

# Комбинированная терапия как современное направление лечения аллергического ринита

А.В. Емельянов✉

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных заболеваний, поражающих от 10 до 40% населения в разных странах мира, в том числе и в России. Оно является значимым фактором риска развития бронхиальной астмы и болезней верхних дыхательных путей, существенно ухудшает качество жизни пациентов, оказывая отрицательное влияние на качество их сна, способность к обучению, производительность труда, может вызывать депрессию и тревогу, повышает риск производственного травматизма и из-за широкой распространенности имеет высокую стоимость лечения. Предпосылками создания для терапии АР фиксированных комбинаций, содержащих интраназальные глюкокортикостероиды и H1-антигистаминные средства, явились потребность большинства пациентов в нескольких препаратах из-за тяжести его течения, недостаточный контроль заболевания при монотерапии, фармакологические свойства входящих в состав компонентов и результаты выполненных клинических исследований. В настоящем обзоре обсуждаются характеристики новой интраназальной комбинации, содержащей мометазона фуруат (МФ) и олопатадин (ОЛО). Результаты выполненных двойных слепых плацебо-контролируемых и открытых исследований свидетельствуют о том, что она уменьшает выраженность назальных и глазных симптомов сезонного и круглогодичного АР. Назальный спрей МФ/ОЛО улучшает качество жизни и характеризуется хорошей безопасностью. Эффективность комбинации МФ/ОЛО выше, чем у входящих в ее состав отдельных компонентов. Быстрота действия, выраженное и стойкое (в течение 12 мес) влияние на симптомы способны повысить приверженность пациентов к проводимому лечению и улучшить контроль АР.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, фиксированные комбинации, мометазона фуруат, олопатадин

**Для цитирования:** Емельянов А.В. Комбинированная терапия как современное направление лечения аллергического ринита. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 862–866. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200995

REVIEW

## Combine therapy as a modern approach to treatment of allergic rhinitis

Alexander V. Emelyanov✉

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common allergic diseases affecting from 10 to 40% of the population in different countries, including Russia. AR is a risk factor of bronchial asthma, other upper airway disease and may decrease patient quality of life, their productivity, increase probability of occupational traumatism, depression and anxiety. AR also presents a substantial economic burden. The rationale to use fixed dose combination of intranasal steroids and topical H1 antihistamines includes suboptimal control of symptoms by monotherapy, its complementary pharmacologic activity and the results of clinical trials. This review focused on fixed dose combination of intranasal mometasone furoate and olopatadine. Double blind placebo-controlled and open clinical trials have confirmed that this combination decreased severity of nasal and ocular symptoms of seasonal and perennial AR, improved patient quality of life and had a good tolerability. Its efficacy was higher than those of monotherapy. Fast onset of action and sustainable effect on symptoms (during 1 yr) may improve adherence patients to the treatment and control of symptoms of AR.

**Keywords:** allergic rhinitis, fixed dose combinations, mometasone furoate, olopatadine

**For citation:** Emelyanov AV. Combine therapy as a modern approach to treatment of allergic rhinitis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 862–866. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200995

## Введение

Последние десятилетия характеризуются ростом числа пациентов с аллергическими заболеваниями, из которых наиболее распространенным является аллергический ринит (АР). Установлено, что АР страдает от 10 до 40% населения в разных странах мира, в том числе и в России. Это заболевание – значимый фактор риска развития бронхиальной астмы и болезней верхних дыхательных путей (хронического синусита, отита, евстахиита и др.). Оно существенно ухудшает качество жизни пациентов, отрицательно влияя на качество их сна, способность к обучению, производительность труда, может вызывать депрессию, тревогу и повышать риск производственного травматизма [1].

