

**Anne K. Ellis<sup>1,2,4,\*</sup>, Yifei Zhu<sup>3</sup>, Lisa M. Steacy<sup>2</sup>, Terry Walker<sup>2</sup>, James H. Day<sup>1,2</sup>,**

<sup>1</sup>Division of Allergy & Immunology, Department of Medicine, Queen's University, Kingston, ON, Canada;

<sup>2</sup>Allergy Research Unit, Kingston General Hospital, Kingston, ON, Canada;

<sup>3</sup>Life Sciences, Queen's University, Kingston, ON, Canada;

<sup>4</sup>Mailing Address: Doran 1, Division of Allergy, Kingston General Hospital, 76 Stuart Street, Kingston, ON K7L 2V7, Canada;

\*Corresponding author. Mailing Address: Doran 1, Division of Allergy, Kingston General Hospital, 76 Stuart Street, Kingston, ON K7L 2V7, Canada

# Прямое сравнение эффективности Азеластина с пероральными антигистаминными средствами: лоратадином и цетиризином

**Ключевые слова:** аллергический ринит, азеластин, блок влияния окружающей среды, начало действия, цетиризин, лоратадин.

## Введение

Сезонный аллергический ринит (САР) представляет собой воспалительное заболевание, которое сопровождается рядом симптомов, включая чихание, выделения из носа, заложенность носа, носоглотки и зуд в носу, а также глазными симптомами, такими как зуд, слезотечение и покраснение/жжение в глазах [1]. Пероральные антигистаминные препараты зачастую являются препаратами первой линии терапии САР [2]. Однако поскольку симптомы САР являются результатом взаимодействия между ингаляционными аллергенами и IgE, расположенными на поверхности тучных клеток в верхних дыхательных путях [3], облегчение симптомов быстрее достижимо при прямом локальном воздействии препарата на слизистую оболочку носа.

Азеластин относится ко второму поколению H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов [4] и представлен в настоящее время на рынке как средство для местного применения (например, назальный спрей). Многочисленные исследования показали его способность обеспечивать значительное облегчение симптомов САР в сравнении с плацебо [5–9]. Предполагают, что

азеластин оказывает свое воздействие через изменение активности тучных клеток, эозинофилов и нейтрофилов и торможение синтеза или экспрессии лейкотриенов, кининов, цитокинов и хемокинов [10–13].

Локальные и постоянные колебания, связанные с естественным воздействием аэроаллергенов, приводят к значительным различиям между исследованиями при оценке эффективности и начала действия различных препаратов для лечения САР; это исследование проводилось в высокочастотной контролируемой среде Сектора Влияния Окружающей Среды (СВОС). СВОС – это хорошо валидизированное и международно признанное приспособление для сенсibilизации аллергеном (Кингстон, Канада) [14–16]. СВОС позволяет одновременно подвергать большие группы участников клинических испытаний контролируемому воздействию воздушными аллергенами, такими как амброзия или пыльца. В этом специально оборудованном помещении содержание аллергенов может с точностью поддерживаться на заданном уровне, а также четко регулируются такие экологические переменные, как качественный состав воздуха, температура, влажность и уровень CO<sub>2</sub> [15]. Благодаря

возможности контролировать эти переменные условия исследования могут быть с точностью воспроизведены в различные дни в любое время года с теми же или другими участниками исследования, чего невозможно достичь с любой другой исследовательской моделью аллергического ринита. Таким образом, использование этой модели дает более точные результаты для прямого сравнения различных методов лечения [14]. За последние десять лет СВОС получил международное признание в рамках клинических исследований, проведенных в Кингстоне, с более 20 публикациями в ведущих исследовательских журналах [17–23].

Азеластина гидрохлорид присутствовал на рынке в США в качестве рецептурного препарата с 1996 года под торговой маркой Astelin®. Новый режим дозирования для лечения САР по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 2 раза в сутки был утвержден в 2006 году [24], он же использовался в данном исследовании.

Целью исследования было определение начала действия назального спрея азеластина в сравнении с утвержденными пероральными антигистаминными препаратами (таблетки лоратадина 10 мг и цетиризина 10 мг) для облегчения симптомов САР. Это исследование в дальнейшем позволило сравнить местное и пероральное применение препарата.

## Материалы и методы исследования

### Участники исследования

В данном исследовании приняли участие мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, имеющие в анамнезе САР в течение двух предыдущих сезонов цветения амброзии. Атопический статус подтверждался положительным результатом кожного тестирования на аллерген амброзии при посещении скринингового теста или

в течение 12 месяцев после него (определялся как вздутие на коже диаметром на  $\geq 3$  мм больше контрольного).

Женщины, которые вошли в группы исследования, были детородного возраста и использовали приемлемые формы контрацепции в течение как минимум одного месяца до скрининга. Женщины, сексуально не активные на момент проведения исследования, соглашались на использование двухбарьерного метода контрацепции при наступлении сексуальной активности. Беременные, кормящие женщины или женщины, планирующие беременность, в исследование не включались.

Исключению из исследования подвергались пациенты:

- в анамнезе которых отмечалась гиперчувствительность к препаратам азеластина, лоратадина или цетиризина, либо с достоверным отсутствием чувствительности к антигистаминным препаратам;
- с сопутствующими заболеваниями (хронический синусит) или назальными структурными аномалиями, вызывающими нарушения проходимости более 50 %;
- страдающие от острых заболеваний, которые могли бы помешать проведению исследования в течение 7 дней;
- больные бронхиальной астмой, нуждавшиеся в более частом, чем обычно ( $< 3$  раз в неделю), использовании ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия;
- принимавшие запрещенные препараты в течение определенного периода времени перед первым визитом (табл. 1);
- в анамнезе которых обозначались клинически значимые гематологические, почечные, эндокринные, легочные, желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые, печеночные, психиатрические, неврологические заболевания или злокачественные новообразования в течение последних 5 лет.

