

P. H. Ratner, F. Hampel, J. van Bavel, N. J. Amar, P. Daftary, W. Wheeler, H. Sacks

Комбинированное лечение назальным спреем азеластина гидрохлоридом и назальным спреем флутиказона пропионатом пациентов с сезонным аллергическим ринитом

Ключевые слова: *аллергический ринит, азеластина гидрохлорид, флутиказона пропионат, назальный спрей.*

Чаще всего для лечения сезонного аллергического ринита (САР) используются пероральные антигистамины и интраназальные кортикостероиды. Клинические исследования L2 показали, что антигистамины второго поколения – цетиризин и фексофенадин – оказывают примерно одинаковый терапевтический эффект, при этом эффективность цетиризина превышает эффективность лоратадина. Анализы контролируемых клинических исследований по сравнительному изучению интраназального кортикостероида и перорального антигистамина показали, что интраназальные кортикостероиды более эффективны, чем пероральные антигистамины, для облегчения симптомов аллергического ринита.

Назальный спрей азеластина гидрохлорид – единственный антигистамин второго поколения, рекомендуемый для лечения САР и неаллергического вазомоторного ринита [8, 9]. По сравнению с пероральными антигистаминами назальный спрей азеластин значительно улучшает показатели шкалы симптомов ринита в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с САР, у которых сохранялись симптомы после лечения лоратадином или фексофенадином. В этих исследованиях [10, 11] у пациентов, леченных назальным спреем азеластином, которые одновременно получали лоратадин или фексофенадин, не наблюдалось выраженного улучшения по сравнению с пациентами, лечеными только назальным спреем азеластином. В рамках 2 прямых сравнительных исследований цетиризина и назального спрея азеластина у пациентов с САР азеластин оказывал более выраженный эффект, чем цетиризин, в лечении назальных симптомов в одном исследовании [12] и номинально лучший эффект, чем во втором исследовании [13], а также значительно изменял

качество жизни в лучшую сторону при риноконъюнктивите, чем цетиризин в обоих исследованиях по данным, полученных с помощью опросника (RQLQ).

В двухнедельных двойных слепых исследованиях с применением интраназальных кортикостероидов у пациентов с САР назальный спрей азеластин в дозировке 1 впрыскивание в ноздрию дважды в сутки показал такую же эффективность, как и будезонид в дозировке 2 впрыскивания в ноздрию дважды в сутки (0,4 мг в сутки) и беклометазон (0,2 мг дважды в сутки) [16]. В 6-недельном двойном слепом исследовании у пациентов с САР 1 впрыскивание азеластина в ноздрию дважды в сутки и прием таблеток лоратадина 10 мг 1 раз в сутки значительно ($P < 0,05$) улучшали показатели шкалы симптомов по сравнению с исходными, а общая врачебная оценка эффективности «хорошо» или «очень хорошо» в каждой группе была одинаковой [17]. В двухнедельном двойном слепом исследовании у пациентов с САР 1 впрыскивание азеластина в ноздрию дважды в сутки и цетиризина 10 мг в сутки способствовало улучшению показателей общей шкалы симптомов на 61 % и 67 % соответственно [18]. В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании [19] у пациентов с хроническим аллергическим ринитом суточная доза 256 мг водной суспензии будезонида оказывала более выраженный эффект ($P < 0,01$), чем назальный спрей азеластина 1 впрыскивание в ноздрию дважды в сутки, на что указывало улучшение показателя шкалы общих назальных симптомов (TNSS). По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [20] назального спрея флунизолида и назального спрея азеластина у пациентов с хроническим аллергическим ринитом было обнаружено незначительное различие между 2 видами

лечения по показателям общей шкалы симптомов; однако топический кортикостероид вызывал более значимое снижение выраженности симптомов по сравнению с плацебо, чем прием антигистамина, — по всем симптомам, кроме ринореи.

К сожалению, многие пациенты с САР не достигают оптимального облегчения при лечении одним препаратом. В небольшом исследовании, проведенном американскими аллергологами и терапевтами из колледжа астмы и иммунологии, было выявлено так же недостаточное облегчение симптомов при замене препаратов или применении комбинированного лечения [11]. И хотя пероральные антигистамины и интраназальные кортикостероиды рутинно назначаются в комбинации, имеются убедительные данные, что комбинированная терапия данными веществами не более эффективна, чем терапия одиночным кортикостероидом [2–23]. Насколько нам известно, никаких опубликованных исследований об эффективности лечения назальным спреем азеластином в комбинации с интраназальным кортикостероидом нет. Мы предположили, что 2 вещества с различными механизмами действия могли бы потенциально оказывать более выраженный эффект при использовании в комбинации, нежели отдельно, антигистаминный эффект азеластина мог бы наблюдаться сразу же после первого применения и быть устойчивым при регулярном использовании. Основную антигистаминную активность азеластина можно усилить противовоспалительным эффектом интраназального кортикостероида: так показало двухнедельное исследование. Тем не менее, данное исследование проводилось с целью выяснить, можно ли достигнуть большей эффективности при применении комбинации интраназального азеластина и интраназального флутиказона пропионата, по сравнению с их отдельным использованием у пациентов с САР.

