

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА GSP 301 НС У ПАЦИЕНТОВ С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ОТКРЫТОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.М. Ненашева¹, Е.В. Назарова², Е.П. Терехова¹, О.В. Себекина¹,
М.Ю. Передельская¹, Е.А. Битиева³

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² ГНЦ Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства

³ ООО «Гленмарк Импэкс»

Адрес для переписки:

Ненашева Наталья Михайловна, 1444031@gmail.com

Ключевые слова:

аллергический ринит, комбинированная терапия, олопатадин, мометазон, азеластин, контроль симптомов

Для цитирования:

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. С. 66–77.

DOI 10.46393/2712-9667_2021_1_66-77

Аннотация

Сезонный аллергический ринит (САР) – одно из самых распространенных аллергических заболеваний человека, особенно в экономически развитых странах, включая Россию.

Цель исследования. Оценить эффективность фиксированной комбинации (ФК) олопатадина и мометазона в виде назального спрея (препарат GSP 301 НС) в сравнении с ФК азеластина 140 мкг/доза и мометазона 50 мкг/доза в виде назального спрея у пациентов с САР. Дополнительная цель исследования – оценить безопасность и переносимость препарата GSP 301 НС в сравнении с ФК азеластина и мометазона у пациентов с САР.

Материал и методы. В российское многоцентровое рандомизированное открытое в параллельных группах клиническое исследование было включено 290 взрослых пациентов с САР, из них 278 рандомизированы в две группы: 138 получали исследуемый препарат (ИП) GSP 301 (ФК олопатадина гидрохлорида 665 мкг и мометазона фууроата 25 мкг) в форме назального дозированного спрея и 140 пациентов получали препарат сравнения (ПС) – ФК азеластина 140 мкг и мометазона фууроата 50 мкг в форме назального дозированного спрея.

Первичная конечная точка включала изменение по сравнению с исходным уровнем в ретроспективной шкале общей оценки назальных симптомов за 12 часов (rTNSS) в течение 14 дней периода лечения. При анализе вторичных конечных точек оценивалось превосходство ИП GSP 301 по сравнению с ПС в отношении динамики назальных и глазных клинических симптомов САР, а также ассоциированного с ринитом качества жизни. Анализ безопасности проводился в популяции безопасности, которая включала 278 пациентов.

Результаты. В обеих группах исследования наблюдаемое изменение показателя rTNSS по сравнению с исходным уровнем было статистически значимо ($p < 0,0001$) в отношении первичной конечной точки. При проверке гипотезы не меньшей эффективности препарата GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона в отношении первичной конечной точки в рамках анализа смешанной модели с повторными измерениями MMRM в популяции PP (закончившие исследование без нарушений протокола) оценочная разница между группой GSP 301 и группой ФК азеластина и мометазона по LSM (оценочное среднее значение показателя, определенное по методу наименьших квадратов) изменения rTNSS от исходного уровня (визит 1) за 14-дневный период лечения составила 0,3815 (двусторонний 90% ДИ -0,6979; 0,06509, $p = 0,0476$), что свидетельствовало о превосходстве GSP 301 над ФК азеластина и мометазона.

Результаты статистического анализа всех вторичных конечных точек, за исключением частоты достижения клинического улучшения, подтвердили превосходство GSP 301 по сравнению с ПС. При моментальной оценке общих назальных симптомов (iTNS), оценке глазных симптомов (TOSS) показано превосходство GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона. При оценке качества жизни в обеих группах отмечалось значительное снижение RQLQ-TOTAL от исходного уровня за 14-дневный период лечения ($p < 0,0001$) с превосходством препарата GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона ($p = 0,0052$).

Всего в ходе проведения данного исследования было зарегистрировано 75 нежелательных явлений (НЯ) у 44 (31,88%) пациентов группы препарата GSP 301 и 68 НЯ у 47 (33,57%) пациентов группы ФК азеластина и мометазона. По частоте регистрации НЯ группы статистически значимо не различались ($p = 0,799$). Ни одно из зарегистрированных НЯ не достигло степени серьезного. Летальных исходов и случаев беременности зарегистрировано не было.

Заключение. В результате проведенного исследования показано клинически и статистически значимое улучшение со стороны назальных и глазных симптомов, а также ринит-ассоциированного качества жизни на фоне применения исследуемого препарата GSP 301. В результате проведенного исследования также было доказано превосходство препарата GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона у пациентов с САР в отношении назальных (кроме доли пациентов с улучшением оценки rTNSS, достигнутой на 15-й день) и глазных симптомов, а также ринит-ассоциированного качества жизни. Профиль безопасности исследуемого препарата GSP 301 был сопоставим с профилем безопасности ФК азеластина и мометазона.

EFFICACY AND SAFETY OF THE COMBINED PREPARATION GSP 301 NS IN PATIENTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS: A RUSSIAN MULTICENTER RANDOMIZED OPEN CLINICAL TRIAL

N.M. Nenasheva¹, E.V. Nazarova², E.P. Terekhova¹, O.V. Sebekina¹, M.Yu. Peredelskaya¹,
E.A. Bitigeva³

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency

³ Glenmark Impeks, LLC

For correspondence:

Natalya M. Nenasheva, 1444031@gmail.com

Key words:

allergic rhinitis, combination therapy, olopatadine, mometasone, azelastine, symptom control

For citation:

Nenasheva N.M., Nazarova E.V., Terekhova E.P. et al. Efficacy and safety of the combined preparation GSP 301 NS in patients with seasonal allergic rhinitis: a Russian multicenter randomized open clinical trial // Practical Allergology. 2021. № 1. P. 66–77. DOI 10.46393/2712-9667_2021_1_66-77

Annotation

Seasonal allergic rhinitis (SAR) is one of the most common human allergic diseases, especially in economically developed countries, including Russia.

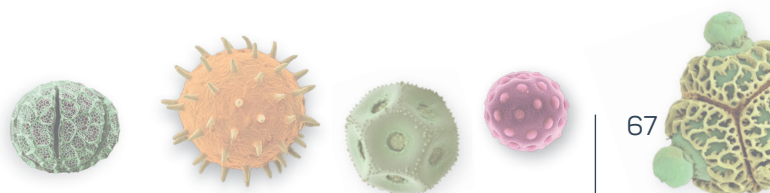
Purpose of the study. To evaluate the efficacy of a fixed combination (FC) of olopatadine and mometasone in the form of a nasal spray (preparation GSP 301 HC) in comparison with the FC of azelastine 140 µg/dose and mometasone 50 µg/dose as a nasal spray in patients with SAR. An additional objective of the study is to evaluate the safety and tolerability of GSP 301 HC versus FC azelastine and mometasone in patients with SAR.

Material and methods. A Russian multicenter, randomized, parallel-group, open-label clinical trial enrolled 290 adult patients with SAR, of which 278 were randomized into two groups: 138 received study drug (PI) GSP 301 (FC of olopatadine hydrochloride 665 mcg and mometasone furoate 25 mcg) in the form of nasal dosed spray and 140 patients received the reference drug (PS) – FC of azelastine 140 mcg and mometasone furoate 50 mcg in the form of a nasal metered spray.

The primary endpoint included the change from baseline in the retrospective 12-hour total nasal symptom score (rTNSS) over the 14 days of the treatment period. In the analysis of secondary endpoints, the superiority of PI GSP 301 compared to PS was assessed in relation to the dynamics of nasal and ocular clinical symptoms of SAR, as well as the quality of life associated with rhinitis. The safety analysis was performed in a safety population that included 278 patients.

