

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шадыев Т.Х., Изотова Г.Н., Сединкин А.А. Острый синусит. *Рос. оторинолар.* 2005;4:15-17. Shadyev TH, Izotova GN, Sedinkin AA. Acute sinusitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2005;4:15-17. (In Russ.). https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ostryy_sinusit/
2. Крюков А.И., Туровский А.Б., Изотова Г.Н., Талалайко Ю.В. Лечение острого синусита. *ПМЖ*. 2012;9:485-488. Kryukov AI, Turovsky AB, Izotova GN, Talalaiko YuV. Treatment of acute sinusitis. *Rossiiskii medicinskii journal*. 2012;9:485-488. (In Russ.). https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Lechenie_ostrogo_sinusita/
3. Лопатин А.С. Принципы лечения острых и хронических синуситов. Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины: Лекционный образовательный курс. М., 2006;15-23. Lopatin AS. Principles of treatment of acute and chronic sinusitis. Pharmacotherapy of diseases of the ear, nose and throat from the standpoint of evidence-based medicine: Lecture educational course. М., 2006;15-23. (In Russ.).
4. Семкина О.В. Роль золотистого стафилококка в этиологии и патогенезе полипозного синусита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. Semkina OV. The role of *Staphylococcus aureus* in the etiology and pathogenesis of polypous sinusitis. Dis. Candidate of Medical Sciences. (In Russ.). <https://search.rsl.ru/ru/record/01006659908>
5. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(6):1053-1061. doi:10.1542/peds.2011-1337
6. Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 200709. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(1):234-240. doi:10.1093/jac/dkt301
7. Hegde S, Vetting M, Roderick S, Mitchenall L, Maxwell A, Takiff H, Blanchard J. A fluoroquinolone resistance protein from *Mycobacterium tuberculosis* that mimics DNA. *Science*. 2005;308:1480-1483. <https://doi.org/10.1126/science.1110699>
8. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:119-146. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.082907.145923>
9. Van Hoek A, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts A, Aarts H. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front. Microbiol*. 2011;2:203. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00203>
10. Roberts MC, Schwarz S, Aarts HJM. Erratum: Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Frontiers in Microbiology*. 2012;3. Available at: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2012.00384>.
11. Hyman P, Abedon ST. Bacteriophage host range and bacterial resistance. *Adv. Appl. Microbiol*. 2010;70. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00384>
12. Górski A, Borysowski J, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B. Bacteriophages in medicine. In: McGrath S, van Sinderen D, editors. Bacteriophage: Genetics and Microbiology. Norfolk, UK: Caister Academic Press; 2007;125-158. <https://www.caister.com/hsp/abstracts/phage/05.html>
13. Goodridge LD. Designing phage therapeutics. *Curr. Pharm. Biotechnol*. 2010; 11(1):15-27. <https://doi.org/10.2174/138920110790725348>
14. Султанов Н.М. Антибактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофага поливалентного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2007;28. Sultanov NM. Antibacterial activity and clinical efficacy of polybacteria pyobacteriophage purified in the treatment of chronic purulent rhinosinusitis. Extended abstract of Cand. Sci. (Med) dissertation. Ufa, 2007;28. <https://www.dissercat.com/content/antibakterialnaya-aktivnost-i-klinicheskaya-effektivnost-preparata-piobakteriofaga-polivalen>

Поступила 05.06.19

Received 05.06.19

Принята в печать 11.06.19

Accepted 11.06.19

Вестник оториноларингологии
2019, Т. 84, №5, с. 61-67
<https://doi.org/10.17116/otorino20198405161>

Vestnik Otorinolaringologii
2019, vol. 84, №5, pp. 61-67
<https://doi.org/10.17116/otorino20198405161>

Результаты открытого рандомизированного активно-контролируемого исследования эффективности и безопасности нового лекарственного препарата Фринозол спрей назальный (Фенилэфрин + Цетиризин) у пациентов с острой респираторной инфекцией

© С.А. КАРПИШЕНКО¹, С.Е. УШАКОВА², И.Л. ФРИДМАН³, И.А. ГРИНЕВ⁴, В.В. ПИСАРЕВ⁵, М.Е. МЕРКУЛОВ⁵

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, 190013;

²ФГБОУ ВО ИвГМА (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия, 153012;

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница №4», Самара, Россия, 443056;

⁴ООО Уромед, Смоленск, Россия, 214031;

⁵ООО «Медицинский центр Пробиотек», Москва, Россия, 111024

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — доказательство эффективности и безопасности препарата Фринозол спрей назальный у пациентов с острой респираторной инфекцией (острым ринитом).