Исследования, выполненные в разных странах мира, показали высокий уровень затрат на лечение АР из-за его широкой распространенности. Так, в Швеции прямые и непрямые расходы составили 961,1 евро на 1 пациента с АР в год, что с учетом численности населения страны достигает 1,3 млрд евро в год [2]. Непрямые экономические потери от нелеченого АР, связанные с абсентеизмом (случаями временной нетрудоспособности) и презентеизмом (когда заболевший работник проводит на рабочем месте больше времени, чем это необходимо из-за опасений потерять работу, но работает неэффективно) пациентов, в странах Европейского союза варьируют от 55 до 155 млн евро в год (в среднем 2405 евро в год на 1 больного), а в США – 5,2 млрд дол. США в год [3, 4].

## Информация об авторе / Information about the author

✉ Емельянов Александр Викторович – д-р мед. наук, проф. Тел.: +7 (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8574-6869

✉ Alexander V. Emelyanov. E-mail: emelav@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8574-6869

## Ведение АР

В международных и национальных рекомендациях для лечения АР предусмотрены элиминация этиологически значимого аллергена, сублингвальная и подкожная аллерген-специфическая иммунотерапия, фармакотерапия и обучение пациентов. К рекомендуемым лекарственным препаратам относятся пероральные и топические Н1-антигистаминные препараты II поколения, интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС), кромоны (интраназальные и глазные), антииммуноглобулин Е (омализумаб). В качестве средств «неотложной помощи» рекомендованы деконгестанты, топические холинолитики и системные ГКС [5]. Эти препараты используются в виде ступенчатой терапии в зависимости от контроля заболевания, для оценки которого рекомендуется визуальная аналоговая шкала [5].

Показано, что значительная часть пациентов (63–76%) имеет среднетяжелое и тяжелое течение АР [6–9], в связи с чем вынуждена использовать несколько лекарственных средств для его лечения.

Одной из наиболее часто используемых в клинической практике для лечения АР является фиксированная комбинация, содержащая ИнГКС и топические Н<sub>1</sub>-антигистаминные средства. Предпосылками для ее создания стали потребность большинства пациентов с АР в нескольких препаратах, недостаточный контроль заболевания при монотерапии, фармакологические свойства входящих в состав компонентов и результаты выполненных клинических исследований.

В статье обсуждаются характеристики новой фиксированной комбинации, содержащей ИнГКС мометазона фурилат (МФ) и Н<sub>1</sub>-антигистаминный препарат олопатадин – ОЛО (Риалтрис, назальный спрей, в 1 дозе 25/665 мкг, режим дозирования: 2 впрыскивания в каждую половину носа 2 раза в день), которая недавно зарегистрирована в России для лечения сезонного (САР) и круглогодичного (КАР) АР у взрослых и детей с 12 лет.

## Фармакологические свойства МФ и ОЛО

МФ – хорошо известный ИнГКС, которой используется для лечения и профилактики АР с 1998 г. Он обладает высоким сродством к глюкокортикостероидным рецепторам, подавляет раннюю и позднюю фазу иммуноглобулин Е-зависимой реакции, обладает выраженным и длительным (до 24 ч) противовоспалительным эффектом, а также низкой (<1%) биодоступностью. МФ уменьшает выраженность назальных (заложенность носа, зуд, чиханье, ринорею) и глазных симптомов АР. Показано, что его длительное использование не приводит к атрофии слизистой оболочки полости носа [10, 11]. Недостатком МФ является отсроченное начало его действия (через 3–4 ч после введения в полость носа).

ОЛО – топическое высокоселективное Н1-антигистаминное средство II поколения, не обладает активностью в отношении Н<sub>2</sub> и Н<sub>3</sub>-гистаминовых рецепторов, не связывается с α-адренергическими, дофаминергическими и мускариновыми рецепторами [12].

Помимо антигистаминного ОЛО обладает свойствами стабилизаторов мембран тучных клеток. В эксперименте показано, что ОЛО является единственным антигистаминным препаратом, который не оказывал значимого влияния на поверхность клеточных мембран. В отличие от него другие Н1-антигистаминные средства в терапевтических концентрациях разрушали мембраны тучных клеток конъюнктивы и эпителия роговицы, что сопровождалось высвобождением из них медиаторов и ферментов [13].