Results. In both study groups, the observed change in rTNSS score from baseline was statistically significant ($p < 0.0001$) for the primary endpoint. When testing the hypothesis of no less efficacy of GSP 301 versus FC of azelastine and mometasone for the primary endpoint in a mixed model analysis with repeated measurements of MMRM in the PP population (who completed the study without violating the protocol) the estimated difference between the GSP 301 group and the azelastine and mometasone FC group by LSM (estimated mean least squares) rTNSS change from baseline (visit 1) over the 14-day treatment period was 0.3815 (bilateral 90% CI -0.6979; 0.06509, $p = 0.0476$), which indicated the superiority of GSP 301 over the FC of azelastine and mometasone.

Conclusion. The study showed a clinically and statistically significant improvement in nasal and ocular symptoms, as well as rhinitis-associated quality of life with the use of the study drug GSP 301. The study also proved the superiority of the drug GSP 301 in comparison with FC azelastine and mometasone in patients with SAR in relation to nasal (except for the proportion of patients with improved rTNSS score achieved on day 15) and ocular symptoms, as well as rhinitis-associated quality of life. The safety profile of the study drug GSP 301 was comparable to that of PK azelastine and mometasone.



Введение

В настоящее время аллергические заболевания занимают ведущие позиции среди всех хронических заболеваний человека. Самым распространенным хроническим воспалительным заболеванием верхних дыхательных путей является аллергический ринит (АР). Его распространенность составляет приблизительно от 10 до 40% популяции в зависимости от географического местоположения [1], с наиболее высоким уровнем заболеваемости у детей [2]. Наша страна не исключение. Согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в 2014 г. среди взрослого населения в 12 регионах России, частота симптомов АР составила 18,2% [3]. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность АР в нашей стране варьирует от 10 до 24% [4].

АР – воспалительное заболевание, в основе которого лежит IgE-опосредованная аллергическая реакция, развивающаяся в слизистой носа в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды. АР проявляется ринореей, чиханием, зудом в носу, нарушением носового дыхания и иногда обоняния.

Традиционно АР подразделяется на сезонный, круглогодичный и профессиональный. Сезонный аллергический ринит (САР) развивается в результате воздействия небытовых аллергенов, таких как пыльца или споры плесневых грибов.

Для лечения АР доступны многочисленные фармакологические средства, включая пероральные и топические (интраназальные) антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды для интраназального применения (ИнГКС), антилейкотриеновые препараты (монтелукаст), деконгестанты и иммунотерапию аллергенами [4, 5]. Пероральные и топические (интраназальные) антигистаминные препараты (антагонисты рецептора H1) уменьшают зуд в носу, чихание и ринорею, вызванные высвобождением гистамина и других воспалительных медиаторов в процессе ранней фазы аллергической реакции [6]. ИнГКС ингибируют как раннюю, так и позднюю аллергическую реакцию, редуцируя эозинофильное воспаление и влияя на все клинические проявления, включая заложенность носа, при этом не абсорбируются в системный кровоток и не вызывают системных побочных эффектов. Благодаря высокой эффективности контроля назальных симптомов ИнГКС рекомендуются в качестве терапии первой линии для умеренных и тяжелых форм САР [4, 5].

Несмотря на то что антигистаминные препараты (системные и топические) и ИнГКС являются основными и эффективными средствами контроля симптомов АР, многие пациенты не достигают эффекта в результате их применения в качестве монотерапии и прибегают к комбинированному применению различных препаратов. Более 75% аллергологов и врачей первичного звена указали на неадекватное облегчение симптомов у пациентов

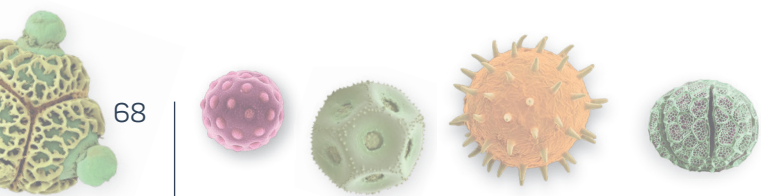
с АР в качестве причины назначения комбинированной терапии [7, 8]. Комбинация ИнГКС с пероральными антигистаминными препаратами не показала преимуществ перед монотерапией ИнГКС в отношении заложенности носа [5]. Оптимальной оказалась комбинация интраназальных антигистаминных препаратов и ИнГКС, которая за счет аддитивного действия обеспечивает быстрое наступление эффекта в отношении достижения и поддержания контроля всех симптомов АР, причем более выраженное по сравнению с монотерапией [9–15].

Компания «Гленмарк Фармасьюткалз ЛТД» разработала GSP 301 назальный спрей (НС), фиксированную комбинацию (ФК) интраназального антигистаминного препарата олопатадина гидрохлорида и ИнГКС мометазона фуруата, для лечения симптомов САР. С учетом различных механизмов действия ожидается, что действующие вещества (олопатадина гидрохлорид и мометазона фуруат) будут приводить к быстрому и выраженному облегчению симптомов АР.

В двойном слепом рандомизированном исследовании II фазы (GSP 301-201), проведенном в США, оценивались два режима дозирования комбинированного препарата GSP 301 НС – 1 раз в день и 2 раза в день. Было установлено, что режим 2 раза в день является оптимально безопасным и эффективным, и именно он был выбран для дальнейшей оценки в исследованиях III фазы по показанию САР. Этот режим дозирования – 2 впрыскивания в каждую ноздрю 2 раза в день – обеспечивает 665 мкг олопатадина гидрохлорида (в пересчете 600 мкг олопатадина) и 25 мкг мометазона фуруата моногидрата (в расчете на безводное вещество) на 1 дозу/впрыскивание и общую суточную дозу 5320 мкг олопатадина гидрохлорида и 200 мкг мометазона фуруата.

GSP 301 НС был оценен в трех больших двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (GSP 301-201, GSP 301-301 и GSP 301-304) у пациентов с САР. Было установлено, что он превосходит монокомпоненты мометазона фуруат НС и олопатадин НС. GSP 301 НС продемонстрировал клинически и статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо при хорошем профиле безопасности и переносимости. Наиболее частыми побочными эффектами, отмеченными в этих исследованиях, были головная боль, носовое кровотечение и дисгевзия [16–18].

Для государственной регистрации препарата GSP 301 НС в Российской Федерации было проведено рандомизированное открытое в параллельных группах клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата спрея назального дозированного GSP 301 НС (фиксированная комбинация доз олопатадина гидрохлорида 665 мкг и мометазона фуруата 25 мкг) в сравнении с фиксированной комбинацией доз азеластина 140 мкг и мометазона фуруата 50 мкг у взрослых (с 18 лет и старше) пациентов с сезонным аллергическим ринитом.



Цели исследования. Основной целью данного исследования была оценка эффективности препарата GSP 301 НС в сравнении с ФК азеластина и мометазона НС у пациентов с САР. Дополнительная цель исследования заключалась в оценке безопасности и переносимости препарата GSP 301 НС в сравнении с ФК азеластина и мометазона НС у пациентов с САР.

Материал и методы

В многоцентровом исследовании приняли участие 9 клинических центров в 6 городах России (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Новосибирск, Краснодар, Ставрополь).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (последнее обновление 2013 г.), Рекомендациями ICH E6 по GCP (CPMP/ICH/135/95) Европейского агентства по оценке лекарственных средств, Комитета по запатентованным лекарственным препаратам, Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения, и другими применимыми требованиями или директивами регуляторных органов (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»).