Пациенты и методы. В рандомизированное открытое исследование с активным контролем были включены 134 амбулаторных пациента — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, с диагнозом острая респираторная инфекция верхних дыхательных путей (острый ринит) длительностью не более 48 ч до включения в исследование. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа пациентов получала Фринозол спрей назальный по 2 впрыскивания в каждый носовой ход трижды в день в течение 7 дней, 2-я — Виброцил в той же дозировке и режиме терапии. Первичной конечной точкой эффективности в исследовании была оценка динамики таких симптомов, как заложенность носа, ринорея, зуд в носу и гипосмия по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 1 день после начала лечения по сравнению с исходным уровнем. Вторичные конечные точки включали оценку динамики назальных симптомов по ВАШ через 7 дней терапии, изменения значений показателей опросника Congestion Quantifier 5 (CQ-5) и оценку эффективности исследователем. Анализ безопасности осуществлялся на протяжении всего исследования и включал оценку нежелательных явлений, лабораторных данных, показателей жизненно важных функций, оценку ЭКГ.

Результаты. По результатам проведенного исследования и сравнительного анализа первичной (оценка динамики назальных симптомов ВАШ через 1 день после начала лечения) и вторичных конечных точек эффективности, а также проведенного комплексного анализа безопасности, можно сделать вывод о том, что исследуемый препарат не уступает препарату сравнения. Таким образом, новый комбинированный препарат Фринозол спрей назальный является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с острыми респираторными инфекциями.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, фенилэфрин, цетиризин, интраназальное введение, рандомизированное клиническое исследование.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Карпищенко С.А. — e-mail: karpischenkos@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Ушакова С.Е. — e-mail: SVETLAND1962@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8903-0948>

Фридман И.Л. — e-mail: fridman_irina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6843-8779>

Гринев И.А. — e-mail: ivan_grinyov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8780-1489>

Писарев В.В. — e-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3212-4369>

Меркулов М.Е. — e-mail: mikhail.merkulov@probiotech.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1987-992X>

Автор, ответственный за переписку: Карпищенко С.А. — e-mail: karpischenkos@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Карпищенко С.А., Ушакова С.Е., Фридман И.Л., Гринев И.А., Писарев В.В., Меркулов М.Е. Результаты открытого рандомизированного активно-контролируемого исследования эффективности и безопасности нового лекарственного препарата Фринозол спрей назальный (Фенилэфрин + Цетиризин) у пациентов с острой респираторной инфекцией. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(5):61-67. <https://doi.org/10.17116/otorino20198405161>

Results of an open, randomized, actively controlled study of the efficacy and safety of the new drug Freinozole nasal spray (Phenylephrine + Cetyrizine) in patients with acute respiratory infection

© S.A. KARPISHCHENKO¹, S.E. USHAKOVA², I.L. FRIDMAN³, I.A. GRINOV⁴, V.V. PISAREV⁵, M.E. MERKULOV⁵

¹FSBI «St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» Russian Federation Ministry of Healthcare, St. Petersburg, Russia, 190013;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia, 153012;

³State budgetary institution of health care of the Samara region «Samara city hospital №4», Samara, Russia, 443056;

⁴Uromed, LLC, Smolensk, Russia, 214031;

⁵Medical center Probiotech LLC, Moscow, Russia, 111024

ABSTRACT

The aim of the study was proof of efficacy and safety of the drug Frinozol nasal spray in patients with acute respiratory infection (acute rhinitis).

Patients and methods. A randomized open-label study with active control included 134 ambulatory patients, men and women aged 18 to 65 years with acute upper respiratory tract infection (acute rhinitis) lasting no more than 48 hours before inclusion into the study. Patients were randomized in two groups: group 1 took Frinozol nasal spray 2 sprays per each nostril three times a day for 7 days, subjects randomized to the group 2 took Vibrocil at the same dose and treatment regimen. The primary efficacy endpoint in the study was assessment of the dynamics of symptoms such as nasal congestion, rhinorrhea, itching in the nose and hyposmia using 10 cm VAS in 1 day after the start of treatment compared to the baseline. Secondary endpoints included assessment of the dynamics of nasal symptoms after 7 days of treatment, changes in the values of the Congestion Quantifier 5, CQ-5 questionnaire and evaluation of the effectiveness by the investigator. Safety analysis was carried out throughout the study and included the assessment of adverse events, laboratory data, vital signs, ECG assessment.

Results. According to the results of the study and comparative analysis of the primary (assessment of the dynamics of nasal symptoms on a 10 cm visual analogue scale 1 day after the start of treatment) and secondary efficacy endpoints as well as a comprehensive safety analysis, it can be concluded that the study drug is not inferior to the reference drug. Thus, the new combination Frinozol nasal spray is an effective and safe treatment for patients with acute respiratory infections.

