)80062-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(98)80062-2).
5. Gupta M, Gupta A. Psychodermatology: an update. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(6):1030–46. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)90284-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90284-4).
6. Sachdeva S, Gupta V, Amin SS, Tahseen M. Chronic urticarial. *Indian J Dermatol*. 2011;56(6):622–8. DOI: [10.4103/0019-5154.91817](https://doi.org/10.4103/0019-5154.91817).
7. Гребенченко ЕИ, Гушин ИС, Феденко ЕС. Механизм кожного зуда при atopическом дерматите. Российский аллергологический журнал. 2009;(3):3–12. [Grebchenko EI, Gushchin IS, Fedenko ES. Mechanisms of itch in atopie dermatitis. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2009;(3):3–12. (In Russ.)]
8. Султанова НГ. Анализ межсистемного взаимодействия ряда нейроиммунных показателей при atopической бронхиальной астме у детей. Цитокины и воспаление. 2011;10(1):18–23. [Sultanova NG. Analysis of some neuroimmune interactions in children with atopie asthma. *Tsitokiny i vospalenie*. 2011;10(1):18–23. (In Russ.)]
9. Broom BC. A reappraisal of the role of «mindbody» factors in chronic urticarial. *Postgrad Med J*. 2010;86(1016):365–70. DOI: [10.1136/pgmj.2009.096446](https://doi.org/10.1136/pgmj.2009.096446).
10. Foreman JC. Substance P and calcitonin gene-related peptide effect on mast cells and in human skin. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1997;82(3–4):366–71.
11. Luger TA, Lotti T. Neuropeptides: role in inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;10(3):207–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.1998.tb00736.x>.
12. Pincelli C, Fantini F, Giannetti A. Neuropeptides and skin inflammation. *Dermatology*. 1993;187(3):153–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000247232>.
13. Liezmann C, Klapp B, Peters EM. Stress, atopy and allergy: a re-evaluation from a psychoneuroimmunologic perspective. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(1):37–40. DOI: [10.4161/derm.3.1.14618](https://doi.org/10.4161/derm.3.1.14618).
14. Singh LK, Pang X, Alexacos N, et al. Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: a link to neurogenic skin disorders. *Brain Behav Immun*. 1999;13(3):225–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/brbi.1998.0541>.
15. Arck P, Paus R. From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5–6):347–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000104863>. Epub 2007 Aug 6.
16. Panconesi E, Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics. *Dermatologic Clin*. 1996;14(3):399–421. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635\(05\)70368-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70368-5).
17. Ebner K, Muigg P, Singewald G,

- Singewald N. Substance P in stress and anxiety: NK-1 receptor antagonism interacts with key brain areas of the stress circuitry. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1144:61–73.
DOI: 10.1196/annals.1418.018.
18. Ebner K, Singewald N. The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino Acids.* 2006;31(3):251–72.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-006-0335-9>. Epub 2006 Jul 6.
19. McLean S. Do substance P and the NK1 receptor have a role in depression and anxiety? *Curr Pharm Des.* 2005;11(12):1529–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612053764779>.
20. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ.* 1988;297(6653):897–9.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.297.6653.897>.
21. Крапивница и ангиоотек. Рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ. Москва: Фармарус Принт Медиа; 2007. С. 8–9. [Small tortoiseshell and angiooedem. Rekomendatsii dlya prakticheskikh vrachei. Rossiiskii natsional'nyi soglasitel'nyi document [Recommendations for practical doctors. Russian national conciliatory document]. Moscow: Farmarus Print Media; 2007. P. 8–9.]
22. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50–5.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>.
23. Ибрагимов ДФ. Алимемазин во врачебной практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(9):76–8. [Ibragimov DF. Alimemazine in medical practice. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;108(9):76–8. (In Russ.)]
24. Krause L, Shuster S. Mechanism of action of antipruritic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287(6400):1199–200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.287.6400.1199>.
25. Mohammadi R, Gaudoneix-Taieb M, Armand-Branger S, et al. Value of trimeprazine among hypnotics in a psychiatric facility. *Encephale.* 2000; 26(5):75–80.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.