От каждого пациента до начала любых действий или лечения, не являющихся частью обычного лечения, было получено информированное согласие, которое было оформлено в виде стандартного письменного заявления, написанного без использования технической терминологии.

Дизайн исследования

Исследование проводилось как многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование в параллельных группах. После получения информированного согласия начинался период скрининга длительностью до 7 дней. Процедуры скрининга включали сбор демографических данных, информации о сопутствующем и предшествующем медикаментозном лечении, оценку медицинского и хирургического анамнеза, физикальное обследование, оценку жизненно важных показателей, измерение роста и веса, кожные скарификационные тесты с аллергенами, рентгенографию околоносовых пазух, ЭКГ, прицельное ЛОР-обследование, клинический и биохимический анализы крови, включая биохимические показатели функции печени и почек, глюкозу крови натощак, тест мочи на беременность (тест-полоска) и общий анализ мочи.

Участники, соответствующие критериям включения на скрининге, были рандомизированы в соотношении 1:1 для применения GSP 301 НС по 2 впрыскивания

в каждую ноздрю 2 раза в день (группа I) или ФК азеластина и мометазона НС по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 2 раза в день (группа II). После рандомизации посещение исследовательского центра проводилось на 8-й и 15-й день (окончание терапии).

Характеристика пациентов

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 65 лет (включительно) с клиническим анамнезом САР (не менее 2 лет), давшие письменное информированное согласие. Участники должны были иметь ретроспективную общую оценку назальных симптомов за 12 часов (rTNSS) ≥ 8 баллов из возможных 12, оценку заложенности носа ≥ 2 баллов при оценке утром на скрининговом визите и положительный кожный скарификационный тест к соответствующему сезонному аллергену или аллергенам.

Критериями не включения были известная гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемых лекарственных препаратов, значимый атопический дерматит или медикаментозный ринит в анамнезе, бронхиальная астма с терапией ИнГКС и/или антагонистами лейкотриеновых рецепторов, тяжелая соматическая патология и беременность. Пациенты, получавшие постоянное лечение ингаляционными или системными ГКС, а также любыми известными сильными индукторами CYP3A4 (карбамазепин, дексаметазон, фенитоин, рифабутин, рифампин, пиоглитазон и т.д.) или сильными ингибиторами CYP3A4 (например, азольные противогрибковые препараты, макролидные антибиотики) в течение 30 дней до или в период проведения исследования, в него не включались.

Данные, подлежащие анализу

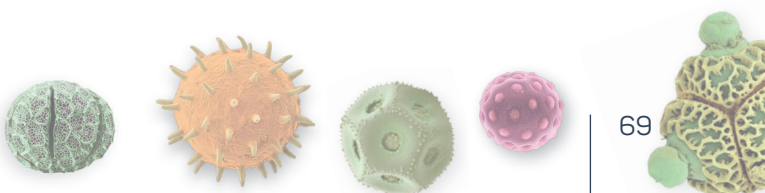
Согласно плану статистического анализа, основной анализ эффективности выполнялся в популяции PP (включает всех участников, которые были рандомизированы, получили как минимум одну дозу препарата исследования во время периода лечения и закончили исследование без каких-либо значительных отклонений от протокола). Популяция PP включала 277 пациентов (138 пациентов группы препарата GSP 301 и 139 пациентов группы ФК азеластина и мометазона).

Дополнительный анализ эффективности проводился в популяции mITT (включает всех рандомизированных участников, которые получили как минимум одну дозу препаратов исследования и у которых была хотя бы одна оценка первичной конечной точки после исходного уровня). Популяция mITT также включала 277 пациентов (138 пациентов группы препарата GSP 301 и 139 пациентов группы ФК азеластина и мометазона).

Анализ эффективности

Конечные точки

Первичная конечная точка включала изменение от исходного уровня среднего значения утренней и ве-



черней оценки сообщаемой участником ретроспективной общей оценки назальных симптомов за 12 часов (rTNSS) в течение 14 дней периода лечения.

Общая оценка назальных симптомов (TNSS; возможная оценка 0–12) – это сумма оценок 4 индивидуальных оцененных участником симптомов: ринореи, заложенности носа, зуда в носу и чихания, выраженность каждого из которых оценивается с использованием шкалы: 0 баллов – нет симптомов, 1 балл – легкая выраженность, 2 балла – умеренная, 3 балла – тяжелая. Оценка rTNSS проводилась утром (AM rTNSS) и вечером (PM rTNSS) и учитывала симптомы участника в течение предшествующих 12 часов. Ежедневная rTNSS представляла собой среднее значение оценок AM rTNSS и PM rTNSS. Среднее изменение от исходного уровня в течение всего периода лечения рассчитывалось как значение rTNSS в периоде лечения минус значение rTNSS исходно.

Вторичные конечные точки:

- процент пациентов, у которых отмечено улучшение оценки rTNSS на день 15/визит окончания терапии. Улучшение по шкале rTNSS определялось как снижение оценки rTNSS на 1 и более баллов;
- изменение по сравнению с исходным уровнем среднего значения утренней и вечерней сообщаемой участником 12-часовой моментальной общей оценки назальных симптомов (iTNSS) в течение 14 дней периода лечения;
- изменение по сравнению с исходным уровнем среднего значения утренней и вечерней сообщаемой участником ретроспективной общей оценки глазных симптомов за 12 часов (rTOSS) в течение 14 дней периода лечения;
- изменение по сравнению с исходным уровнем общей оценки опросника качества жизни при риноконъюнктивите – стандартизованная активность (RQLQ[S]) на день 15.

Статистические методы

Для представления количественных показателей были рассчитаны наименьшее и наибольшее значение, среднее арифметическое, стандартное отклонение и медиана с межквартильным размахом. Для представления категориальных переменных были рассчитаны доли в процентах от общей численности группы.

Анализ эффективности в отношении первичной конечной точки был выполнен как в популяции PP (основной), так и в популяции mITT (дополнительной). Первичная проверка гипотезы не меньшей эффективности проводилась в популяции PP с использованием смешанной модели с повторными измерениями (MMRM). Для доказательства не меньшей эффективности было необходимо, чтобы верхняя граница двустороннего 90% доверительного интервала (ДИ) для разницы исследуемого препарата (ИП) относительно препарата сравнения (ПС) была ниже границы не меньшей эффективности (1,23).

При условии подтверждения не меньшей эффективности на следующем этапе анализа тестировалась гипотеза превосходства ИП относительно ПС. Для этого рассчитывался 95% ДИ, верхняя граница которого должна была быть ниже 0 для того, чтобы можно было отвергнуть гипотезу отсутствия превосходства.

Также проводился дополнительный анализ первичной конечной точки с использованием модели ковариационного анализа с повторными измерениями с переносом вперед данных последнего наблюдения (LOCF ANCOVA) в популяции PP, а также подтверждающий анализ первичной конечной точки с использованием MMRM и LOCF ANCOVA в популяции mITT.

Анализ превосходства эффективности в отношении вторичных конечных точек динамики шкальных оценок клинических симптомов САР и качества жизни был проведен в популяции mITT с использованием MMRM и LOCF ANCOVA.

Анализ превосходства эффективности в отношении категориальной вторичной конечной точки «процент пациентов, у которых отмечено улучшение оценки rTNSS на день 15/визит окончания терапии» проводился с применением метода бинарной логистической регрессии в популяциях PP и mITT.