Показано, что ОЛО обладает способностью ингибировать продукцию и высвобождение разных воспалительных медиаторов и цитокинов, что не связано с его антигистаминной активностью. Воздействуя на синтез арахидоновой кислоты, препарат уменьшал образование лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, тромбоксана А<sub>2</sub> – важных медиаторов поздней фазы аллергической реакции [14].

ОЛО в форме назального спрея одобрен в США у пациентов с САР старше 6 лет. В России препарат зарегистрирован в форме глазных капель, в интраназальной форме входит только в состав назального спрея Риалтрис. ОЛО характеризуется быстрым началом действия (в течение 15–30 мин), которое продолжается до 12 ч [15]. Абсолютная системная биодоступность препарата при интраназальном применении составляет 57%, период его полувыведения из крови – примерно 7–8 ч. ОЛО выводится преимущественно почками, большая часть его дозы (60–70%) экскретируется в неизменном виде. Он не метаболизируется системой цитохрома Р450 и не обладает взаимодействием с другими лекарственными средствами. В продолжительном исследовании у пациентов с КАР на протяжении 12 мес непрерывного применения ОЛО не было выявлено отрицательного влияния на интервал QT. При интраназальном введении ОЛО уменьшал выраженность назальных симптомов (зуда, чиханья, ринореи, заложенности носа) АР [15].

Эффективность ОЛО изучена в хорошо спланированных клинических исследованиях у пациентов с САР старше 6 лет. В рамках многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у 677 пациентов с сенсibilизацией к горному кедру применение 0,6% назального спрея ОЛО по 2 дозы 2 раза в день приводило к снижению показателей ретроспективной (rTNSS) и моментальной (iTNSS) общей оценки назальных симптомов. Было отмечено уменьшение на 30,1% от исходного ( $p < 0,001$ ) общей оценки назальных симптомов по шкале TNSS (Total Nasal Symptom Score), включая все индивидуальные назальные симптомы ( $p \leq 0,002$ ) в течение 2-недельного курса лечения. Применение ОЛО приводило к улучшению глазных симптомов, таких как зуд в глазах ( $p < 0,001$ ) и слезотечение ( $p = 0,008$ ) [16]. В рамках другого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования с участием 565 пациентов с САР применение 0,6% назального спрея ОЛО приводило к статистически и клинически значимому улучшению назальных и глазных симптомов, а также качества жизни в течение 14 дней терапии. Препарат превосходил плацебо по результатам вопросника качества жизни, связанного с риноконъюнктивитом (RQLQ), по всем 7 доменам: активность ( $p < 0,001$ ), сон ( $p < 0,001$ ), неназальные/глазные симптомы ( $p < 0,004$ ), практические проблемы ( $p < 0,001$ ), назальные симптомы ( $p < 0,004$ ), глазные симптомы ( $p < 0,02$ ) и эмоциональные аспекты ( $p < 0,001$ ). Переносимость ОЛО была хорошей, нежелательные явления (НЯ) были легкими и средней степени тяжести и не приводили к отмене терапии. Наиболее частые НЯ – дисгевзия (9,2%), головная боль (2,2%), эпистаксис (3,8%), сонливость отмечена только в 0,5% случаев [17].

В 2-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 130 пациентов с САР лечение 0,6% назальным спреем ОЛО (2 спрея в каждый носовой ход дважды в день) или 50 г назальным спреем флутиказона пропионата – ФП (2 спрея в каждый носовой ход) приводило к выраженному уменьшению назальных и глазных симптомов АР в обеих группах, при этом в группе ОЛО показано более раннее и выраженное уменьшение чиханья, ринореи, зуда в носу и глазах, слезотечения,

покраснения глаз [28]. Сходные данные получены в другом 4-недельном сравнительном исследовании ОЛО и ФП у пациентов с АР. Не было значительной разницы между обоими препаратами в облегчении таких симптомов, как чихание, зуд в носу, слезотечение, зуд неба и зуд в ушах, однако ФП был эффективнее в отношении заложенности носа (96,7% vs 83,6%) [18].