Материалы и методы исследования

Популяция исследуемых состояла из пациентов в возрасте 12 лет и старше с длительностью аллергии на пыльцу в сезон цветения горного кедра (*Juniperus ashei*) в Техасе более 2 лет, что подтверждала положительная аллергологическая проба, проведенная в последний год. Прием сопутствующих препаратов был прекращен на некоторое время, исходя из периода полувыведения каждого препарата, до начала лечения слепым методом. Все пациенты или их опекуны (для пациентов младше 18 лет) до начала участия в исследовании подписали информированное согласие, подтвержденное экспертным советом организации (экспертный совет г. Стерлинг, Атланта, Джорджия).

Дизайн исследования

Данное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое с параллельными группами исследование проводилось с 27 декабря 2005 г. по 17 февраля 2006 г. в 5 исследовательских центрах в сезон цветения горного кедра в штате Техас. В каждом исследовании изучалось содержание пыльцы с целью

выявления присутствия пыльцы горного кедра. Целью было выяснение того, можно ли достигнуть большей эффективности при применении комбинированного лечения назальным спреем азеластина гидрохлоридом (Astelin; MedPointe Pharmaceuticals, Somerset, New Jersey) и назальным спреем флутиказона пропионата (Flonase; GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, North Carolina) по сравнению с отдельным их применением.

Первичной переменной эффективности было изменение показателей шкалы TNSS, которая включала в себя: ринорею, чиханье, назальный зуд и заложенность носа, от исходных до значений на 14-й день двойного слепого периода лечения. Вторичными переменными эффективности были:

- изменения значений от исходных показателей для каждого дня лечения;
- изменения значений от исходных показателей на 14-й день по каждой отдельной шкале симптомов;
- изменения значений от исходных показателей на 14-й день по опроснику RQLQ, включающем суммарное количество баллов и отдельные области.

Безопасность оценивалась на основании сообщений пациентов о побочных реакциях и оценки основных показателей состояния организма, в том числе температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений и интенсивности дыхания, исходно и в конце исследования.

В течение 5-дневного вводного периода с применением плацебо выставляли 10 оценок симптомов (утром и вечером ежедневно).

Для того чтобы соответствовать требованиям для рандомизации в двойной слепой период лечения, пациенты должны были пройти ретроспективную оценку по шкале общих симптомов за 12 часов и получить минимальный балл, равный 8, по шкале TNSS, за 3 оценочных раза либо утром, либо вечером (в пределах 48 часов от 1 дня исследования) в течение вводного периода. Кроме того, балл заложенности носа утром или вечером, равный 3, должен был регистрироваться 3 оценочных раза (в пределах 48 часов от 1 дня исследования).

Пациенты, рандомизированные в группу лечения назальным спреем азеластином, получали назальный спрей азеластин 2 впрыскивания в каждую ноздрю дважды в сутки утром и вечером (1,1 мг азеластина) и впрыскивание плацебо один раз в сутки утром. Пациенты, рандомизированные на лечение флутиказоном, получали флутиказон 2 впрыскивания в ноздрю один раз в сутки утром (200 мг флутиказона) и впрыскивание плацебо дважды в сутки утром и вечером. Пациенты, рандомизированные на комбинированное лечение, получали назальный спрей азеластин 2 впрыскивания в каждую ноздрю дважды в сутки утром и вечером и назальный спрей флутиказона 2 впрыскивания в ноздрю один раз в сутки утром. Наборы из препаратов, изучаемых в исследовании, собирались таким образом, чтобы «замаскированный» назальный спрей азеластин принимался до «замаскированного» назального спрея флутиказона.

Пациенты получили инструкции по приему утренних доз каждого изучаемого препарата с разницей от 15 до 30 минут.

Инструкции по надлежащему приему спрея давались пациентам до начала вводного периода и еще раз — до вхождения в двойной слепой период лечения. До окончания исследования и выписки из клиники пациенты были еще раз проинструктированы о надлежащих дозировках препарата согласно результатам исследования.

Ингаляторы с исследуемыми препаратами выглядели идентично (Pharmask Inc, Medfield, Massachusetts), что позволяло их отличать друг от друга, но давало возможность правильно осуществлять впрыскивания.

Во время 2-недельного двойного слепого периода лечения все пациенты утром и вечером регистрировали свои показатели в дневниках. Симптомы регистрировались до приема утренних и вечерних доз препаратов исследования на основании оценки степени выраженности симптомов за предыдущие 12 часов (ретроспективная оценка по шкале общих симптомов за 12 часов). Отдельным симптомам присваивались баллы по 4-балльной шкале TNSS, где 0 — отсутствие симптомов; 1 — слабо выраженные симптомы; 2 — умеренные симптомы; 3 — ярко выраженные симптомы (максимальное количество баллов TNSS утром и вечером составляло 24).

Статистический анализ

Пациенты были рандомизированы на лечение с помощью компьютеризированной шкалы рандомизации, которая была доступна только уполномоченным лицам, не участвовавшим в исследовании. Предварительные анализы эффективности проводились среди популяции больных, включенных в испытание, состоящей из всех рандомизированных пациентов, которые хотя бы один раз приняли препарат и сравнили полученные показатели с исходными. Пропущенные значения TNSS условно начислялись с помощью метода переноса данных последнего наблюдения вперед. Безопасность исследуемых препаратов проверяли у всех рандомизированных пациентов, которые получили как минимум 1 дозу.