Анализ безопасности

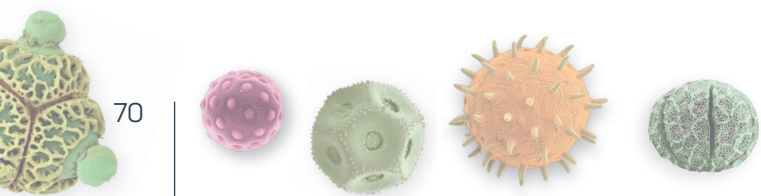
Анализ безопасности проводился по следующим показателям:

- частота нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ;
- динамика и частота отклонений от нормы клинических лабораторных показателей;
- оценка в динамике жизненно важных показателей;
- оценка в динамике ЭКГ;
- оценка в динамике результатов физикального обследования и прицельного ЛОР-обследования.

НЯ, зарегистрированные в ходе проведения исследования, были представлены по частоте (число пациентов с НЯ и число таких НЯ в группе) с группировкой по системно-органному классу и предпочтительному термину словаря MedDRA версии 22.1. НЯ также были представлены с разделением по тяжести и связи с приемом препаратов исследования. Сравнение частотных показателей между группами исследования выполнялось с помощью точного критерия Фишера.

Измерение приверженности лечению

Приверженность лечению (комплаентность) оценивалась исследователем на каждом визите после начала терапии. Показатель комплаентности вычислялся как доля примененных доз препарата с момента начала терапии в процентах от расчетного количества доз по данным дневника пациента.



Результаты

Распределение пациентов

Всего в исследовании было скринировано 290 пациентов. Из них 278 пациентов были рандомизированы и получали ИП или ПС в открытом параллельном режиме: 138 пациентов получали препарат GSP 301 (ФК олопатадина гидрохлорида 665 мкг и мометазона фуората 25 мкг) в форме назального дозированного спрея, 140 пациентов – ФК азеластина 140 мкг и мометазона фуората 50 мкг в форме назального дозированного спрея. Распределение в группы проводилось централизованно при помощи системы интерактивной интернет-рандомизации (Interactive Web Randomization System, IWRS) на визите 1 после подтверждения исследователем соответствия критериям отбора в исследование. Досрочно выбыл из исследования только один пациент, получавший ФК азеластина и мометазона НС. Причиной досрочного выбывания была потеря пациента для наблюдения (рис. 1).

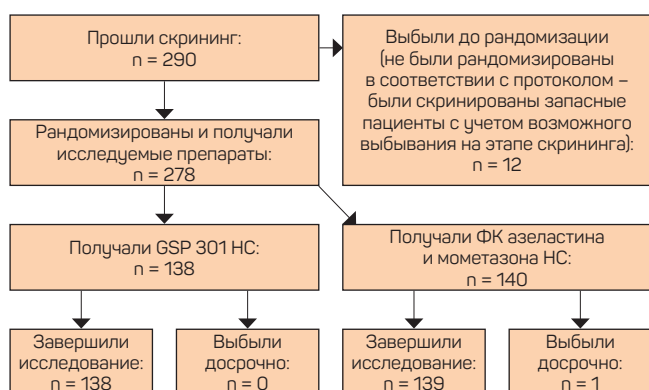


Рис. 1. Распределение пациентов в ходе исследования

В группе препарата GSP 301 женщин было больше, чем мужчин: 82 (59,4%) и 56 (40,6%) соответственно. В группе ФК азеластина и мометазона распределение по полу было равномерным: среди участников было 68 (48,6%) женщин и 72 (51,4%) мужчины. Средний возраст пациентов составлял 36,3 года в группе препарата GSP 301 и 38,0 лет в группе сравнения (табл. 1). Один

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов на момент скрининга

Характеристика	GSP 301 HC (n = 138)	ФК азеластина и мометазона (n = 140)
Возраст		
Min	18,0	18,0
Mean	36,3	38,0
Max	65,0	64,0
STD	12,38	12,76
Median	34,5	35,5
[P25; P75]	[28,0; 42,5]	[27,0; 47,0]
Пол		
Женский	82 [59,4%]	68 [48,6%]
Мужской	56 [40,6%]	72 [51,4%]
Раса		
Европеоидная	138 [100,0%]	139 [99,3%]
Монголоидная	0 [0,0%]	1 [0,7%]

из пациентов (n = 1, 0,7%), составивших группу сравнения, принадлежал к монголоидной расе, в то время как все остальные пациенты данной группы (n = 139, 99,3%) и все пациенты основной группы (n = 138, 100,0%) были представителями европеоидной расы.

Статистически значимых межгрупповых различий по частоте сопутствующих заболеваний выявлено не было (p > 0,05 для всех сравнений). Также не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий по частоте применения сопутствующей терапии.

Результаты анализа эффективности

Первичная конечная точка эффективности

Основной анализ эффективности в отношении первичной конечной точки проводился в популяции PP с использованием смешанной модели с повторными измерениями (MMRM).

Исходные среднегрупповые абсолютные показатели rTNSS составляли 9,2 балла в группе GSP 301 HC и 8,9 балла в группе ФК мометазона и азеластина. Средняя динамика показателя rTNSS на момент окончания периода лечения (день 14) по сравнению с исходным значением на визите 1 составила -8,4306 в группе препарата GSP 301 и -8,2461 в группе ФК азеластина и мометазона (рис. 2). В обеих группах наблюдалось снижение показателя rTNSS, что свидетельствовало об уменьшении симптомов и соответственно наличии клинического эффекта от применения обоих изучаемых препаратов.

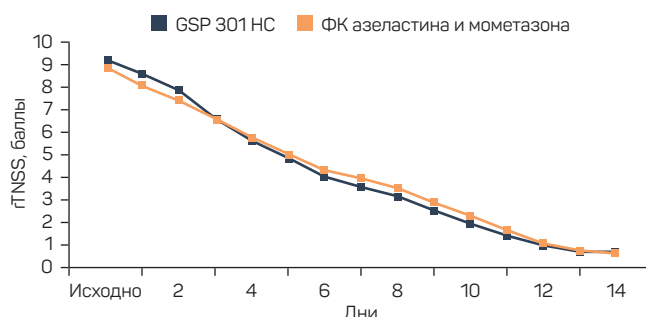


Рис. 2. Динамика показателя rTNSS в течение 14 дней периода лечения внутри групп в рамках анализа MMRM в популяции PP

Показатели LSM (оценочное среднее значение показателя, определенное по методу наименьших квадратов) изменения rTNSS по сравнению с исходным уровнем (визит 1) за 14-дневный период лечения составили -5,4136 и -5,0321 соответственно. В обеих группах исследования наблюдаемое изменение показателя rTNSS по сравнению с исходным уровнем было статистически значимо (p < 0,0001) (табл. 2).