Запрещенные препараты и необходимый отмывочный период

Таблица 1

| Запрещенные препараты                                         | Период времени                                      |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Деконгестанты                                                 | В пределах 48 часов до визита воздействия пылью     |
| Местные глюкокортикоиды                                       | В пределах 14 дней до и после визита сенсibilизации |
| Трициклические антидепрессанты                                | В пределах 14 дней до и после визита сенсibilизации |
| Транквилизаторы                                               | В пределах 14 дней до и после визита сенсibilизации |
| Ингибиторы моноаминоксидазы                                   | В пределах 14 дней до и после визита сенсibilизации |
| $\beta_2$ -Агонисты длительного действия                      | В пределах 14 дней до и после визита сенсibilизации |
| Глюкокортикоиды (ингаляционные, пероральные или внутривенные) | В пределах 28 дней до и после визита сенсibilизации |
| Глюкокортикоиды (внутримышечные или внутрисуставные)          | В пределах 84 дней до и после визита сенсibilизации |
| Антигистаминные препараты                                     | В пределах 7 дней до визита воздействия пылью       |
| Антагонисты лейкотриеновых рецепторов                         | В пределах 7 дней до визита воздействия пылью       |
| Теофиллины                                                    | В пределах 7 дней до визита воздействия пылью       |
| Нестероидные противовоспалительные средства                   | В пределах 7 дней до визита воздействия пылью       |
| Системные антитела                                            | В пределах 7 дней до визита воздействия пылью       |

К другим критериям исключения относились: алкоголизм или наркомания в течение 2 лет до скринингового визита; регулярное использование в течение 6 месяцев любого вида табачных изделий или отказ от курения с использованием никотин-содержащих продуктов; участие в любых других испытаниях исследуемых или реализуемых препаратов в течение 30 дней до скринингового визита; положительные тесты на ВИЧ, туберкулез (не связанный с вакцинацией), гепатит В (не связанный с вакцинацией) или гепатит С в анамнезе.

#### Дизайн исследования

Авторы провели одноцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое с двойным маскированием перекрестное исследование с четырьмя периодами. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования, изменения и формы информированного согласия были одобрены Королевским университетом медицинских наук и Исследовательским этическим советом аффилированных академических клиник. Исследование было проведено в соответствии с надлежащей клинической практикой и руководствами Международной конференции по гармонизации.

Исследование было проведено в СВОС и включало скрининговый визит, сенсibilизацию и четыре периода дозирования/экспозиции с 13-дневным перерывом между периодами. Соответствие критериям определяли на скрининговом визите, в ходе которого происходило получение письменного информированного согласия. Первый визит сенсibilизации происходил в течение 16 дней с момента скринингового визита. Участники проходили от 1 до максимум 5 визитов сенсibilизации, где они подвергались воздействию воздушных аллергенов в СВОС, чтобы установить адекватный уровень реактивности. Участники исследования в течение 3 часов подвергались воздействию пылицы при каждом визите, при этом симптомы записывались в дневниках с подсчетом по шкале оценки общих назальных симптомов (ШООНС) каждые 30 минут.

ШООНС включала следующие симптомы аллергического ринита: чихание, насморк и зуд в носу с оценкой каждого отдельного симптома по 4-балльной шкале (0 — нет, 1 — легкая степень, 2 — умеренная степень, 3 — сильная степень; табл. 2). Таким образом, максимальный балл по ШООНС, который мог быть достигнут, — 9. Симптомы заложенности носа, зуда в глазах и слезотечения документировались по шкале рейтингов.

На визите сенсibilизации в ходе 90-минутной оценки симптомов должна быть получена минимальная оценка по ШООНС — 4; не достигшим этого критерия назначается следующий визит скрининга, максимум — до 5 визитов. Участники, соответствующие этому критерию, во время, по крайней мере, одного визита сенсibilизации, возвращаются в течение 7 дней для прохождения первого из четырех периодов дозирования. Каждый период дозирования включал 8 часов воздействия аллергена. Участникам было предложено отмечать симптомы в дневниках каждые 30 минут в течение 2-часового исходного периода воздействия аллергена. Через 90 минут участник должен был получить минимальный балл по ШООНС — 4 для рандомизации в исследование. Участники были рандомизированы для последовательного введения одной дозы каждого из четырех препаратов исследования — азеластин (А), лоратадин (Л), цетиризин (Ц) или плацебо (П). Рандомизация происходила в соотношении 1:1:1:1, в каждую группу было рандомизировано примерно по 17 участников (рис. 1).

На втором часу участники получали назначенное лечение: лекарственный препарат перорально с назальным спреем плацебо, назальный лекарственный препарат и таблетку плацебо или назальный спрей плацебо и таблетку плацебо в качестве контроля. После введения дозы препарата воздействие аллергена продолжалось в течение 6 часов, при этом участникам было предложено отмечать симптомы в дневниках каждые 15 минут в течение первых 2 часов и каждые 30 минут — в оставшиеся 4 часа. Участники также заполняли дневник оценки общей эффективности лечения. Наконец, участников опрашивали в конце каждого периода дозирования на предмет возникновения побочных эффектов.

#### Статистический анализ

Популяция в соответствии с протоколом (ПП) включала всех участников, прошедших все четыре периода дозирования. Изначально было решено, что данные этих участников будут использованы для первичного сравнения четырех групп лечения. Популяция в зависимости от выбранной стратегии лечения (ВСЛ) включала участников, получивших не менее одной оценки параметра эффективности после первой дозы исследуемого препарата, и эти данные использовались для поддержки оценки начала действия и эффективности четырех схем лечения.

Абсолютные значения и изменение от исходного уровня были обобщены для ШООНС, а также для таких

Определение шкалы симптомов

Таблица 2

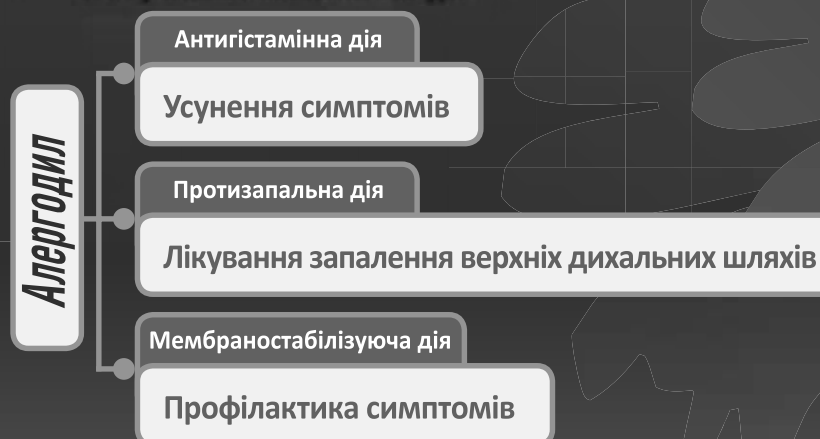
| Балл | Степень | Определение                                                                        |
|------|---------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 0    | Нет     | Признаки/симптомы отсутствуют                                                      |
| 1    | Легкая  | Признаки/симптомы явно выражены, но чувствительность минимальна; легко переносятся |
| 2    | Средняя | Определенное ощущение признаков/симптомов, которые раздражают, но терпимы          |
| 3    | Тяжелая | Труднопереносимые признаки/симптомы, мешающие повседневной активности              |

# Алергодил®

## Азеластин



### Потрійний механізм дії<sup>4</sup>



### Швидке настання ефекту

Вже через **12 хвилин**<sup>1,3,5</sup>!