Эффекты лечения оценивались каждый день исследуемого периода и через 14 дней с учетом изменения значений по сравнению с исходными показателями по шкале TNSS. Исходная шкала TNSS определялась как средний показатель всех баллов TNSS за 5 дней вводного периода исследования с применением плацебо. Группы лечения сравнивались с помощью модели дисперсии, где учитывалась независимая переменная в качестве исходного значения. Данные этого исследования проверялись на однородность и равномерно распределялись. Никаких эффектов, связанных с центром, где проводились исследования, не выявлено. Шкала TNSS при анализе рассматривалась как среднее изменение значений по отношению к исходным показателям на протяжении всех 14 дней периода исследования. Дополнительные данные анализа включали в себя средние изменения значений от исходных

показателей в TNSS за каждый день исследования и отдельные симптомы, а также среднее процентное изменение от исходных показателей за весь 14-дневный период исследования.

Оценка качества жизни проводилась с помощью заполняемого самим пациентами опросника RQLQ, который включал 7 граф: 1 — ежедневная деятельность, 2 — сон, 3 — назальные/неназальные, глазные симптомы, 4 — практические задачи, 5 — назальные симптомы, 6 — глазные симптомы, 7 — эмоциональные факторы. Изменения показателей от исходных значений за 14 дней в графах опросника RQLQ и общее количество баллов подсчитывалось и анализировалось Juniper и соавторами согласно вышеупомянутому методу [24].

Частота возникновения нежелательных явлений определялась на основании главных признаков жизнедеятельности организма, степени выраженности симптомов и взаимосвязи с изучаемыми препаратами. Параметры основных показателей жизнедеятельности организма, включая температуру тела (во рту), систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений и интенсивность дыхания, анализировались на предмет их нарушения и изменения по сравнению с исходными данными.

Результаты и их обсуждение

Распределение пациентов

Пациенты были рандомизированы на двойное слепое лечение в 5 исследовательских центрах. Из 151 рандомизированного пациента 150 имели записи в дневниках об изменениях показателей по сравнению с исходными значениями, которые вошли в анализ эффективности. Данные по всем 151 рандомизированному пациенту включались и в анализ безопасности. Всего 147 пациентов завершили лечение к 14-му дню двойного слепого периода лечения. Все пациенты, принимающие назальный спрей азеластин, завершили лечение к 14-му дню. В группе приема флутиказона 1 пациент забрал свое информированное согласие и 1 — выбыл из исследования по причине отсутствия эффекта препарата. В группе приема комбинированного лечения 2 пациента были выведены из исследования по причине несоблюдения протокола лечения.

Демографические характеристики

Группы лечения сравнивались на предмет совпадения демографических и клинических характеристик (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 37,2 года (диапазон 12–73 года). Большую часть составляли женщины. Средняя продолжительность аллергии на пыльцу тещасского кедра — 17 лет.

Первичная эффективность

Первичная эффективность представляла собой изменения значений шкалы TNSS по сравнению с исходными показателями на 14-й день. В таблице 2 приводятся средние улучшенные показатели шкалы TNSS и отдельные симптомы для 3 групп лечения. Количество баллов в группах показало, что все три

Таблица 1

Демографические и исходные характеристики				
Характеристика	Группа приема назального спрея азеластина гидрохлорида (n = 49)	Группа приема назального спрея флутиказона пропионата (n = 50)	Группа комбинированного лечения назальным спреем азеластина гидрохлорида и назальным спреем флутиказона пропионата (n = 52)	Всего (n = 151)
Возраст, лет				
в среднем	38,4	37,4	36,0	37,2
диапазон	12–73	12–72	13–70	12–73
Пол, кол-во (%)				
мужчины	22 (44,9)	15 (30,0)	19 (36,5)	56 (37,1)
женщины	27 (55,1)	35 (70,0)	33 (63,5)	95 (62,9)
Расовая принадлежность/ этническая принадлежность, кол-во (%)				
белые	36 (73,5)	32 (64,0)	41 (78,8)	109 (72,2)
чернокожие	5 (10,2)	2 (4,0)	2 (3,8)	9 (6,0)
азиаты	0	3 (6,0)	1 (1,9)	4 (2,6)
латиноамериканцы	7 (14,3)	13 (26,0)	8 (15,4)	28 (1,5)
другие	1 (2,0)	0	0	1 (0,7)
Исходные показатели TNSS				
в среднем	19,6	19,5	19,5	19,5
стандартное отклонение	2,11	2,74	2,97	2,62
диапазон	15–24	14–24	13–24	13–24
Продолжительность аллергии, лет				
в среднем	19–2	15–7	16,2	17,0
диапазон	3–50	3–51	4–40	3–51

Примечание: TNSS – шкала общей тяжести симптомов ринита; процент может не достигать 100 из-за округления.