Показатель LSM динамики rTNSS по сравнению с исходным уровнем (визит 1) за 14-дневный период лечения в группе GSP 301 был статистически значимо выше по сравнению с таковым в группе ФК азеластина и мометазона в рамках анализа LOCF ANCOVA в попу-

Таблица 2. Анализ LSM динамики rTNSS по сравнению с исходным уровнем (визит 1) за 14-дневный период лечения в рамках анализа MMRM в популяции PP

Группа	LSM	Стандартная ошибка	DF	Значение t статистики	Значение p	Альфа	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
GSP 301 HC	-5,4136	0,1502	266	-36,05	< 0,0001	0,1	-5,6614	-5,1658
ФК азеластина и мометазона	-5,0321	0,1498	266	-33,58	< 0,0001	0,1	-5,2795	-4,7848

Таблица 3. Анализ LSM динамики rTNSS за 14-дневный период лечения в рамках анализа LOCF ANCOVA в популяции PP

GSP 301		ФК азеластина и мометазона		Разница LSM GSP 301 – ФК азеластина и мометазона		Значение t статистики	Значение p	Нижняя граница 90% ДИ	Верхняя граница 90% ДИ
LSM	Стандартная ошибка	LSM	Стандартная ошибка	LSM	Стандартная ошибка				
-5,2521	0,1528	-4,8750	0,1526	-0,3771	0,1827	-2,06	0,0400	-0,6787	-0,07551

ляции PP: оценочная межгрупповая разница LSM динамики rTNSS составила 0,3771 ($p = 0,0400$) (табл. 3).

При проверке гипотезы не меньшей эффективности препарата GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона в отношении первичной конечной точки в рамках анализа MMRM в популяции PP оценочная разница между группой GSP 301 и группой ФК азеластина и мометазона по LSM изменения rTNSS от исходного уровня (визит 1) за 14-дневный период лечения составила 0,3815 (двусторонний 90% ДИ -0,6979; 0,06509, $p = 0,0476$). Таким образом, верхняя граница двустороннего 90% ДИ (-0,06509) была ниже границы признания не меньшей эффективности, установленной протоколом и ПСА (1,23), что позволило отвергнуть гипотезу о меньшей или худшей эффективности ИП относительно ПС и принять альтернативную гипотезу не меньшей эффективности препарата GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона в отношении первичной конечной точки.

Проверка гипотезы превосходства GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона в отношении первичной конечной точки подтвердила гипотезу превосходства GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона в отношении первичной конечной точки эффективности. При использовании обоих методов статистического анализа в каждой из популяций верхняя граница двустороннего 95% ДИ для оценочной разницы между группой GSP 301 и группой ФК азеластина и мометазона по LSM изменения rTNSS от исходного уровня (визит 1) за 14-дневный период лечения не превышала 0: значения оценочной межгрупповой разницы (T-R) LSM изменения rTNSS с применением MMRM и LOCF ANCOVA составили 0,3815 (двусторонний 95% ДИ -0,7589; -0,00408, $p = 0,0476$) и 0,3771 (двусторонний 95% ДИ -0,7369; 0,01735, $p = 0,0400$) соответственно.

Вторичные конечные точки эффективности

Анализ вторичных конечных точек проводился в популяции mITT. При анализе вторичных конечных точек оценивалось превосходство GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона в отношении динамики назальных и глазных клинических симптомов CAP, а также ассоциированного с ринитом качества жизни.

Результаты статистического анализа всех вторичных конечных точек, за исключением процента пациентов, у которых отмечено улучшение оценки rTNSS на момент окончания терапии, подтвердили превосходство GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона.

В обеих группах исследования наблюдалась высокая частота достижения клинического улучшения (снижения оценки rTNSS на 1 и более баллов) – 94,2% (130 пациентов) в группе GSP 301 и 95,7% (133 пациента) в группе ФК азеластина и мометазона. Однако статистически значимых межгрупповых различий по частоте достижения данной конечной точки выявлено не было ($p = 0,9723$).

При проведении анализа MMRM LSM динамики показателя моментальной оценки общих назальных симптомов iTNSS по сравнению с исходным уровнем (9,4 для обеих групп в день 1) к концу 14-дневного периода лечения в группах препаратов GSP 301 и ФК азеластина и мометазона составили 8,8303 и 8,6010 соответственно, в то время как LSM изменения iTNSS за 14-дневный период лечения составили -5,3488 и -4,9889 соответственно. В обеих группах исследования отмечалось значительное снижение iTNSS от исходного уровня за 14-дневный период лечения ($p < 0,0001$) (рис. 3). Оценочная межгрупповая разница по LSM изменения показателя iTNSS от исходного уровня за 14-дневный период лечения по данным анализа MMRM составила -0,3599 (двусторонний 95% ДИ -0,7298; 0,009966, $p = 0,0565$). Однако при проведении LOCF ANCOVA

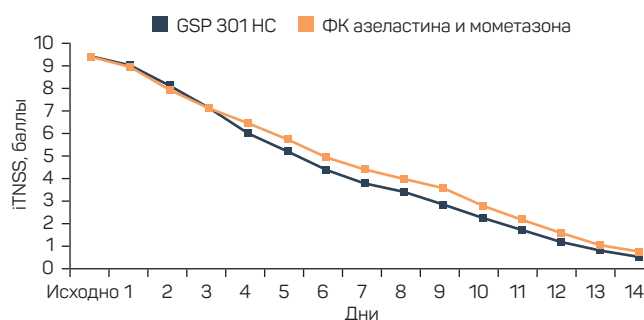


Рис. 3. Анализ динамики показателя iTNSS в течение 14 дней периода лечения внутри групп в рамках анализа MMRM в популяции mITT

оценочная разница между группой GSP 301 и группой ФК азеластина и мометазона по LSM изменения iTNSS от исходного уровня за 14-дневный период лечения составила -0,3687 (двусторонний 95% ДИ -0,7213; -0,01615, $p = 0,0405$).

При проведении анализа MMRM LSM динамики показателя глазных симптомов rTOSS в группах препаратов GSP 301 и ФК азеластина и мометазона составили -2,9845 и -2,5713 соответственно. В обеих группах исследования отмечалось значительное снижение rTOSS по сравнению с исходным уровнем (5,1 для обеих групп в день 1) за 14-дневный период лечения ($p < 0,0001$) (рис. 4). Оценочная разница между группой GSP 301 и группой ФК азеластина и мометазона по LSM изменения rTOSS от исходного уровня за 14-дневный период лечения по данным анализа MMRM и LOCF ANCOVA составила -0,4132 (двусторонний 95% ДИ -0,7643;

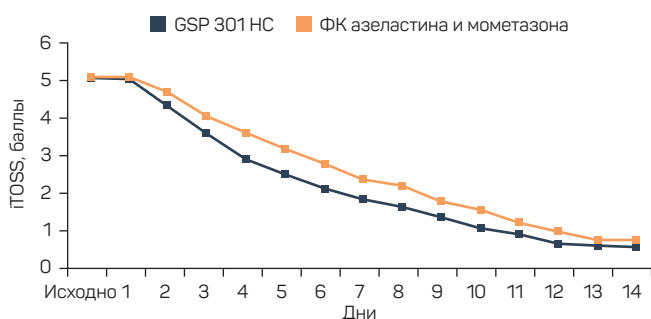


Рис. 4. Анализ динамики показателя rTOSS в течение 14 дней периода лечения внутри групп в рамках анализа MMRM в популяции mITT

-0,06217) и -0,4250 (двусторонний 95% ДИ -0,7128; -0,1373) соответственно, что подтверждало превосходство GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона в отношении вторичной конечной точки – динамики глазных симптомов.

При анализе изменения от исходного уровня по общей оценке опросника качества жизни при риноконъюнктивите в обеих группах исследования отмечалось значительное снижение RQLQ-TOTAL от исходного уровня (3,6 для обеих групп на визите 1) за 14-дневный период лечения ($p < 0,0001$), в то время как оценочная разница между группой GSP 301 и группой ФК азеластина и мометазона по LSM изменения RQLQ-TOTAL на визите 3 по сравнению с исходным значением (визит 1) по данным анализа MMRM составила 0,1978 (двусторонний 95% ДИ -0,3358; -0,5968), что позволило подтвердить превосходство препарата GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона ($p = 0,0052$) (табл. 4).