назальний спрей

Вже через **3 хвилини**<sup>2,3</sup>!



краплі очні

**мінімум 10-12 годин**<sup>2,4,5</sup>  
Ефективно діє



### 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® уприскувати 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 уприскуванні 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: «ТубільскФармас.п.А», Італія та «МЕДА МеньюфакчерингГмбХ» 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.

МЕДА Фармасьютикалз СвітселендГмбХ  
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](http://www.meda.ua)

**МЕДА**

1. Horak F, Ziegelmayer U.P., Ziegelmayer 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., Dokic 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., Ziegelmayer U.P. (2009) Azelastine nasal spray for the treatment of allergic and nonallergic rhinitis. Expert Rev. Clin. Immunol., 5(6): 659-669.

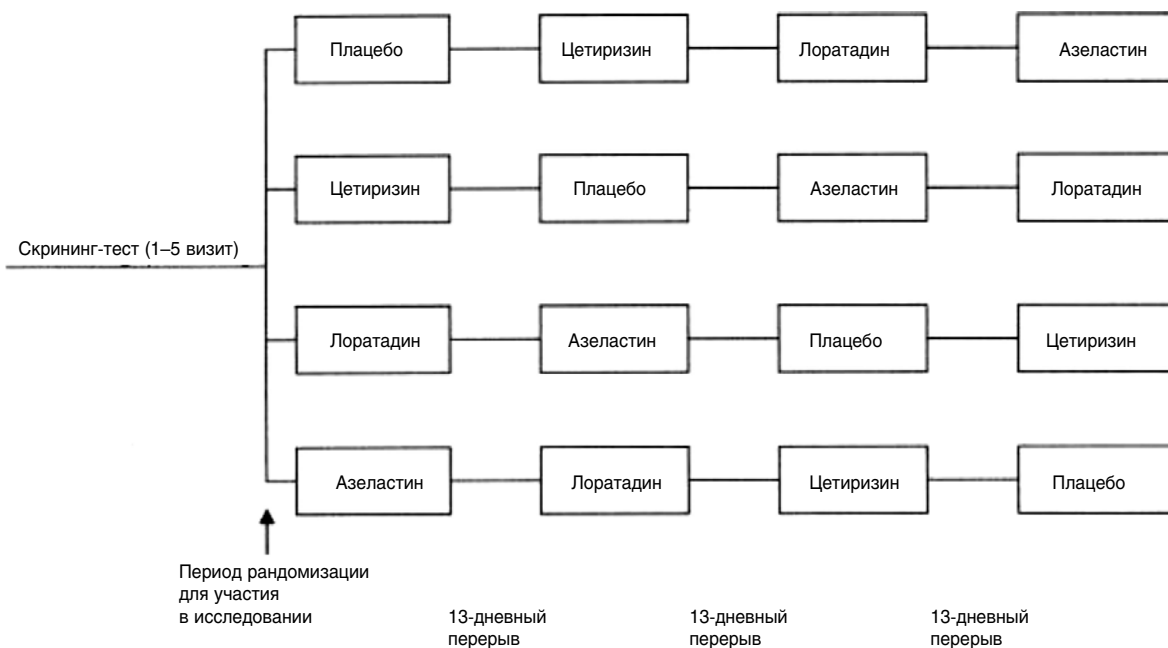


Рис. 1. Схема исследования

показателей, как отдельные симптомы (чихание, насморк и зуд в носу), средняя оценка по ШООНС за последние 2 часа, заложенность носа, слезотечение и зуд в глазах. Данные были описаны как сводные статистические данные. Средняя ШООНС, чихание, насморк, зуд в носу, заложенность носа, слезотечение и зуд в глазах, соответствующее среднее изменение от исходного — рассматривались по временной шкале. Для каждой временной точки среднее изменение показателей от исходного уровня для азеластина, цетиризина, лоратадина сравнивалось со средним изменением от исходных данных в группе плацебо. Данные были представлены с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Также были представлены различия между средними изменениями от исходных и соответствующие 95 % ДИ для азеластина и цетиризина, а также азеластина и лоратадина. Для непрерывных переменных были получены оценки и значения «р» в смешанной модели эффективности при фиксированных эффектах для последовательности периодов лечения и случайных эффектов для участников в последовательности. Статистические тесты проводились при номинальном двустороннем значении  $p = 0,05$ , без учета поправки на множественность. Для общей оценки эффективности, оценки и значения «р» были получены в кумулятивной логистической модели смешанных эффектов и пропорциональных рисков с фиксированными эффектами для последовательности, периодов лечения и случайных эффектов для участников в последовательности. Все статистические анализы проводились с использованием SAS®, версия 9.1.

### Результаты и их обсуждение

Было отобрано в общей сложности 70 участников, все участники приняли хотя бы одну дозу исследуемого

препарата и, следовательно, получили хотя бы одну оценку эффективности. Все 70 участников были включены в популяцию ВСП, однако 4 участника были исключены из популяции ПП, так как не завершили все четыре периода дозирования или не имели необходимого количества баллов по симптомам. Демографические характеристики участников исследования и исходные баллы симптомов до 1 периода лечения суммированы в таблице 3 и соответствуют четырем терапевтическим последовательностям.

Первичным параметром эффективности было наступление положительного эффекта, измеряемое разницей с исходным уровнем по ШООНС. Для каждой группы активного лечения начало действия было определено как время после начала терапии, когда препарат вызывал статистически значимое изменение, которое поддерживалось до следующего контрольного момента времени в сравнении с плацебо. Азеластин на 15-й минуте ( $p < 0,001$ ) был статистически значимо лучше по ШООНС в сравнении с плацебо, этот эффект был стойким в каждый момент времени в течение 6 часов после введения дозы ( $p < 0,001$ ). Цетиризин и лоратадин показали статистически значимое улучшение по ШООНС через 60 минут ( $p = 0,015$ ) и 75 минут ( $p = 0,034$ ), по сравнению с плацебо эффект был стойким в каждый момент времени в течение 6 часов после введения дозы ( $p < 0,001$  и  $p \leq 0,011$  соответственно). Среднее значение по ШООНС и среднее изменение по сравнению с исходным ШООНС для всех трех препаратов и плацебо показаны на рисунке 2.