вида лечения дали статистически значимые улучшения ($P < 0,001$) относительно исходных значений показателей. Среднее улучшение $\pm CO_2$ от исходной шкалы TNSS составило $4,8 \pm 4,3$ при лечении назальным спреем азеластина, $5,2 \pm 4,6$ – при лечении назальным спреем флутиказона, $7,4 \pm 5,6$ – при лечении комбинацией двух препаратов. Показатели шкалы TNSS улучшились относительно исходных значений на 27,1 % при применении интраназального флутиказона, на 24,8 % – при лечении назальным спреем азеластина, на 37,9 % – при лечении комбинацией двух препаратов ($P < 0,05$ против каждого из препаратов в отдельности). Имелись абсолютные улучшения на 11 % и 13 % при комбинированном лечении по сравнению с применением отдельно интраназального азеластина и флутиказона соответственно. Эти абсолютные улучшения составили более 40 % относительного улучшения по сравнению с каждым веществом в отдельности ($P = 0,007$ для азеластина, $P = 0,02$ для флутиказона).

Вторичная эффективность

Изменения значений отдельных симптомов по сравнению с исходными показателями на 14-й день

Комбинированное лечение способствовало улучшению всех симптомов шкалы TNSS по сравнению с приемом веществ по отдельности (рис. 1). Комбинированное лечение облегчало на 48 % заложенность носа и на 56 % – назальный зуд, по сравнению с одиночным приемом флутиказона, а комбинированное лечение было статистически более эффективным, чем азеластин и флутиказон. Комбинированное лечение способствовало облегчению симптомов заложенности носа на 48 %, ринореи – на 58 %, чихания – на 46 %, назального зуда – на 56 %, по сравнению с показателями после приема одного лишь флутиказона, и было статистически более эффективным, чем применение азеластина и флутиказона отдельно.

Таблица 2

Данные TNSS								
Переменная	Исходные данные		Изменение от исходных значений (данные TNSS)			Изменение от исходных значений (данные TNSS), %		
	Среднее значение наименьших квадратов	OK	Среднее значение наименьших квадратов	OK	P	Среднее значение наименьших квадратов, %	OK	P
TNSS								
Назальный спрей азеластина гидрохлорид + назальный спрей флутиказона пропионат	19,5	3,0	7,4	5,6		37,9	27,7	N/A
Назальный спрей азеластин	19,7	2,1	4,8	4,3	0,008	24,8	22,2	0,01
Назальный спрей флутиказон	19,6	2,7	5,2	4,6	0,03	27,1	24,5	0,04
Назальный зуд								
Назальный спрей азеластина гидрохлорид + назальный спрей флутиказона пропионат	4,7	1,0	1,9	1,7	N/A	39,9	39,0	N/A
Назальный спрей азеластин	4,8	0,8	1,1	1,4	0,009	25,4	29,7	0,3
Назальный спрей флутиказон	4,8	1,3	1,3	1,5	0,02	25,5	32,9	0,4
Заложенность								
Назальный спрей азеластина гидрохлорид + назальный спрей флутиказона пропионат	5,4	0,6	1,7	1,4	N/A	31,2	25,7	N/A
Назальный спрей азеластин	5,5	0,5	1,1	1,5	0,02	19,2	26,6	0,02
Назальный спрей флутиказон	5,5	0,4	1,1	1,2	0,04	21,1	23,4	0,04
Ринорея								
Назальный спрей азеластина гидрохлорид + назальный спрей флутиказона пропионат	4,9	1,0	1,7	1,6	N/A	36,4	32,9	N/A
Назальный спрей азеластин	4,9	0,8	1,1	1,4	0,02	20,5	27,6	0,05
Назальный спрей флутиказон	5,0	1,0	1,3	1,2	0,19	23,0	53,4	0,09
Чихание								
Назальный спрей азеластина гидрохлорид + назальный спрей флутиказона пропионат	4,5	1,2	2,1	1,7	N/A	46,4	37,2	N/A
Назальный спрей азеластин	4,5	1,1	1,5	1,0	0,04	34,2	25,8	0,08
Назальный спрей флутиказон	4,3	1,3	1,5	1,5	0,05	31,8	38,1	0,04

Изменения значений TNSS по сравнению с исходными показателями на 14-й день в отдельные дни исследования

На рисунке 2 показаны улучшения по 3 группам лечения в каждый отдельный день исследования. Комбинация азеластина и флутиказона была статистически более эффективной, чем прием отдельно азеластина на 3–14-й день исследования, и комбинированное лечение было статистически более эффективным, чем прием отдельно флутиказона с 4-го по 11-й день.

Изменения значений по сравнению с исходными данными на 14-й день в показателях RQLQ

Все три вида лечения вызывали статистически значимые улучшения симптомов ($P < 0,001$) по сравнению с исходными показателями RQLQ как по общему количеству баллов, так и в каждой графе RQLQ в отдельности (табл. 3).

Среднее изменение значений показателей общего балла опросника RQLQ от исходных составило 1,21 –

Алергодил®

Азеластин



▶ Потрійний механізм дії⁴

Алергодил

Антигістамінна дія

Усунення симптомів

Протизапальна дія

Лікування запалення верхніх дихальних шляхів

Мембраностабілізуюча дія

Профілактика симптомів

▶ Швидке настання ефекту

Вже через **12 хвилин**^{1,3,5}!



назальний спрей

Вже через **3 хвилини**^{2,3}!



краплі очні

Мінімум **10-12 годин**^{2,4,5}
Ефективно діє

після місцевого застосування

▶ Тривала дія

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Алергодил® спрей назальний. 1 мл розчину містить азеластину гідрохлориду 1 мг. Алергодил® краплі очні. 1 мл розчину містить азеластину гідрохлориду 0,5 мг.