Одними из наиболее частых НЯ, ограничивающих применение топических интраназальных препаратов, являются неприятный вкус и дискомфорт в области слизистой носа. Для оценки профиля переносимости ОЛО проведено несколько сравнительных исследований с другим часто применяемым препаратом этой группы –azelastinom (АЗЕ). В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном 110 взрослых пациентов с АР попеременно получили 0,6% назальный спрей ОЛО и 0,1% спрей АЗЕ с целью оценки сенсорных характеристик непосредственно после и через 45 мин после применения. Второй препарат применялся через 24 ч после первого дня для соблюдения периода вымывания. Результаты анализа показали, что ОЛО превзошел АЗЕ по оценке послевкусия (60,6% против 30,3%;  $p=0,0005$ ), предпочтением пациентов (62,4% против 33,9%;  $p=0,0001$ ) и готовности пациентов к длительному использованию (60,9% против 34,5%;  $p=0,0004$ ); 54,1 и 32,1% пациентов отдали предпочтение вкусовым качествам и запаху ОЛО по сравнению с 27,5 и 11,9% респондентов, предпочитавших АЗЕ. В совокупности результаты этого исследования продемонстрировали, что пациенты могут иметь более высокую степень приверженности ОЛО по сравнению с АЗЕ в лечении АР, что может привести к лучшему контролю симптомов заболевания за счет хорошего комплаенса [19].

В другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с группой активного и плацебо-контроля 544 пациента старше 12 лет с САР были распределены в 3 группы, получавших терапию ОЛО, АЗЕ и плацебо. Целью исследования стало определение эффективности, безопасности и переносимости ОЛО по сравнению с АЗЕ и плацебо. Результаты эффективности показали клинически и статистически значимое различие между ОЛО и плацебо как в отношении уменьшения назальных симптомов по шкале TNSS ( $p=0,003$ ), так и по показателям улучшения качества жизни, связанного с риноконъюнктивитом ( $p=0,005$ ). Эффективность ОЛО и АЗЕ была сопоставимой. Профиль переносимости и безопасности обоих препаратов оказался благоприятным и в целом сравним с плацебо. Наиболее частым НЯ стал горький вкус, частота и степень интенсивности которого были достоверно выше в группе АЗЕ по сравнению с ОЛО [20].

Начало и продолжительность действия назального спрея ОЛО изучались в одноцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах в камере воздействия факторов окружающей среды с участием 425 пациентов с АР. Пациенты были рандомизированы для получения ОЛО, МФ и плацебо. Симптомы аллергии (чихание, насморк, зуд и заложенность носа) оценивались пациентами в 16 временных точках в течение 12 ч после введения дозы. ОЛО превосходил плацебо в снижении общих назальных симптомов (TNSS) через 30 мин после приема дозы и удерживал превосходство в течение как минимум 12 ч ( $p<0,05$ ). Начало действия МФ, которое определялось по первой временной точке, продемонстрировавшей разницу с плацебо, не наблюдалось до 150 мин после введения дозы и было меньше по величине по сравнению с ОЛО. Величина снижения TNSS для МФ состави-

ла 2,0 балла по сравнению с 1,4 балла для плацебо, но была значительно меньше, чем у ОЛО (2,8 балла) [21].

Таким образом, отсроченное начало действия ИнГКС является одной из предпосылок для использования их комбинации с интраназальными H1-антигистаминными препаратами, для которых характерен быстрый терапевтический эффект. По данным ряда исследований, комбинация пероральных антигистаминных препаратов с ИнГКС не показала преимуществ над монотерапией ИнГКС, особенно в отношении заложенности носа [1, 22, 23]. Напротив, комбинация ИнГКС с интраназальными антигистаминными препаратами продемонстрировала не только более быстрое начало действия, но и лучшую эффективность по сравнению с монотерапией топическими ГКС.

## Клинические исследования комбинации МФ и ОЛО

Программа клинической разработки фиксированной комбинации ОЛО/МФ (Риалтрис, назальный спрей) включала 8 завершенных исследований: 1 исследование для подтверждения основной гипотезы, 2 исследования I фазы, 1 исследование II фазы и 4 исследования III фазы) с участием >4500 здоровых добровольцев и пациентов с АР в возрасте  $\geq 12$  лет.