Таблица 4. Анализ динамики показателя RQLQ-TOTAL в рамках анализа в популяции mITT

GSP 301		ФК азеластина и мометазона		Разница LSM GSP 301 – ФК азеластина и мометазона		Значение t статистики	Значение p	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
LSM	Стандартная ошибка	LSM	Стандартная ошибка	LSM	Стандартная ошибка				
-2,7253	0,05685	-2,5275	0,05672	-0,1978	0,07011	-2,82	0,0052	-0,3358	-0,05968

Резюме по эффективности

Таким образом, при анализе первичной и вторичных конечных точек было продемонстрировано значительное улучшение назальных и глазных симптомов САР и ассоциированного с ринитом качества жизни по сравнению с исходным уровнем за 14-дневный период лечения в обеих группах исследования, что подтверждает клиническую эффективность обоих исследуемых препаратов. Кроме того, основной анализ эффективности и анализ чувствительности первичной конечной точки также показали превосходство исследуемого препарата GSP 301 над препаратом сравнения ФК азеластина и мометазона в отношении динамики rTNSS за 14-дневный период лечения. Результаты оценки вторичных конечных точек также подтвердили превосходство GSP 301 над препаратом сравнения ФК азеластина и мометазона в отношении динамики показателей iTNSS, rTOSS и RQLQ-TOTAL за 14-дневный период лечения.

Результаты анализа безопасности

Всего в ходе проведения данного исследования было зарегистрировано 75 НЯ у 44 (31,88%) пациентов группы препарата GSP 301 и 68 НЯ у 47 (33,57%) пациентов группы ФК азеластина и мометазона (табл. 5). По частоте регистрации НЯ группы статистически значимо не различались ($p = 0,799$).

НЯ, зарегистрированные в ходе проведения исследования, были представлены по частоте (число пациентов с НЯ и число таких НЯ в группе) с группировкой по системно-органному классу и предпочтительному термину словаря MedDRA версии 22.1. Как видно из табл. 5, наиболее часто (более чем в 5% случаев) в качестве НЯ регистрировались нарушения со стороны нервной системы, далее по частоте встречаемости были нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Несколько реже выявлялись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ни одно из зарегистрированных НЯ не достигло степени серьезного. Ни одно НЯ не привело к досрочному выбыванию участника из исследования. Летальных исходов и случаев беременности зарегистрировано не было.

В общей сложности 40 НЯ у 24 (17,39%) пациентов в группе препарата GSP 301 и 43 НЯ у 29 (20,71%) пациентов в группе сравнения имели связь с изучаемой терапией, однако межгрупповые различия по частоте таких НЯ были статистически незначимыми ($p = 0,542$). Наиболее частыми НЯ, имевшими связь с препаратом исследования (регистрируемыми чаще чем в 1% случаев), являлись дисгевзия, назальный дискомфорт, назальный зуд, чихание, сухость в носу, отхождение мокроты, сонливость, головная боль и сухость во рту.

Таблица 5. Наиболее частые НЯ (зарегистрированные чаще чем в 1% случаев), связанные с препаратом исследования

Нежелательные явления	GSP 301 HC (n = 138)		ФК азеластина и мометазона (n = 140)		p
	Количество пациентов, абс. (%)	Количество событий	Количество пациентов, абс. (%)	Количество событий	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
Дискомфорт в носу	3 (2,17%)	5	4 (2,86%)	7	> 0,999
Зуд в носу	2 (1,45%)	2	4 (2,86%)	5	0,684
Сухость в носу	3 (2,17%)	4	2 (1,43%)	2	0,683
Чихание	3 (2,17%)	3	2 (1,43%)	4	0,683
Дискомфорт в горле (потребность откашляться)	2 (1,45%)	4	2 (1,43%)	2	> 0,999
Сухость в гортани	1 (0,72%)	1	0 (0,00%)	0	0,496
Эпистаксис	0 (0,00%)	0	1 (0,71%)	2	> 0,999
Аллергический ринит	0 (0,00%)	0	1 (0,71%)	1	> 0,999
Нарушения со стороны нервной системы					
Дисгевзия	10 (7,25%)	15	11 (7,86%)	13	> 0,999
Головная боль	1 (0,72%)	1	2 (1,43%)	2	> 0,999
Сонливость	2 (1,45%)	2	1 (0,71%)	1	0,621
Нарушения со стороны ЖКТ					
Сухость во рту	2 (1,45%)	3	1 (0,71%)	1	0,621
Гастроэзофагеальный рефлюкс	0 (0,00%)	0	1 (0,71%)	1	> 0,999
Тошнота	0 (0,00%)	0	1 (0,71%)	1	> 0,999
Нарушения со стороны органа зрения					
Повышенное слезотечение	0 (0,00%)	0	1 (0,71%)	1	> 0,999

По степени тяжести преобладали НЯ легкой степени (69 НЯ у 41 (29,71%) пациента в группе препарата GSP 301 и 66 НЯ у 46 (32,86%) в группе ФК азеластина и мометазона; $p = 0,606$); пять НЯ у 4 (2,90%) пациентов и два НЯ у 2 (1,43%) пациентов соответственно были средней степени тяжести ($p = 0,445$), и одно НЯ (в группе препарата GSP 301) было тяжелым ($p = 0,496$). Все межгрупповые различия по частоте НЯ различной степени тяжести были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

В исследовании были зарегистрированы единичные случаи клинически значимых отклонений от нормы в общем анализе крови и общем анализе мочи, ни одно из которых не представляло угрозы здоровью пациентов, не потребовало исключения пациентов из исследования или отмены исследуемой терапии. Существенных изменений со стороны показателей жизнедеятельности, результатов физикального обследования и параметров ЭКГ у пациентов в настоящем исследовании не отмечалось. Также не было выявлено существенных изменений в результатах прицельного ЛОР-обследования, в том числе ни одного случая перфорации носовой перегородки или изъязвления.

В целом результаты исследования позволяют сделать вывод о приемлемом профиле безопасности и переносимости исследуемого препарата GSP 301, который был схож с профилем безопасности препарата сравнения ФК азеластина и мометазона, а также с профилями безопасности монопрепаратов антигистаминных средств и глюкокортикостероидов для интраназального введения.

Результаты измерения приверженности лечению

На обоих визитах после начала терапии у всех пациентов в обеих группах наблюдался приемлемый уровень комплаентности (80–120%). Среднее значение

комплаентности на визите 2 составило 99,9% в группе препарата GSP 301 и 100% в группе ФК азеластина и мометазона. На визите 3 средние показатели комплаентности в указанных группах составили 99,4 и 99,9% соответственно.

Обсуждение результатов

Многочисленные клинические исследования и ежедневная практика свидетельствуют о выраженном отрицательном влиянии симптомов АР на качество жизни пациентов [19, 20], их обычную ежедневную активность [21], когнитивные функции, настроение и сон [22]. АР налагает высокое социально-экономическое бремя, особенно с точки зрения косвенных затрат, включая абсентеизм и презентеизм (потеря производительности или недостаточная производительность в работе и учебе) [23, 24].

Кроме этого, важность проблемы АР обусловлена его тесной связью с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, аллергический конъюнктивит, острый и хронический риносинусит, экссудативный средний отит [25]. АР связан с плохим контролем над астмой. Пациенты, отмечавшие тяжелые симптомы АР, имели худший контроль над астмой, чем те, у которых АР был легким, с отрицательным воздействием на течение астмы, эквивалентным курению [26].