Показання. Лікування сезонних алергічних ринітів (гарячки) і несезонних цілорічних алергічних ринітів, кон'юнктивітів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Вагітність (особливо I триместр) і період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Алергодил® спрей назальний. Алергодил® упорскувати по одній дозі (0,14 мг/0,14 мл) у кожну ніздрю 2 рази на добу, що відповідає добовій дозі азеластину 0,56 мг. При упорскуванні спрею назального необхідно тримати голову прямо. Алергодил застосовувати до зникнення симптомів; можливе тривале застосування, але не більше 6 місяців. Алергодил® краплі очні. Сезонний алергічний кон'юнктивіт. Зазвичай доза для дорослих і дітей віком старше 4 років становить по 1 краплі у кожне око вранці і ввечері, при необхідності частоту застосування збільшують до 4 разів щодобово. У випадку передбачуваної дії алергену препарат застосовують з профілактичною метою до контакту з алергеном. Несезонний алергічний кон'юнктивіт. Зазвичай доза для дорослих і дітей віком старше 12 років становить по 1 краплі у кожне око вранці і ввечері, при необхідності частоту застосування збільшують до 4 разів щодобово. Тривалість курсу лікування не має перевищувати 6 тижнів. **Побічні реакції.** Може виникнути легке подразнення ока, можлива поява гіркого присмаку уроті. У поодиноких випадках можливе виникнення алергічних реакцій. **Категорія відпуску.** Алергодил спрей назальний: без рецепту. Алергодил краплі очні: за рецептом.

Виробник: «ТубілюксФармаС.п.А», Італія та «МЕДА МеньюфекчерінгГмбХ» Р.П. UA/4072/01/01 від 07.06.2011, Р.П. UA/4072/02/01 від 05.05.2011

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

МЕДАФармасьютикалзСвітселендГмбХ
Представництво в Україні і країнах СНД
01054, м. Київ, вул. О. Гончара, 57-Б, пов. 6
Тел.: +380 44 482 1551, факс: +380 44 482 1599
www.meda.ua

МЕДА

1. Horak F., Ziegler U.P., Ziegler R. et al. (2006) Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr. Med. Res. Opin.*, 22(1): 151-157.
2. Friedlaender M., Hv Harris J., LaVallee N. et al. (2000) Evaluation of the onset and duration of effect of azelastine eye drops (0.05%) versus placebo in patients with allergic conjunctivitis using an allergen challenge model. *Ophthalmology*, 107(12): 2152-2157.
3. Baumgarten C.R., Petzold U., Dokie D. et al. (1994) Modification of allergen-induced symptoms and mediator release by intranasal azelastine. *J. Pharmacol. Ther.*, 3: 43-51.
4. Greiff L., Andersson M., Svensson C., Persson C.G. (1997) Topical azelastine has a 12-hour duration of action as assessed by histamine challenge-induced exudation of alpha 2-macroglobulin into human nasal airways. *Clin. Exp. Allergy*, 27(4): 438-444.
5. Horak F., Ziegler U.P. (2009) Azelastine nasal spray for the treatment of allergic and nonallergic rhinitis. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 5(6): 659-669.

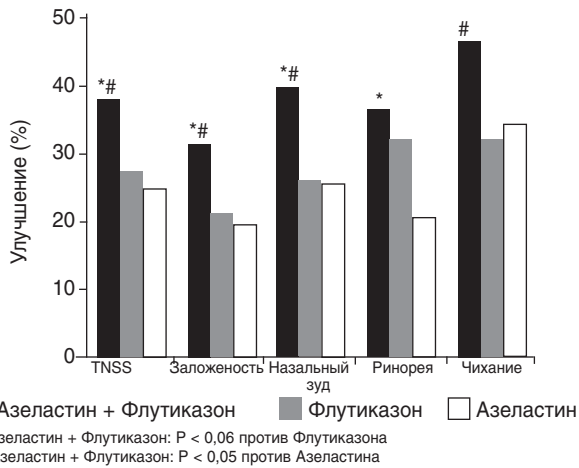


Рис. 1. Шкала общих симптомов TNSS и отдельные симптомы

* – P < 0,05 для азеластина гидрохлорида + флутиказон пропионата против монотерапии флутиказоном;
 # – P < 0,05 для азеластина гидрохлорида + флутиказон пропионата против монотерапии азеластинном.

в группе лечения назальным спреем азеластинном, 1,47 – в группе приема флутиказона, 1,92 – в группе комбинированного лечения, которое было статистически значимым по сравнению с лечением азеластинном и флутиказоном отдельно.

Безопасность

Все три вида лечения переносились хорошо. Наиболее распространенной побочной реакцией был неприятно горький вкус (8,2 % – в группе лечения азеластинном, 2,0 % – в группе лечения флутиказоном, 13,5 % – в группе приема комбинированного лечения). О головной боли сообщали 4,1 % пациентов в группе азеластина, 4,0 % – в группе флутиказона, 5,8 % – в группе приема комбинированного лечения. О других побочных эффектах сообщали не более чем по 1 пациенту. В конце исследования никаких значимых изменений основных показателей жизнедеятельности организма по сравнению с исходными параметрами не отмечалось.