Азеластин более эффективен, чем цетиризин, в каждый момент времени от 15 до 60 минут после приема дозы препарата (95 % ДИ  $\leq -0,2$ ) и более эффективен, чем лоратадин, в каждый отрезок времени от 15 минут до 5 часов после введения дозы (95 % ДИ  $\leq -0,1$ ).

Таблица 3

Исходные демографические характеристики и оценки симптомов участников

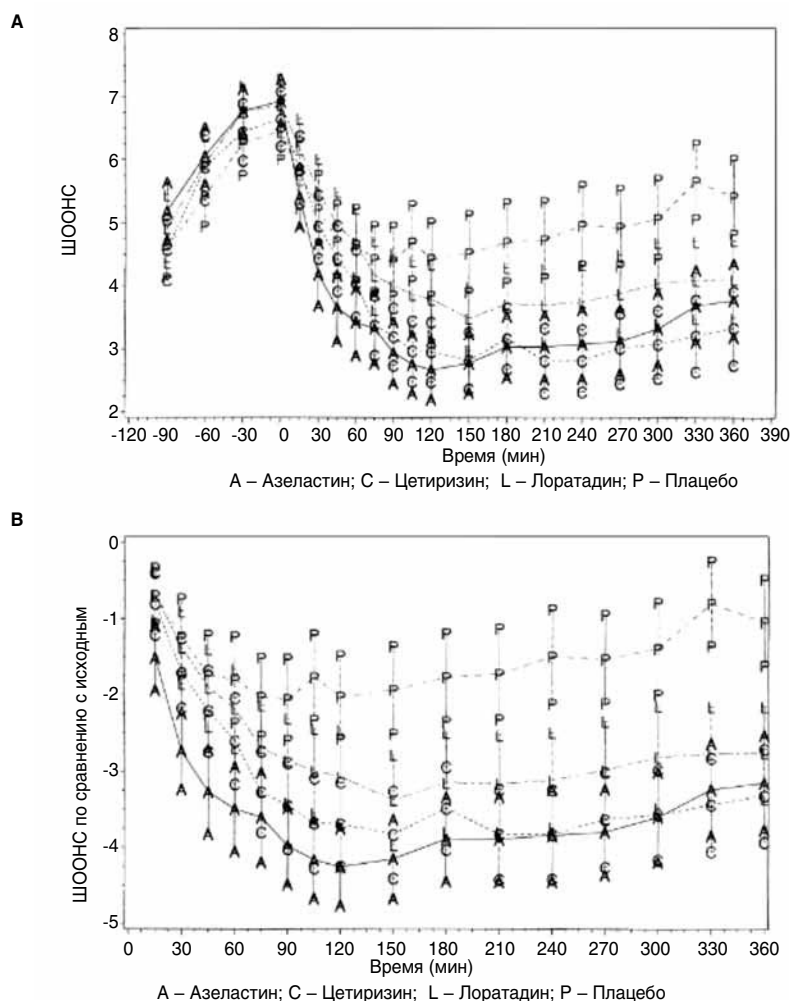
| Переменная                                  | Всего<br>(n = 66) | Переменная                                       | Всего<br>(n = 66) |
|---------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|-------------------|
| <i>Возраст, лет</i>                         |                   | <i>Исходная оценка чихания</i>                   |                   |
| Среднее                                     | 35,0              | Среднее                                          | 2,1               |
| СКО                                         | 9,88              | СКО                                              | 0,97              |
| Медиана                                     | 34,5              | Медиана                                          | 2,0               |
| Min–max                                     | 21–63             | Min–max                                          | 0–3               |
| <i>Пол</i>                                  |                   | <i>Исходная оценка выделений из носа</i>         |                   |
| Мужчины                                     | 27 (41 %)         | Среднее                                          | 2,7               |
| Женщины                                     | 39 (59 %)         | СКО                                              | 0,44              |
| <i>Национальность</i>                       |                   | Медиана                                          | 3,0               |
| Испанцы                                     | 0 (0 %)           | Min–max                                          | 2–3               |
| Не испанцы                                  | 66 (100 %)        | <i>Исходная оценка зуда в носу</i>               |                   |
| <i>Раса</i>                                 |                   | Среднее                                          | 2,6               |
| Кавказцы                                    | 64 (97 %)         | СКО                                              | 0,55              |
| Африканцы                                   | 0 (0 %)           | Медиана                                          | 3,0               |
| Азиаты                                      | 2 (3 %)           | Min–max                                          | 1–3               |
| <i>Американские индейцы/уроженцы Аляски</i> |                   | <i>Исходная оценка заложенности носа</i>         |                   |
| Гавайцы/другие тихоокеанские                | 0 (0 %)           | Среднее                                          | 2,6               |
| Исландцы                                    |                   | СКО                                              | 0,52              |
| Другие                                      | 0 (0 %)           | Медиана                                          | 3,0               |
| <i>Рост, см</i>                             |                   | Min–max                                          | 1–3               |
| Среднее                                     | 168,2             | <i>Исходная оценка слезоточивости</i>            |                   |
| СКО                                         | 8,70              | Среднее                                          | 2,0               |
| Медиана                                     | 168,0             | СКО                                              | 0,73              |
| Min–max                                     | 153–188           | Медиана                                          | 2,0               |
| <i>Масса тела, кг</i>                       |                   | Min–max                                          | 1–3               |
| Среднее                                     | 79,6              | <i>Исходная оценка зуда в глазах</i>             |                   |
| СКО                                         | 16,77             | Среднее                                          | 2,4               |
| Медиана                                     | 79,0              | СКО                                              | 0,75              |
| Min–max                                     | 50–125            | Медиана                                          | 3,0               |
| <i>Индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup></i>  |                   | Min–max                                          | 1–3               |
| Среднее                                     | 28,11             | <i>Исходная оценка общих назальных симптомов</i> |                   |
| СКО                                         | 5,478             | Среднее                                          | 7,4               |
| Медиана                                     | 27,04             | СКО                                              | 1,21              |
| Min–max                                     | 19,1–42,8         | Медиана                                          | 7,0               |
|                                             |                   | Min–max                                          | 5–9               |

Примечание: исходный показатель высчитывался за 90 минут после начала воздействия аллергена для начального периода перед 1 периодом лечения.