Согласно ARIA, по тяжести течения АР может быть легкой степени тяжести (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон) и средней/тяжелой степени тяжести (симптомы нарушают сон пациента, снижают работоспособность, мешают учебе, занятиям спортом). Определение тяжести симптомов АР является субъективным и основывается на влиянии симптомов

на работоспособность, учебу, сон, социальную активность. У большинства пациентов с АР, обращающихся за медицинской помощью, наблюдается среднее/тяжелое течение заболевания с персистирующими симптомами [27, 28]. Недостаточный контроль симптомов АР при назначении терапии первой линии является частой проблемой [19, 27]. Распространено самолечение, причем одновременно многими препаратами. Зачастую основными препаратами для купирования симптомов АР служат деконгестанты. Качество жизни больного САР может снижаться не только вследствие симптомов собственно ринита, но и в результате применения множества лекарственных препаратов для облегчения симптомов, в число которых зачастую входят седативные антигистаминные препараты первого поколения. У пациентов с АР очень высокие ожидания от лечения [29], но большинство из них недовольны результатами терапии [30, 31]. Указанные проблемы требуют нового подхода к терапии АР. Применение эффективных и безопасных топических препаратов, лишенных системного эффекта и проявляющих быстрое и выраженное действие, является предпочтительной стратегией современной фармакотерапии АР. Фиксированные комбинации ИнГКС и интраназальных антигистаминных препаратов (ИнаГП) представляют собой новый класс лекарственных средств, имеющих очевидные преимущества перед монотерапией. Усиленный аддитивный эффект, обусловленный различными механизмами действия каждого лекарственного препарата (ИнГКС и ИнаГП), приводит к быстрому и выраженному влиянию на симптомы АР. Такие комбинированные препараты начинают действовать уже в течение первого часа после применения и заметно облегчают симптомы САР начиная с первого дня лечения и на протяжении всего периода применения [9, 11, 13–15]. Повышению приверженности способствует и доставка двух лекарств в одном устройстве. Учитывая потребности пациентов, особенно с САР, в быстром и эффективном облегчении всех симптомов АР, эксперты ARIA 2020 внесли фиксированные комбинации ИнГКС и ИнаГП в список препаратов первого выбора, наряду с другими лекарственными средствами в виде монотерапии [5].

В России с 2016 г. был доступен лишь один препарат фиксированной комбинации ИнГКС и ИнаГП (ФК азеластина гидрохлорида 140 мкг и мометазона фууроата 50 мкг), успешно применяемый у взрослых пациентов с сезонным и круглогодичным АР [32].

Новый препарат компании «Гленмарк» GSP 301 HC представляет собой фиксированную комбинацию доз интраназального антигистаминного препарата олопатадина гидрохлорида 665 мкг и ИнГКС мометазона фууроата 25 мкг для лечения симптомов сезонного и круглогодичного АР [40]. В ранее проведенных исследованиях начало действия олопатадина гидрохлорида было отмечено через 30 минут после применения и терапевтический эффект поддерживался до 720 минут после применения у паци-

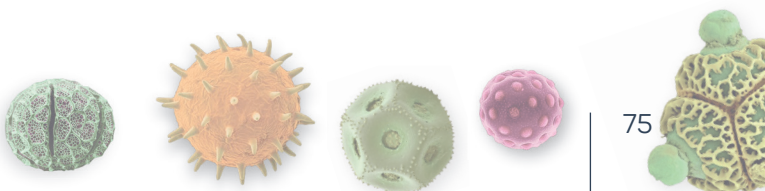
ентов с САР. Другие потенциальные преимущества олопатадина гидрохлорида перед другими интраназальными антигистаминными препаратами включают более низкую частоту сонливости и дисгевзии [33–37]. Что касается мометазона фууроата, эта молекула ИнГКС имеет оптимальный терапевтический профиль, проявляющийся в высокой эффективности и безопасности [38]. В проведенных доклинических и клинических исследованиях были показаны высокая эффективность, раннее начало действия (через 10 минут после приема) и приемлемый профиль безопасности фиксированной комбинации GSP 301 HC по предложенным показаниям, и на настоящий момент в соответствии с научными знаниями соотношение «польза – риск» считается благоприятным [16–18, 39].

Для государственной регистрации препарата GSP 301 HC в Российской Федерации было проведено рандомизированное открытое в параллельных группах клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата спрея назального дозированного GSP 301 HC (фиксированная комбинация доз олопатадина гидрохлорида 665 мкг и мометазона фууроата 25 мкг) в сравнении с фиксированной комбинацией доз азеластина 140 мкг и мометазона фууроата 50 мкг у пациентов с сезонным аллергическим ринитом.

Основной целью данного исследования была оценка эффективности препарата GSP 301 HC в сравнении с ФК азеластина и мометазона HC у пациентов с САР. Дополнительная цель исследования заключалась в оценке безопасности и переносимости препарата GSP 301 HC в сравнении с ФК азеластина и мометазона HC у взрослых пациентов с САР.

В результате проведенного исследования было показано клинически, а также статистически значимое улучшение со стороны назальных и глазных симптомов, а также ринит-ассоциированного качества жизни на фоне применения исследуемого препарата GSP 301, а также была доказана не меньшая эффективность препарата GSP 301 (фиксированная комбинация доз олопатадина гидрохлорида и мометазона фууроата) в форме дозированного назального спрея по сравнению с ФК азеластина и мометазона (фиксированная комбинация доз азеластина 140 мкг и мометазона фууроата 50 мкг) в форме дозированного назального спрея у взрослых пациентов с САР.

В результате проведенного исследования также было доказано превосходство препарата GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона у пациентов с САР в отношении моментальной оценки общих назальных и глазных симптомов (iTNSS), а также ринит-ассоциированного качества жизни. При оценке качества жизни в обеих группах отмечалось значительное снижение RQLQ-TOTAL от исходного уровня за 14-дневный период лечения ($p < 0,0001$) с превосходством препарата GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона ($p = 0,0052$).



Результаты исследования показали приемлемый профиль безопасности препарата GSP 301, который статистически значимо не отличался от профиля безопасности ФК азеластина и мометазона у пациентов с САР. Наиболее часто (более чем в 5% случаев) в качестве НЯ регистрировались нарушения со стороны нервной системы (дисгевзия, головная боль, сонливость), далее по частоте встречаемости были нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (дискомфорт в носу и горле, зуд и сухость в носу, чихание). Несколько реже выявлялись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Ни одно из зарегистрированных НЯ не достигло степени серьезного. Ни одно НЯ не привело к досрочному выбыванию участника из исследования. Летальных исходов и случаев беременности зарегистрировано также не было.

Заключение

Около 2/3 пациентов с САР страдают от средне-тяжелых/тяжелых симптомов, зачастую не контролируемых монотерапией антигистаминными препаратами или ИнГКС. Терапией выбора для таких пациентов может быть лечение с помощью фиксированной комбинации ИнГКС/ИНАГП. Новый препарат GSP 301 НС представляет собой фиксированную комбинацию доз интраназального антигистаминного препарата олопатадина гидрохлорида 665 мкг и ИнГКС мометазона фуруата 25 мкг для лечения симптомов сезонного и круглогодичного АР [40]. Результаты настоящего многоцентрового рандомизированного открытого клинического исследования эффективности и безопасности комбинированного препарата GSP 301 НС в сравнении с ФК азеластина и мометазона у взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом показали не меньшую эффективность GSP 301 по сравнению с ФК азеластина и мометазона. Было доказано превосходство препарата GSP 301 над препаратом сравнения у пациентов с САР в отношении моментальной оценки общих назальных и глазных симптомов (iTNSS), а также ринит-ассоциированного качества жизни.