Выводы

В данном исследовании была достигнута статистически более выраженная эффективность при комбинированном лечении антигистаминным назальным спреем и интраназальным кортикостероидным спреем по сравнению с использованием одного из веществ по отдельности.

Насальный спрей азеластин + назальный спрей флутиказон обеспечивали облегчение более чем на 40 % симптомов по шкале TNSS и на 48 % симптомов заложенности носа по сравнению с изолированным применением флутиказона. Все отдельные симптомы по шкале TNSS улучшились при комбинированном лечении по сравнению с применением флутиказона или азеластина отдельно. Улучшение достигло статистической значимости по сравнению с азеластинном на 3-й день и по сравнению с флутиказоном и азеластинном отдельно – на 4-й день, а улучшения по шкале TNSS устойчиво отмечались при комбинированном лечении на про-

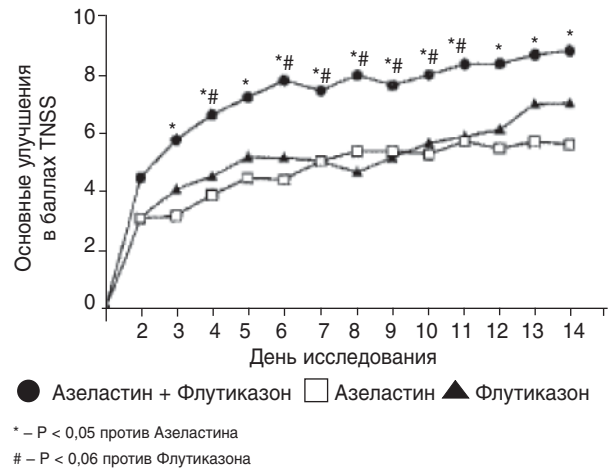


Рис. 2. График общих назальных симптомов (TNSS) по отношению к ежедневным улучшениям

* – P < 0,05 для азеластина гидрохлорида + флутиказон пропионата против монотерапии азеластинном;
 # – P < 0,05 для азеластина гидрохлорида + флутиказон пропионата против монотерапии флутиказоном.

тяжении всех 14 дней исследования. Комбинированное лечение переносилось пациентами хорошо. Приверженность пациентов к лечению регистрировалась в дневниках и подтверждалась измерениями массы бутылочек препаратов до и после двойного слепого периода лечения. Приверженность составляла более 98 % в каждой группе лечения.

Помимо незначительного повышения частоты появления горького привкуса и головной боли в группе приема комбинированного лечения не о каких побочных эффектах не сообщалось более чем одним пациентом. В частности, никакого повышения частоты возникновения раздражения слизистой оболочки носа или носового кровотечения при лечении назальным спреем азеластина и назальным спреем флутиказона в комбинации не было. Как и ожидалось, никаких значимых изменений основных показателей жизнедеятельности организма по сравнению с исходными параметрами не было вплоть до конца исследования.

Почти все пациенты, страдающие аллергией, как показывает врачебная практика, попробовали хотя бы один препарат против аллергии, который не дал ожидаемого эффекта, многим пациентам требовалось более 1 препарата для достижения удовлетворительного контроля симптомов. И хотя комбинированное лечение назначается довольно часто, количество опубликованных исследований, в которых бы анализировалась комбинация для лечения аллергического ринита, недостаточно. Nielsen и Dahl [7] проанализировали имеющуюся медицинскую литературу, опубликованную в период с 1966 по 2001 гг., в которой сообщалось об отсутствии ярко выраженных различий в эффективности интраназальных кортикостероидов для лечения аллергического ринита, а также клинических данных в поддержку комбинирования интраназального кортикостероида с пероральным антигистамином. В обзорных статьях Akertund и Howarth также сообщалось об отсутствии данных, подтверждающих, что клиническая польза в лечении аллер-

Общее количество баллов опросника RQLQ и отдельных граф

Таблица 3

Р значение				
Балл RQLQ в группе лечения	Исходное значение наименьших квадратов, сред. (СО)	Изменения значения наименьших квадратов от исходного, сред. (СО)	По сравнению с азеластина гидрохлоридом	По сравнению с флутиказона пропионатом
Общий балл				
Группа азеластина	3,66 (1,13)	1,21 (1,02)	N/A	N/A
Группа флутиказона	3,95 (1,14)	1,47 (1,21)	N/A	N/A
Группа азеластин + флутиказон	3,93 (1,09)	1,92 (1,46)	0,005	0,08
Ежедневная активность				
Группа азеластина	4,17 (1,18)	1,37 (1,38)	N/A	N/A
Группа флутиказона	4,45 (0,97)	1,52 (1,64)	N/A	N/A
Группа азеластин + флутиказон	4,55 (1,10)	2,03 (1,70)	0,04	0,12
Сон				
Группа азеластина	3,25 (1,24)	1,23 (1,08)	N/A	N/A
Группа флутиказона	3,91 (1,40)	1,23 (1,56)	N/A	N/A
Группа азеластин + флутиказон	3,81 (1,27)	1,88 (1,66)	0,02	0,02
Неназальные/глазные симптомы				
Группа азеластина	3,22 (1,28)	0,88 (1,23)	N/A	N/A
Группа флутиказона	3,48 (1,30)	1,19 (1,36)	N/A	N/A
Группа азеластин + флутиказон	3,40 (1,38)	1,52 (1,46)	0,01	0,20
Общие симптомы				
Группа азеластина	4,28 (1,30)	1,59 (1,58)	N/A	N/A
Группа флутиказона	4,55 (1,33)	1,74 (1,51)	N/A	N/A
Группа азеластин + флутиказон	4,48 (1,23)	2,29 (1,62)	0,02	0,07
Назальные симптомы				
Группа азеластина	4,31 (1,25)	1,46 (1,31)	N/A	N/A
Группа флутиказона	4,65 (1,19)	1,72 (1,38)	N/A	N/A
Группа азеластин + флутиказон	1,62 (1,24)	2,19 (1,51)	0,006	0,06
Глазные симптомы				
Группа азеластина	3,76 (1,53)	1,64 (1,58)	N/A	N/A
Группа флутиказона	4,02 (1,56)	1,51 (1,37)	N/A	N/A
Группа азеластин + флутиказон	4,04 (1,58)	2,18 (1,86)	0,07	0,02
Эмоциональное состояние				
Группа азеластина	3,20 (1,60)	1,26 (1,19)	N/A	N/A
Группа флутиказона	3,55 (1,51)	1,42 (1,53)	N/A	N/A
Группа азеластин + флутиказон	3,43 (1,47)	1,68 (1,72)	0,15	0,40