Изменения средних параметров в сравнении с исходными по ШООНС колебались от –0,7 (на 15-й минуте), –2,1 (на 90-й минуте) в группе плацебо; от –0,8 (на 15-й минуте), –3,8 (2,5; 3,5 и 4 ч) в группе цетиризина; от –0,7 (на 15-й минуте), –3,4 (2,5 ч) для лоратадина; от –1,5 (на 15-й минуте), –4,3 (на 120-й минуте) для азеластина. Изменение более чем на 0,7 в группе азеластина через 15 минут после введения дозы по сравнению

с цетиризином означает непосредственное и клинически значимое увеличение переносимости симптомов, что говорит о уменьшении потребности в препарате в повседневной практике.

Вторичные параметры эффективности измерялись с помощью четырех компонентов: изменение от исходного уровня для отдельных симптомов ШООНС (чихание, зуд в носу и насморк); среднее изменение



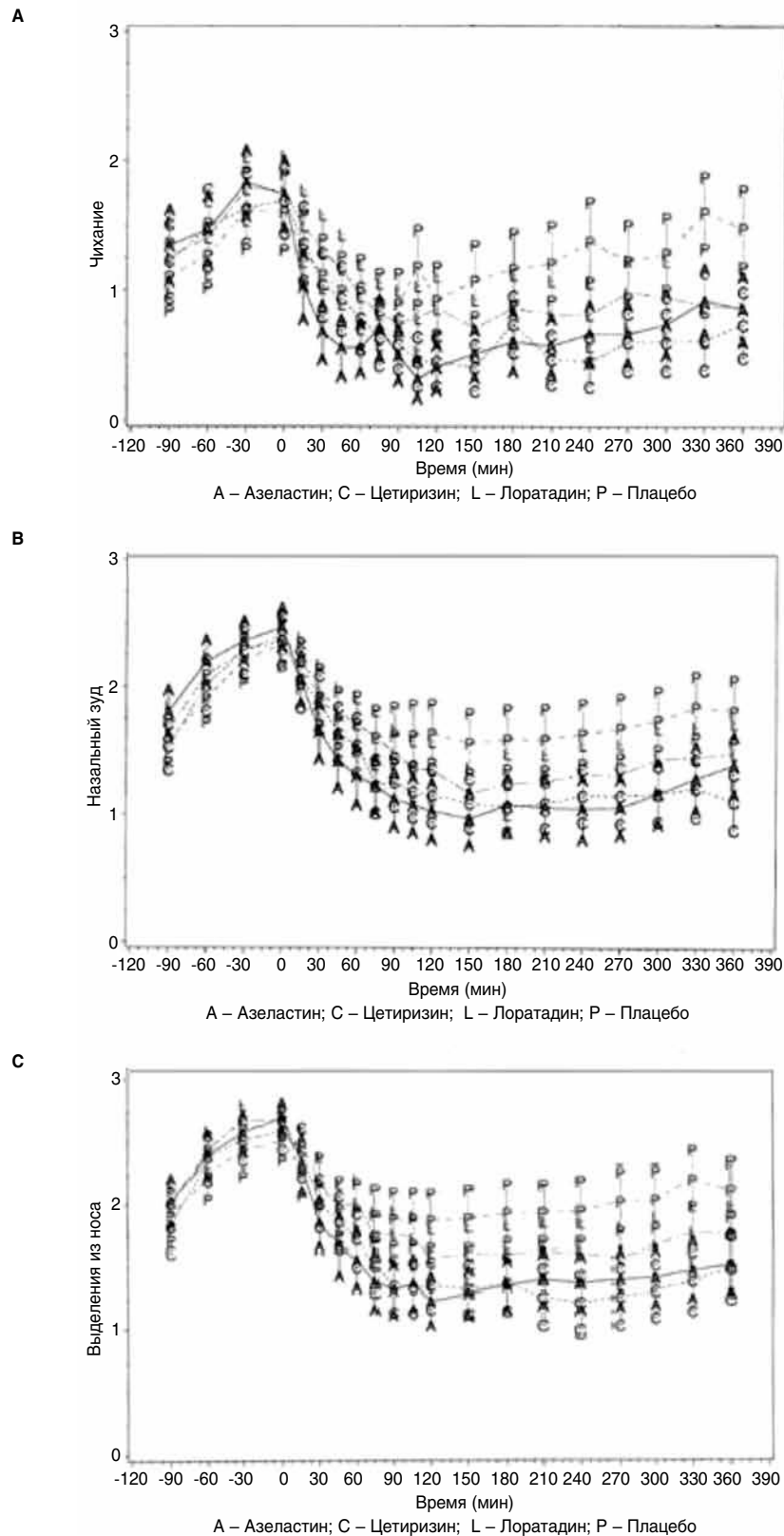
**Рис. 2. Значения ШООНС: А – среднее (95 % ДИ) ШООНС; В – среднее изменение от исходного (95 % ДИ) по ШООНС в сравнении со временем (минуты) от приема дозы препарата.**

по сравнению с исходным ШООНС в течение последних 2 часов воздействия аллергена; облегчение заложенности носа, слезотечения, зуда в глазах; общая оценка эффективности.

На рисунке 3 показаны средние баллы для каждого препарата по симптомам: чихание, зуд в носу и насморк. Азеластин показал значительное улучшение оценки чихания и зуда в носу на 15-й минуте по сравнению с плацебо ( $p = 0,007$ ) и на 30-й минуте для насморка по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). Этот эффект был устойчивым в каждый момент времени в течение 6 часов после введения дозы ( $p \leq 0,047$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). Цетиризин показал значительное улучшение оценки чихания и зуда в носу на 75-й минуте по сравнению с плацебо ( $p = 0,026$  и  $p < 0,001$  соответственно) и на 30-й минуте – для насморка по сравнению с плацебо ( $p = 0,043$ ). Лоратадин показал статистически значимое улучшение в оценке чихания и зуда в носу на 105-й минуте по сравнению с плацебо ( $p = 0,002$  и  $p = 0,013$  соответственно) и на 75-й минуте – для выделений из носа по сравнению с плацебо ( $p = 0,016$ ). Изменения средних оценок для чихания по сравнению с исходными данными колебались от  $-0,3$  (на 15-й минуте) до  $-1,3$  (2,5 ч) для цетиризина; от  $-0,3$  (на 15-й минуте)

до  $-1,1$  (2,5 ч) для лоратадина; от  $-0,7$  (на 15-й минуте) до  $-1,4$  (на 105-й минуте) для азеластина. Изменение средних оценок по сравнению с исходными оценками зуда в носу колебались от  $-0,3$  (на 15-й минуте) до  $-1,3$  (2,5; 3,0; 3,5 и 6,0 ч) для цетиризина; от  $-0,2$  (на 15-й минуте) до  $-1,2$  (2,5; 3,0 и 3,5 ч) для лоратадина; от  $-0,4$  (на 15-й минуте) до  $-1,5$  (2,5 ч) для азеластина. Средние изменения по сравнению с исходными оценками насморка колебались от  $-0,2$  (на 15-й минуте) до  $-1,4$  (4 ч) для цетиризина; от  $-0,2$  (на 15-й минуте) до  $-1,1$  (на 120-й минуте и 2,5; 3,0; 3,5; 4,0 и 4,5 ч) для лоратадина; от  $-0,4$  (на 15-й минуте) до  $-1,5$  (на 120-й минуте) для азеластина.