Результаты исследования показали приемлемый профиль безопасности и переносимости препарата GSP 301, который не отличался от профиля безопасности ФК азеластина и мометазона фуруата у пациентов с САР.

Благодарность

Спонсор выражает благодарность всем пациентам и исследователям за участие в клиническом исследовании: Ненашевой Н.М. (клиника ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), Едину А.С. (ООО «АрсВитэ Северо-Запад»), Фоминой Д.С. (ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ), Назаровой Е.В. (ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России),

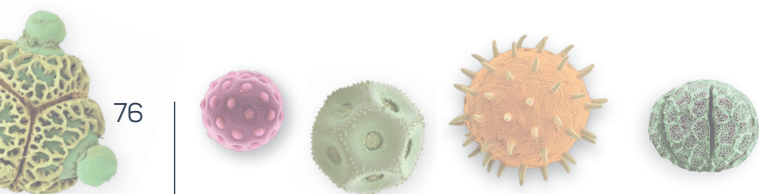
Осиповой Г.Л. (ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России), Ухановой О.П. (ООО «Научный медицинский центр общей терапии и фармакологии»), Вишнёвой Е.М. (ООО «Семейная клиника», Екатеринбург), Гафарову В.В. (ФГБУН ИЦиГ СО РАН), Лобанову К.И. (ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» МЗ Краснодарского края).

Конфликт интересов.

Спонсором исследования и публикации является ООО «Гленмарк Импэкс».

Литература

1. *Bauchau V., Durham S.R.* Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 24. P. 758–764.
2. *Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B. et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys // *Lancet.* 2006. Vol. 368. P. 733–743.
3. *Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al.* Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 963–974.
4. Аллергический ринит. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, Союза педиатров России. 2020. https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf.
5. *Bousquet J., Schunemann H., Togias A. et al.* Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol. 145. P. 70–80.
6. *Nasser M., Fedorowicz Z., Aljufairi H., McKerrow W.* Antihistamines used in addition to topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 7. CD006989.
7. *Berger W.E., White M.V., Rhinitis Study Group.* Efficacy of azelastine nasal spray in patients with an unsatisfactory response to loratadine // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003. Vol. 91. № 2. P. 205–211.
8. *Ratner P.H., Hampel F., Van Bavel J. et al.* 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.* 2008. Vol. 100. № 1. P. 74–81.
9. *Carr W., Bernstein J., Lieberman P. et al.* A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. № 5. P. 1282–1289e10.
10. *Foresi A.* A comparison of the clinical efficacy and safety of intranasal fluticasone propionate and antihistamines in the treatment of rhinitis // *Allergy.* 2000. Vol. 55. Suppl. 62. P. 12–14.



11. LaForce C.F., Carr W., Tilles S.A. et al. Evaluation of olopatadine hydrochloride nasal spray, 0.6%, used in combination with an intranasal corticosteroid in seasonal allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* 2010. Vol. 31. № 2. P. 132–140.
12. Kaliner M.A., Berger W.E., Ratner P.H., Siegel C.J. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011. Vol. 106. Suppl. 2. P. S6–S11.
13. Price D., Shah S., Bhatia S. et al. A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2013. Vol. 23. № 7. P. 495–503.
14. US prescribing information: Dymista (azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) nasal spray. Initial U.S. Approval: 2012; revised: February 2015.
15. Ненашева Н.М., Ильина Н.И., Федоскова Т.Г. Эффективность совместного применения интраназального кортикостероида и антигистаминного препарата у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом на примере фиксированной комбинации мометазона фуроата и азеластина гидрохлорида в виде назального спрея (результаты клинического исследования) // *Российский аллергологический журнал.* 2016. № 2. С. 54–62.
16. Andrews C.P., Mohar D., Salhi Y., Tantry S.K. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020. Vol. 124. № 2. P. 171–178.
17. Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L. et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* 2019. Vol. 40. № 4. P. 261–272.
18. Gross G.N., Berman G., Amar N.J. et al. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019. Vol. 122. № 6. P. 630–638.
19. Bousquet P.J., Demoly P., Devillier P. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 160. P. 393–400.
20. Meltzer E.O., Gross G.N., Katial R., Storms W.W. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations // *J. Fam. Pract.* 2012. Vol. 61. P. S5–S10.
21. Valovirta E., Myrseth S.E., Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 8. P. 1–9.
22. Braido F., Baiardini I., Scichilone N. et al. Illness perception, mood and coping strategies in allergic rhinitis: are there differences among ARIA classes of severity? // *Rhinology.* 2014. Vol. 52. P. 66–71.
23. Small M., Piercy J., Demoly P., Marsden H. Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey // *Clin. Transl. Allergy.* 2013. Vol. 3. P. 33.
24. Walker S., Khan-Wasti S., Fletcher M. et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. P. 381–387.
25. Bousquet J., Khaltayev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy.* 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
26. Clatworthy J., Price D., Ryan D. et al. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control // *Prim. Care Respir. J.* 2009. Vol. 18. P. 300–305.
27. Mullol J., Bartra J., Izquierdo I. et al. Specialist-based treatment reduces the severity of allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy.* 2013. Vol. 43. P. 723–729.
28. Bousquet J., Annesi-Maesano I., Carat F. et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group // *Clin. Exp. Allergy.* 2005. Vol. 35. P. 728–732.
29. Hellings P.W., Dobbels F., Denhaerynck K. et al. Explorative study on patient's perceived knowledge level, expectations, preferences and fear of side effects for treatment for allergic rhinitis // *Clin. Transl. Allergy.* 2012. Vol. 2. P. 9.
30. Ciprandi G., Incorvaia C., Scurati S. et al. Patient-related factors in rhinitis and asthma: the satisfaction with allergy treatment survey // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. P. 1005–1011.
31. Valovirta E., Ryan D. Patient adherence to allergic rhinitis treatment: results from patient surveys // *Medscape J. Med.* 2008. Vol. 10. P. 247.
32. Инструкция по медицинскому применению Момат Рино Адванс. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87522.htm.
33. Shah S.R., 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. Vol. 31. P. 99–107.
34. US prescribing information: Astepro (azelastine hydrochloride) nasal spray 0.1%. Initial U.S. Approval: 1996; revised: February 2015.
35. US prescribing information: Patanase (olopatadine hydrochloride) nasal spray. Initial U.S. Approval: 2009; revised: October 2015.
36. Kaliner M.A., Oppenheimer J., Farrar J.R. Comprehensive review of olopatadine: the molecule and its clinical entities // *Allergy Asthma Proc.* 2010. Vol. 31. P. 112–119.
37. Meltzer E.O., Wallace D., Dykewicz M., Shneyer L. Minimal clinically important difference (MCID) in allergic rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016. Vol. 4. P. 682–688.
38. Zitt M., Kosoglou T., Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects // *Drug Saf.* 2012. Vol. 30. P. 317–326.
39. Patel P., Salapatek A.M., Tantry S.K. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019. Vol. 122. № 2. P. 160–166.
40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Риалтрис от 09.02.2021. ГРЛС: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=910a61a6-1714-4e46-b30a-5f7e30b48e96&t=.