Исследования фармакокинетики с участием здоровых добровольцев показали, что биодоступность МФ и ОЛО в составе фиксированной комбинации не отличается от таковой при их раздельном использовании [24, 25]. Это означает, что форма выпуска фиксированной комбинации и наличие второго компонента в ее составе не оказывают существенного влияния на фармакокинетику МФ и ОЛО.

Подбор оптимальной дозы ОЛО/МФ (665/25 мкг) осуществлялся в исследовании II фазы длительностью 14 дней, включавшем 1111 пациентов с сезонным АР в возрасте 12 лет и старше. Было установлено, что прием препарата 2 раза в день по 2 впрыскивания в каждую половину носа, в отличие от его однократного введения, более эффективен в отношении назальных симптомов, чем плацебо и терапия монокомпонентами в эквивалентных дозах. Переносимость всех режимов лечения оказалась сопоставимой [26]. На основании полученных результатов двукратный прием ОЛО/МФ (665/25 мкг, 2 впрыскивания 2 раза в день) в день выбран для программы исследований III фазы.

Эффективность и безопасность МФ/ОЛО при САР и КАР у взрослых и детей 12 лет и старше изучались в 4 клинических исследованиях (GSP 301-201, GSP 301-301, GSP 301-303 и GSP 301-304) II и III фазы. Три из них были построены по идентичному дизайну и продолжались 14 дней. Суммарно в них вошел 2971 пациент с сезонным АР (сенсibilизация к весенне-летним и осенним пыльцевым аллергенам) в возрасте от 12 до 87 лет. Пациенты были разделены на 4 группы: получавшие плацебо, ОЛО назальный спрей (665 мкг), МФ назальный спрей (25 мкг) и фиксированную комбинацию ОЛО/МФ в виде назального спрея (625/25 мкг). Исследуемые препараты назначались по 2 впрыскивания в каждую половину носа 2 раза в день.

Анализ полученных данных показал, что комбинация ОЛО/МФ по сравнению с плацебо и монокомпонентами более эффективно купирует назальные и глазные симптомы САР, а также улучшает качество жизни пациентов. Эффект ОЛО/МФ развивался в течение 10–15 мин после интраназального введения препарата и сохранялся в течение всего периода лечения [27–29]. Переносимость препарата была хорошей. Наиболее частые побочные эффекты – головная боль, дисгевзия и эпистаксис.

Длительная безопасность и эффективность ОЛО/МФ изучены в 52-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 601 пациента с КАР в возрасте 12 лет и старше. Участники были распределены на 3 группы в соотношении 4:1:1. Первая получала исследуемый препарат, 2 и 3-я – плацебо (растворитель с рН 3,0 и 7,0) по 2 впрыскивания в каждую половину носа 2 раза в день. Применение разных плацебо в данном исследовании объясняется гипотезой повышения риска местных НЯ, связанных с рН Риалтрис (рН 3,7). Для оценки влияния рН растворителя препарата на профиль безопасности один из плацебо выбран с аналогичным рН (3,7), второй – с нейтральным (7,0). На 52-й нед общие показатели НЯ, связанных с лечением, были численно выше в группе плацебо с рН 7,0, чем в остальных двух группах. Наиболее частые побочные эффекты в группе лечения Риалтрис – носовые кровотечения (4,6%), головная боль (4,1%), назальный дискомфорт (2,5%), дисгевзия (2,0%), сонливость (0,8%). Комбинация ОЛО/МФ по сравнению с плацебо существенно уменьшала выраженность всех назальных симптомов КАР, начиная с первой недели и до конца наблюдения, без признаков тахифилаксии [30].

Результаты выполненных плацебо-контролируемых исследований II и III фазы продолжительностью от 2 до 52 нед свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости фиксированной комбинации ОЛО/МФ при САР и КАР. Препарат начинает действовать через 10–15 мин после его интраназального введения, при этом его эффект остается стойким в течение года непрерывного лечения.