Азеластин был более эффективен, чем цетиризин, в каждый момент времени от 15-й до 45-й минуты после введения дозы и более эффективен, чем лоратадин, в каждый момент времени от 15-й до 60-й минуты и от 105-й до 120-й минуты после введения дозы за счет чихания. Кроме того, азеластин был более эффективным, чем цетиризин, в каждый момент времени от 30-й до 60-й минуты после введения дозы и более эффективным, чем лоратадин, в каждый момент времени от 15-й минуты до 5 часов после введения дозы, за исключением 3-часовой временной точки для оценки зуда в носу.



**Рис. 3.** Средние (95 % ДИ) оценки компонентов в сравнении со временем от приема дозы препарата для:  
А – чихания; В – зуда в носу; С – выделений из носа.

Азеластин был более эффективен, чем цетиризин, в каждый момент времени от 15-й до 60-й минуты после введения дозы препарата и более эффективен, чем лоратадин, в каждый момент времени от 30-й минуты до 6 часов

после введения дозы, за исключением 4,5 часов для оценки выделений из носа.

Изменение от исходного уровня для азеластина, цетиризина, лоратадина значительно отличались от изменений



Таблица 4

## Рейтинг участников по эффективности препаратов

|                        | Плацебо (n = 66) | Цетиризин (n = 66) | Лоратадин (n = 66) | Азеластин (n = 66) |
|------------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Очень хорошо           | 6 (9 %)          | 14 (21 %)          | 8 (12 %)           | 11 (17 %)          |
| Хорошо                 | 6 (9 %)          | 20 (30 %)          | 12 (18 %)          | 19 (29 %)          |
| Удовлетворительно      | 10 (15 %)        | 20 (30 %)          | 22 (33 %)          | 21 (32 %)          |
| Неудовлетворительно    | 44 (67 %)        | 12 (18 %)          | 24 (36 %)          | 15 (23 %)          |
| Среднее                | 3,4              | 2,5                | 2,9                | 2,6                |
| СКО                    | 0,99             | 1,03               | 1,02               | 1,02               |
| Медиана                | 4,0              | 2,0                | 3,0                | 3,0                |
| Min-max                | 1-4              | 1-4                | 1-4                | 1-4                |
| Значение p vs. плацебо |                  | < 0,001            | 0,003              | < 0,001            |

по сравнению с исходными данными в группе плацебо ( $p < 0,001$ ) для средней оценки по ШООНС в течение последних 2 часов воздействия аллергена. Статистически значимых различий не наблюдалось – как между азеластином и цетиризином ( $p = 0,866$ ), так и между азеластином и лоратадином ( $p = 0,066$ ).

Азеластин показал статистически значимое улучшение при затруднении дыхания и зуде в глазах на 15-й минуте по сравнению с плацебо ( $p = 0,029$ ,  $p = 0,028$  соответственно) и на 45-й минуте – для оценки слезотечения по сравнению с плацебо ( $p = 0,002$ ). Эффект был устойчивым для каждой временной точки за 6 часов после введения дозы для всех трех симптомов ( $p \leq 0,029$ ,  $p \leq 0,006$  и  $p \leq 0,049$  соответственно), за исключением слезотечения на 75-й минуте. Цетиризин показал статистически значимое улучшение при затруднении носового дыхания на 60-й минуте ( $p = 0,029$ ), зуде в глазах на 15-й минуте ( $p = 0,039$ ), слезотечении на 105-й минуте ( $p = 0,001$ ) по сравнению с плацебо. Лоратадин показал статистически значимое улучшение в отношении заложенности носа на 3-м часу ( $p < 0,001$ ), слезотечении – на 105-й минуте ( $p = 0,005$ ) по сравнению с плацебо. Лоратадин показал статистически значимое улучшение на 15-й и 45-й минуте для оценки зуда глаз по сравнению с плацебо ( $p = 0,028$ ,  $p = 0,033$  соответственно), эффект был устойчивым в каждый момент времени в 75 минут через 6 часов после введения дозы ( $p \leq 0,016$ ).

Азеластин был более эффективен, чем цетиризин, через 15 минут после введения дозы и более эффективен, чем лоратадин в каждый момент времени от 15 до 60 минут после введения дозы за исключением 30-минутной точки для оценки заложенности носа. Азеластин был также более эффективен, чем цетиризин, лоратадин, на 45-й и 60-й минутах после введения дозы в уменьшении зуда в глазах. Между азеластином и цетиризином или лоратадином не наблюдалось статистически значимых различий в облегчении симптомов слезотечения в любой момент времени.

Лучшая общая оценка эффективности была показана для азеластина, цетиризина и лоратадина по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  и  $p = 0,003$  соответственно). Общая оценка эффективности проводилась по 4-балльной шкале (1 – очень хорошо, 2 – хорошо, 3 – удовлетворительно, 4 – недостаточно). Из 66 участников, закончивших все четыре этапа дозирования, общая оценка эффективности оценивалась как очень хорошая или хорошая у 30 участников для азеластина, у 34 участников для цетиризина и у 20 участников для лоратадина по сравнению с 12 участниками в группе плацебо. Общая оценка эффективности для азеластина была сравнима с оценкой для цетиризина ( $p = 0,313$ ), но значимо лучше, чем для лоратадина ( $p = 0,014$ ). Подробные оценки общей эффективности для всех трех препаратов и плацебо показаны в таблице 4.