гического ринита может быть достигнута при комбинировании интраназального кортикостероида с пероральным антигистамином.

Достижение значительных улучшений при комбинированном лечении в рамках данного исследования указывает на то, что, несмотря на различные механизмы действия антигистаминов и кортикостероидов, способность направлять препарат в ткани-мишени является весьма важным детерминантом эффективности данной комбинации. В отличие от пероральных антигистаминов интраназальный способ применения предусматривает в качестве мишени слизистую оболочку носа — очаг аллергического воспаления, снижает риск системных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Также, возможно, антиаллергический и противовоспалительный эффект усиливается благодаря увеличению концентрации препаратов в местной ткани.

Никаких известных противопоказаний для комбинированного применения назального спрея азеластина и интраназального кортикостероида не имеется. Если проводить одновременное лечение назальным спреем азеластина и интраназальным флутиказоном, дозировку (частоту впрыскиваний в сутки) и время приема каждого вещества можно подбирать индивидуально. Пациенты с умеренными и выраженными симптомами могут получать самые высокие рекомендуемые дозы в начале лечения, а затем дозировку можно корректировать, если симптомы улучшаются. У пациентов с менее выраженными симптомами можно применять пониженные дозы в начале лечения и постепенно их увеличивать, если соответствующий симптом не проходит.

Экономическая нагрузка аллергического ринита — довольно существенная и включает в себя непосредственные затраты с медицинской точки зрения (посещения врачей и покупка лекарственных препаратов), а также косвенные затраты, связанные со снижением продуктивности пациента из-за симптомов ринита или неэффективности его лечения. И независимо от метода ежегодные непосредственные затраты на лечение ринита составляют приблизительно 5 млрд долларов США, а косвенные ежегодные затраты — 9,7 млрд долларов США. С учетом того, что аллергический, неаллергический, а также смешанный ринит поражает более 60 млн людей в США ежегодно, затраты на лечение должны рассматриваться в свете потенциальной клинической пользы. Неэффективное лечение приводит к растерянности пациентов, неудовлетворенности и как следствие — плохой приверженности к лечению. И лечащие врачи также могут быть в растерянности от того, что их пациенты не соблюдают назначенное лечение, несмотря на все усилия по их просвещению.

Учитывая лечебную эффективность комбинированного лечения, которая была показана в данном исследовании, можно утверждать, что комбинация назального спрея азеластина и назального спрея флутиказона может стать и экономически эффективной для пациентов с умеренными и выраженными симптомами сезонной аллергии.

Высокие исходные баллы шкал TNSS и RQTQ свидетельствуют о выраженных проявлениях ринита, вызванного пылью техасского горного кедра. В данной популяции пациентов назальный спрей азеластин в комбинации с назальным спреем флутиказона обеспечивал облегчение симптомов SAR на 40 % или больше, по сравнению с применением назального спрея флутиказона отдельно. Как только начиналось комбинированное лечение, сразу улучшались симптомы (в пределах 24 часов) по сравнению с применением препаратов по отдельности, а также наблюдалось дальнейшее улучшение в течение всего периода исследования — 14 дней. Комбинация хорошо переносилась. В качестве нежелательных явлений чаще всего отмечались горький привкус и головная боль. О них сообщали более одного пациента.

Использование интраназального азеластина в комбинации с интраназальным флутиказоном оказывало ярко выраженный эффект облегчения симптомов ринита у пациентов с аллергией на пыльцу техасского горного кедра. Улучшение показателей шкалы TNSS на 40 % или более, по сравнению с одиночными веществами, находилось в явном противоречии с данными опубликованных исследований, которые показывали отсутствие клинической пользы при лечении пероральным антигистамином в комбинации с интраназальным кортикостероидом. Назальный спрей азеластин и назальный спрей флутиказон в комбинации оказывают ярко выраженный клинический эффект у пациентов с SAR по сравнению с приемом лишь одного из этих препаратов.

КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ НАЗАЛЬНИМ СПРЕЄМ АЗЕЛАСТИНУ ГІДРОХЛОРИДУ І НАЗАЛЬНИМ СПРЕЄМ ФЛЮТИКАЗОНУ ПРОПІОНАТУ ПАЦІЄНТІВ З СЕЗОННИМ АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ

*P. H. Ratner, F. Hampel, J. van Bavel, N. J. Amar,
P. Daftary, W. Wheeler, H. Sacks*

Основні дані: Наскільки нам відомо, жодних опублікованих досліджень, які б вивчали ефективність назального спрею азеластіну гідрохлориду в комбінації з інтраназальним кортикостероїдом, немає, незважаючи на те, що поодинокі повідомлення про використання цих речовин у комбінації все ж таки зустрічаються.

Мета: Виявити, чи можна досягти більшої ефективності інтраназального антигістаміну азеластіну та інтраназального кортикостероїду флутиказону пропіонату при їх використанні в комбінації порівняно з ефективністю кожної з цих речовин окремо.

Матеріали та методи дослідження: Дане рандомізоване двотижневе багатоцентрове подвійне сліпе дослідження проводилося в період цвітіння кедрів в Техасі. Після 5-денного вступного періоду 151 пацієнт з назальними симптомами від помірного до вираженого ступеня тяжкості були рандомізовані для лікування такими препаратами: (1) назальний спрей азеластіну 2 впорскування в ніздрю два рази на добу, (2) назальний спрей флутиказону 2 впорскування в ніздрю один раз на добу, (3) назальний спрей азеластіну 2 впорскування в ніздрю два рази на добу плюс назальний спрей флутиказону 2 впорскування в ніздрю один раз на добу. Первинна перемінна ефективності являла собою зміну показників від вихідного значення в загальній шкалі назальних симптомів (TNSS), яка включала в себе чхання, інтраназальний свербіж, ринорею і закладеність носа.

Результати: Всі 3 групи показували статистично значущі ($P < 0,001$) поліпшення порівняно з вихідною TNSS через 2 тижні лікування. TNSS покращилася на 27,1 % при застосуванні назального спрею флутиказону, на 24,8 % – при застосуванні назального спрею азеластину і на 37,9 % – при застосуванні двох речовин у комбінації ($P < 0,05$) і при застосуванні кожної з цих речовин окремо. Усі три види лікування переносилися добре.

Висновки: Значні поліпшення шкали TNSS при комбінованому лікуванні порівняно із застосуванням кожної з речовин окремо суперечать даним з раніше опублікованих досліджень, при яких не було виявлено жодних переваг при прийомі перорального антигістаміну та інтраназального кортикостероїду в комбінації. Назальний спрей азеластину і назальний спрей флутиказону в комбінації може мати виражену терапевтичну дію у пацієнтів із сезонним алергічним ринітом, на відміну від застосування кожної з цих речовин окремо.

Ключові слова: алергічний риніт, азеластину гідрохлорид, флутиказону пропіонат, назальний спрей.

Ann. Allergy Asthma Immunol, 2008, 100.

**COMBINATION THERAPY
WITH AZELASTINE HYDROCHLORIDE NASAL SPRAY
AND FLUTICASON PROPRIONATE NASAL SPRAY
IN THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS**

*P. H. Ratner, F. Hampel, J. van Bavel, N. J. Amar,
P. Daftary, W. Wheeler, H. Sacks*

Summary

Background: To our knowledge, there are no published studies that evaluated the efficacy of azelastine hydrochloride nasal spray in combination with an intranasal corticosteroid, although anecdotal reports of the use of these agents in combination are common.

Objective: To determine if greater efficacy could be achieved with the intranasal antihistamine azelastine and the intranasal corticosteroid fluticasone propionate used concurrently compared with the efficacy of each agent alone.

Methods: This randomized, 2-week, multicenter, double-blind trial was conducted during the Texas mountain cedar season. After a 5-day placebo lead-in period, 151 patients with moderate to severe nasal symptoms were randomized to treatment with the following: (1) azelastine nasal spray, 2 sprays per nostril twice daily; (2) fluticasone nasal spray, 2 sprays per nostril once daily; or (3) azelastine nasal spray, 2 sprays per nostril twice daily, plus fluticasone nasal spray, 2 sprays per nostril once daily. The primary efficacy variable was the change from baseline in the total nasal symptom score (TNSS), consisting of sneezing, itchy nose, runny nose, and nasal congestion.

Results: All 3 groups had statistically significant ($P < 0,001$) improvements from their baseline TNSS after 2 weeks of treatment. The TNSS improved 27,1 % with fluticasone nasal spray, 24,8 % with azelastine nasal spray, and 37,9 % with the 2 agents in combination ($P < 0,05$ vs either agent alone). All 3 treatments were well tolerated.

Conclusions: The significant improvement in the TNSS with combination therapy relative to the individual agents alone is in contrast to previously published studies that found no advantage with an oral antihistamine and an intranasal corticosteroid in combination. Azelastine nasal spray and fluticasone nasal spray in combination may provide a substantial therapeutic benefit for patients with seasonal allergic rhinitis compared with therapy with either agent alone.

Key words: allergic rhinitis, azelastine hydrochloride, fluticasone propionate, nasal spray.

Ann Allergy Asthma Immunol, 2008,100.