Для регистрации комбинации ОЛО/МФ (Риалтрис, назальный спрей) в Российской Федерации выполнено многоцентровое открытое исследование его эффективности и безопасности по сравнению с фиксированной комбинацией АЗЕ/МФ (140/50 мкг в 1 дозе) в течение 14 дней при сезонном АР у 278 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет [31]. Авторами показано, что ОЛО/МФ достоверно уменьшает выраженность назальных и глазных симптомов САР, а также улучшает ринитассоциированное качество жизни пациентов. Эффективность препарата в течение курса лечения была выше, чем комбинации АЗЕ/МФ, при этом профиль безопасности 2 фиксированных комбинаций был сходным. Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов были дисгевзия, головная боль и сонливость.

Таким образом, фиксированная комбинация, содержащая ОЛО/МФ, является новым эффективным препаратом с благоприятным профилем безопасности и переносимости для лечения САР и КАР. Ее эффективность выше, чем у входящих в состав отдельных компонентов. Быстрота действия, выраженное и стойкое влияние на назальные и глазные симптомы могут существенно повысить приверженность пациентов проводимому лечению и улучшить контроль АР. Применение препарата с 12 лет расширяет возможности достижения контроля симптомов АР у подростков, а значит, и профилактики его осложнений в более взрослом возрасте.

**Конфликт интересов.** Статья опубликована при поддержке компании Гленмарк.

**Conflict of interests.** The article was published with the support of the Glenmark company.

#### Список сокращений

АЗЕ – азеластин  
АР – аллергический ринит  
ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды  
КАР – круглогодичный аллергический ринит  
МФ – мометазона фураат  
НЯ – нежелательные явления

ОЛО – олопатадин  
САР – сезонный аллергический ринит  
ФП – флутиказона пропionato  
TNSS – Total Nasal Symptom Score (общая шкала оценки назальных симптомов)

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:95. DOI:10.1038/s41572-020-00227-0
2. Cardell LO, Olsson P, Andersson M, et al. TOTALL: high cost of allergic rhinitis – a national Swedish population-based questionnaire study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:15082. DOI:10.1038/npcr.2015.82
3. Zuberbier T, Lötvall J, Simoons S, et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy*. 2014;69(10):1275-9. DOI: 10.1111/all.12470
4. Dierick B, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(5):437-53. DOI:10.1080/14737167.2020.1819793
5. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(Suppl. 5):S.147-334. DOI:10.1067/mai.2001.118891
6. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., и др. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. *Терапевтический архив*. 2003;75(1):23-6 [Fedoseev GB, Emelyanov AV, Sergeeva GR, et al. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis among adult population of Saint-Petersburg. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2003;75(1):23-6 (in Russian)]
7. Ненашева Н.М., Шилenkova В.В. Контроль симптомов аллергического ринита у взрослых лиц в Российской Федерации: результаты онлайн-опроса. *РМЖ «Медицинское обозрение»*. 2021;51(1):25-31 [Nenasheva NM, Shilenkova VV. Control of allergic rhinitis symptoms in adults in the Russian Federation: online survey results. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(1):25-31 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-1-25-31
8. Caimmi D, Baiz N, Sanyal S, et al. Discriminating severe seasonal allergic rhinitis. Results from a large nation-wide database. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207290. DOI:10.1371/journal.pone.0207290
9. Pitman R, Paracha N, Parker C, et al. Episode pattern and healthcare utilisation in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 2012;67(Suppl. 96):342
10. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008;63:1280-91. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x
11. Pasali D, Spinosi MC, Crisanti A, Bellussi LM. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:18. DOI:10.1186/s40248-016-0054-3
12. Sharif NA, Xu SX, Yanni JM. Olopatadine (AL-4943A): ligand binding and functional studies on a novel, long acting H1-selective histamine antagonist and anti-allergic agent for use in allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1996;12(4):401-7. DOI:10.1089/jop.1996.12.401