Азеластин, цетиризин, лоратадин хорошо переносились и вызывали мало нежелательных явлений. Для азеластина все (кроме одного) побочные эффекты были легкими или средней интенсивности и все (кроме двух) нежелательные явления были признаны не связанными с исследуемым препаратом. Серьезной неблагоприятной реакцией была головная боль в проекции околоносовых пазух, а двумя возможно связанными побочными эффектами – умеренная сонливость и мягкое извращение вкуса. Наиболее частыми побочными эффектами были миалгия (3 случая), головная боль (2), диарея (2) и заложенность носа (2).

Для цетиризина все (кроме одного) побочные эффекты были легкими или средней интенсивности, а все нежелательные явления были признаны не связанными с исследуемым препаратом. Серьезным нежелательным явлением была боль в животе. Ни о каких нежелательных явлениях не сообщалось более одного раза.

Для лоратадина все нежелательные явления были легкими или средней интенсивности и все (кроме одного) нежелательные явления считались не связанными с исследуемым препаратом. Возможно связанным нежелательным явлением была легкая крапивница.

Единственным нежелательным явлением, рапортированным более чем 1 раз, были инфекции верхних дыхательных путей.

В группе плацебо все нежелательные явления были легкими или средней интенсивности, они не были расценены как связанные с исследуемым препаратом.

Данное исследование было разработано для характеристики точного начала действия азеластина для облегчения симптомов аллергического ринита (1 доза в каждую ноздрию) по сравнению с началом действия утвержденных пероральных антигистаминных препаратов лоратадина 10 мг и цетиризина 10 мг.

Начало действия азеластина по ШООНС — на 15-й минуте, что было быстрее, чем начало действия цетиризина и лоратадина. Это быстрое наступление эффекта согласуется с результатами предыдущих исследований воздействия окружающей среды [25, 26], в которых также продемонстрировано начало действия азеластина по ШООНС на 15-й минуте.

Азеластин показал большее снижение выраженности симптомов, чем цетиризин, в течение периода сразу после введения дозы и более высокую эффективность, чем лоратадин, в большинство периодов после введения дозы (рис. 2). Это говорит о том, что азеластин может быть предпочтительнее пероральных антигистаминных препаратов для быстрого облегчения симптомов САР. В исследованиях *in vitro* использовали гибридомы FE-3, продуцирующие IgE, показавшие, что азеластин ингибирует секрецию IgE [27].

Хотя это не было показано ни для человеческих клеток, ни *in vivo*, возможно, что азеластин может обеспечивать быстрое улучшение через ингибирование взаимодействий аллерген–антитело, связанных с возникновением симптомов САР в верхних дыхательных путях. Кроме того, местное применение азеластина может обеспечить более быстрое начало действия в сравнении с пероральным приемом цетиризина и лоратадина.

Начало действия азеластина, обеспечивающее облегчение отдельных компонентов ШООНС (чихание, зуд в носу и насморк), также развивалось быстрее, чем начало действия для цетиризина и лоратадина. Азеластин демонстрировал устойчивое и значительное улучшение на 15-й минуте для чихания и зуда в носу и на 30-й минуте для насморка. Цетиризину и лоратадину не удалось достичь устойчивого значимого ответа для всех компонентов, по крайней мере, за 60 минут до и 75 минут после приема дозы препаратов соответственно. В целом, азеластин смог уменьшить оценки симптомов по ШООНС быстрее и смог сохранить это преимущество на сопоставимом уровне или лучше, чем лоратадин и цетиризин, в течение последующих 6 часов после введения дозы препарата (рис. 3). Следует отметить, что пероральные препараты были так же или почти так же эффективны в течение последних 2 часов воздействия аллергена по ШООНС. Не было никаких статистически значимых различий между изменениями средних оценок по ШООНС от исходного уровня в течение последних

2 часов воздействия аллергена для всех трех препаратов. Таким образом, азеластин обеспечивает сравнимое облегчение симптомов ШООНС во время позднего периода после введения дозы. Азеластин показал более быстрое начало действия для облегчения заложенности носа и слезотечения, чем цетиризин и лоратадин. Более быстрое облегчение заложенности носа важно, поскольку заложенность носа — наиболее раздражающий симптом ринита для более чем половины из 3206 обследованных пациентов с анамнезом ринита [28]. Азеластин и цетиризин начинали действовать, облегчая зуд в глазах через 15 минут, — быстрее, чем начало действия лоратадина. Общая удовлетворенность участников лечением азеластином была сопоставима с цетиризином и статистически превосходила лоратадин (табл. 4).

В этом исследовании не было выявлено нарушений безопасности, все активные препараты были безопасными и хорошо переносились. Ранее были изучены эффективность и начало действия 10 мг цетиризина и 10 мг лоратадина в сравнении с плацебо [29, 30], которые были сопоставимы с результатами данного исследования. Оба исследования показали, что начало действия препаратов по многокомпонентной шкале симптомов составило около 1 часа для цетиризина и примерно 3 часа для лоратадина. Это согласуется с последними результатами, согласно которым начало действия цетиризина развивается примерно через 1 час для большинства симптомов. Начало действия лоратадина в этом исследовании развивалось быстрее, чем в предыдущих, однако наступало позже, чем у цетиризина и азеластина, составляя, по крайней мере, 75 минут для всех симптомов. Один момент, который необходимо принимать во внимание, заключается в том, что характер двойного маскирования такого рода исследований может приводить к повышению эффективности антигистаминных препаратов из-за известных положительных эффектов местного применения физиологического раствора (плацебо), который используется с пероральными антигистаминными препаратами.

В других исследованиях изучался азеластин (2 дозы в каждую ноздрию) в сравнении с цетиризином 10 мг при лечении сезонного аллергического ринита [31, 32]. В этих исследованиях изучалась оценка по ШООНС в течение 14 дней, поэтому изучение начала действия не было главной целью. Азеластин показал более выраженное улучшение симптомов ШООНС, чем цетиризин, за 14 дней в обоих исследованиях. Более выраженная разница по ШООНС, которая могла наблюдаться в этом исследовании, была более 9 баллов.

Эффективность азеластина (2 дозы в каждую ноздрию) также изучалась в сочетании с лоратадином 10 мг [33]. Сочетание азеластина и лоратадина сравнивали с монотерапией азеластином и дезлоратадином 5 мг. Это исследование показало, что азеластин может быть эффективной альтернативой для пациентов с плохим ответом на лоратадин. Однако в этом исследовании не проводилось прямое сравнение эффективности азеластина и лоратадина.