13. Brockman HL, Momsen MM, Knudtson JR, et al. Interactions of olopatadine and selected antihistamines with model and natural membranes. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11(4):247-68. DOI:10.1076/ocii.11.4.247.18261
14. Yanni JM, Miller ST, Gamache DA, et al. Comparative effects of topical ocular anti-allergy drugs on human conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:541-5. DOI:10.1016/S1081-1206(10)63063-3
15. Patel P, Roland RS, Marple BF, et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(6):918-24. DOI:10.1016/j.otohns.2007.08.005
16. Ratner PH, Hampel FC, Amar NJ, et al. Safety and efficacy of olopatadine hydrochloride nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis to mountain cedar. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(5):474-9. DOI:10.1016/S1081-1206(10)61174-X
17. Meltzer EO, Hampel FC, Ratner PH, et al. Safety and efficacy of olopatadine hydrochloride nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(6):600-6. DOI:10.1016/S1081-1206(10)61025-3
18. Kaliner MA, Storms W, Tilles S, et al. Comparison of olopatadine 0.6% nasal spray versus fluticasone propionate 50 mcg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:259-62. DOI:10.2500/aap.2009.30.3232
19. Meltzer EO, Garadi R, Laforce C, et al. Comparative study of sensory attributes of two antihistamine nasal sprays: olopatadine 0.6% and azelastine 0.1%. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(6):659-68. DOI:10.2500/aap.2008.29.3181
20. Shah SR, Nayak A, Ratner P, et al. Effects of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study in adolescents and adults. *Clin Ther.* 2009;31(1):99-107. DOI:10.1016/j.clinthera.2009.01.016
21. Patel D, Garadi R, Brubaker M, et al. Onset and duration of action of nasal sprays in seasonal allergic rhinitis patients: olopatadine hydrochloride versus mometasone furoate monohydrate. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(5):592-9. DOI:10.2500/aap2007.28.3033
22. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119:489-511.e41. DOI:10.1016/j.anai.2017.08.012
23. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: the MASK observational pilot study. *Allergy.* 2018;73:1763-74. DOI:10.1111/all.13406
24. Patel P, Salapatek AM, Talluri RS, Tantry SK. Pharmacokinetics of intranasal mometasone in the fixed dose combination GSP301 versus two monotherapy intranasal mometasone formulations. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39:232-9. DOI:10.2500/aap.2018.39.4134
25. Patel P, Salapatek AM, Talluri RS, Tantry SK. Pharmacokinetics of intranasal olopatadine in the fixed-dose combination GSP301 versus two monotherapy intranasal olopatadine formulations. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39:224-31. DOI:10.2500/aap.2018.39.4133
26. Andrews CP, Mohar D, Salhi Y, Tantry SK. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:171-8. DOI:10.1016/j.anai.2019.11.007
27. Gross GN, Berman G, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122:630-8. DOI:10.1016/j.anai.2019.03.017
28. Hampel FC, Pedinoff AJ, Jacobs RL, et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:261-72. DOI:10.2500/aap.2019.40.4223
29. Patel P, Salapatek AM, Tantry SK. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(2):160-6. DOI:10.1016/j.anai.2018.10.011
30. Segall N, Prenner B, Lumry W, et al. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:301-10. DOI:10.2500/aap.2019.40.4233
31. Ненашева Н.М., Назарова Е.В., Терехова Е.П., и др. Эффективность и безопасность комбинированного препарата GSP 301 НС у пациентов с сезонным аллергическим ринитом: результаты российского многоцентрового рандомизированного открытого клинического исследования. *Практическая аллергология.* 2021;1:66-77 [Nenasheva NM, Nazarova EV, Terekhova EP, et al. Effektivnost' i bezopasnost' kombinirovannogo preparata GSP 301 NS u patsientov s sezonnym allergicheskim rinitom: rezul'taty rossiiskogo mnogotsentrovogo randomizirovannogo otkrytogo klinicheskogo issledovaniia. *Prakticheskaja allergologija.* 2021;1:66-77 (in Russian)]. DOI:10.46393/2712-9667\_2021\_1\_66-77

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.07.2021