## Висновки

Наскільки відомо, це було перше дослідження, в якому проводилося пряме порівняння початку дії азеластину, цетиризину, лоратадіну при лікуванні САР. Унікальність експлуатаційних характеристик СВОС сприяла цьому прямому порівнянню. Дане дослідження підтверджує швидке початок дії назального спрею азеластину для полегшення симптомів САР — швидше, ніж у пероральних антигістамінних препаратів. Швидке початок в поєднанні з порівняним рівнем полегшення симптомів показують, що азеластин може використовуватися замість пероральних антигістамінних препаратів для лікування САР.

## Література

1. Horak F., Ziegelmayer U.P. Azelastine nasal spray for the treatment of allergic and nonallergic rhinitis // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 5. — P. 659–669.
2. van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy.* — 2000. — Vol. 55. — P. 116–134.
3. Leung A.K., Hon K.L. Seasonal allergic rhinitis // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* — 2008. — Vol. 2. — P. 175–185.
4. Slack R.J., Hart A.D., Luttmann M.A. et al. In vitro characterisation of the duration of action of the histamine-1 receptor antagonist azelastine // *Eur. J. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 670. — P. 586–592.
5. Shah S., Berger W., Lumry W. et al. Efficacy and safety of azelastine 0.15% nasal spray and azelastine 0.10% nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* — 2009. — Vol. 30. — P. 628–633.
6. van Bavel J., Howland W.C., Amar N.J. et al. Efficacy and safety of azelastine 0.15% nasal spray administered once daily in subjects with seasonal allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* — 2009. — Vol. 30. — P. 512–518.
7. Horak F. Effectiveness of twice daily azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2008. — Vol. 4. — P. 1009–1022.
8. Lumry W., Prenner B., Corren J., Wheeler W. Efficacy and safety of azelastine nasal spray at a dose of 1 spray per nostril twice daily // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2007. — Vol. 99. — P. 267–272.
9. Bernstein J.A., Prenner B., Ferguson B.J. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of reformulated azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis // *Am. J. Rhinol. Allergy.* — 2009. — Vol. 23. — P. 512–517.
10. Lieberman P. Intranasal antihistamines for allergic rhinitis: mechanism of action // *Allergy Asthma Proc.* — 2009. — Vol. 30. — P. 345–348.
11. Kaliner M.A. Azelastine and olopatadine in the treatment of allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2009. — Vol. 103. — P. 373–380.
12. Bernstein J.A. Azelastine hydrochloride: a review of pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2007. — Vol. 23. — P. 2441–2452.
13. Hernandez-Trujillo V. Antihistamines treatment for allergic rhinitis: different routes, different mechanisms? // *Allergy Asthma Proc.* — 2009. — Vol. 30. — P. 584–588.
14. Day J.H., Briscoe M.P. Environmental exposure unit: a system to test anti-allergic treatment // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1999. — Vol. 83. — P. 83–89.
15. Day J.H., Ellis A.K., Rafeiro E. et al. Experimental models for the evaluation of treatment of allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 96. — P. 263–277.
16. Ellis A.K. Why use an environmental exposure unit to study allergic rhinitis? // *Asthma Allergies Children.* — 2012. — Online guest editorial.
17. Day J.H., Briscoe M.P., Rafeiro E. et al. Randomized double-blind comparison of cetirizine and fexofenadine after pollen challenge in the Environmental Exposure Unit: duration of effect in subjects with seasonal allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* — 2004. — Vol. 25. — P. 59–68.
18. Day J.H., Briscoe M.P., Rafeiro E., Ratz J.D. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU) // *Int. J. Clin. Pract.* — 2004. — Vol. 58. — P. 109–118.
19. Day J.H., Briscoe M.P., Rafeiro E. et al. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine for seasonal allergic rhinitis, 5–12 hours postdose, in the environmental exposure unit // *Allergy Asthma Proc.* — 2005. — Vol. 26. — P. 275–282.
20. Day J.H., Briscoe M.P., Ratz J.D. Efficacy of levocetirizine compared with montelukast in subjects with ragweed-induced seasonal allergic rhinitis in the Environmental Exposure Unit // *Allergy Asthma Proc.* — 2008. — Vol. 29. — P. 304–312.
21. Day J.H., Briscoe M.P., Ratz J.D. et al. Efficacy of loratadine-montelukast on nasal congestion in patients with seasonal allergic rhinitis in an environmental exposure unit // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2009. — Vol. 102. — P. 328–338.
22. Day J.H., Briscoe M.P., Ratz J.D. et al. Onset of action of loratadine/montelukast in seasonal allergic rhinitis subjects exposed to ragweed pollen in the Environmental Exposure Unit // *Allergy Asthma Proc.* — 2009. — Vol. 30. — P. 270–276.
23. Ellis A.K., Ratz J.D., Day A.G., Day J.H. Factors that affect the allergic rhinitis response to ragweed allergen exposure // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2010. — Vol. 104. — P. 293–298.
24. Astelin® (azelastine hydrochloride) Nasal Spray: [prescribing information]. — Somerset, NJ: MedPointe Healthcare, 2006.
25. Horak F., Ziegelmayer U.P., Ziegelmayer R. et al. 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.* — 2006. — Vol. 22. — P. 151–157.
26. Patel P., D'Andrea C., Sacks H.J. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber // *Am. J. Rhinol.* — 2007. — Vol. 21. — P. 499–503.
27. Hanashiro K., Sunagawa M., Tokeshi Y. et al. Antiallergic drugs, azelastine hydrochloride and epinastine hydrochloride, inhibit ongoing IgE secretion of rat IgE-producing hybridoma FE-3 cells // *Eur. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 547. — P. 174–183.
28. Lieberman P., Kaliner M.A., Wheeler W.J. Open-label evaluation of azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis and nonallergic vasomotor rhinitis // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21. — P. 611–618.
29. Day J.H., Briscoe M., Widlitz M.D. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 101. — P. 638–645.
30. Day J.H., Briscoe M., Rafeiro E. et al. Comparative onset of action and symptom relief with cetirizine, loratadine, or placebo in an environmental exposure unit in subjects with seasonal allergic rhinitis: confirmation of a test system // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2001. — Vol. 87. — P. 474–481.
31. Corren J., Storms W., Bernstein J. et al. Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis // *Clin. Ther.* — 2005. — Vol. 27. — P. 543–553.
32. Berger W., Hampel F. Jr, Bernstein J. et al. Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality of life compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 97. — P. 375–381.
33. Berger W.E., White M.V. Efficacy of azelastine nasal spray in patients with an unsatisfactory response to loratadine // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 205–211.

\*\*\*