Keywords: acute respiratory infection, phenylephrine, cetirizine, intranasal administration, randomized clinical trial.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Karpishchenko S.A. — e-mail: karpishchenkos@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Ushakova S.E. — e-mail: SVETLAND1962@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8903-0948>

Fridman I.L. — e-mail: fridman_irina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6843-8779>

Grinyov I.A. — e-mail: ivan_grinyov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8780-1489>

Pisarev V.V. — e-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3212-4369>

Merkulov M.E. — e-mail: mikhail.merkulov@probiotech.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1987-992X>

Corresponding author: Karpishchenko S.A. — e-mail: karpishchenkos@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Karpishchenko SA, Ushakova SE, Fridman IL, Grinyov IA, Pisarev VV, Merkulov ME. Results of an open, randomized, actively controlled study of the efficacy and safety of the new drug Frinozole nasal spray (Phenylephrine + Cetirizine) in patients with acute respiratory infection. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2019;84(5):61-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20198405161>

Введение

Инфекции верхних дыхательных путей являются наиболее распространенными заболеваниями человека. По данным ВОЗ, на долю острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) приходится около 90–95% случаев всех инфекционных заболеваний, при этом в России число ежегодно болеющих ОРВИ и гриппом достигает 30 млн человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд рублей, составляя около 80% ущерба от всех инфекционных болезней [1]. Только за период эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ 2017–2018 гг. переболело 10,4% от численности совокупного населения [2].

Существует более 200 вирусов, способных поражать верхние дыхательные пути и вызывать симптомы простуды, а современные города с переполненными общественными пространствами обеспечивают идеальную среду для передачи вирусов [3].

Симптомы ОРВИ возникают в ответ на распространение инфекционного агента, при этом иммунные реакции являются значительно более важным фактором в развитии симптомов, чем непосредственно повреждение слизистых оболочек верхних дыхательных путей [4]. Гистологические исследования эпителия носа при экспериментальных риновирусных инфекциях не выявили морфологических изменений у инфицированных добровольцев, кроме суще-

ственного увеличения количества полиморфно-ядерных лейкоцитов в начале течения инфекции [5–7].

Приоритетную роль в развитии клинической симптоматики ОРВИ играет высвобождение медиаторов воспаления, в первую очередь брадикинина и гистамина. Гистамин при ОРВИ опосредует каскад патологических реакций, подобный аллергическому каскаду, в результате которого развиваются местная вазодилатация (отек слизистых оболочек, заложенность носа); повышение проницаемости сосудистой стенки; экссудация плазмы крови (ринорея); раздражение нервных окончаний (зуд); запуск рефлекторных механизмов путем стимуляции гистаминорецепторов тройничного нерва (чихание) [4].

Несмотря на то что ОРВИ считается нетяжелым и, как правило, самоограничивающимся заболеванием, характер симптомов может вызывать значительное снижение трудоспособности и качества жизни, что, без сомнения, требует медикаментозного вмешательства [3]. Ввиду отсутствия этиотропных препаратов для лечения простудных заболеваний, наиболее практичным подходом является применение симптоматических и патогенетических средств [8].

Сосудосуживающие препараты (деконгестанты) в течение длительного времени широко используются в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух. Стимуляция α_1 -, α_2 -адренергических рецепторов этими препаратами приводит к вазопрессии, уменьшает кровенаполнение слизистой оболочки носа, способствует уменьшению ее отека.

Это приводит к сокращению кавернозной ткани носовых раковин и увеличению объема потока воздуха, проходящего через нос [9, 10], что в свою очередь, кроме облегчения симптомов, создает оптимальные и необходимые условия для введения в полость носа других лекарственных средств, например интраназальных кортикостероидов, блокаторов гистамина [11].

Фенилэфрин — α_1 -адреномиметик, при местном применении оказывает селективное умеренное сосудосуживающее действие за счет стимуляции α_1 -адренорецепторов, расположенных в сосудах; мало влияет на β -рецепторы сердца. Обладая мягким вазоконстрикторным эффектом (длительность — до 6 ч), не вызывает значительного снижения кровотока в слизистой оболочке носовой полости и реже провоцирует развитие «синдрома рикошета».

Поскольку воспалительные процессы в полости носа при заболеваниях инфекционного и аллергического характера объединены схожим патогенетическим механизмом, включающим выброс медиаторов воспаления и высвобождение гистамина, целесообразно проводить лечение препаратами, обладающими антигистаминным и противовоспалительным эффектами, т.е. антигистаминными средствами. Эффективность антигистаминных препаратов при ОРВИ подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах [8, 12, 13].

Цетиризин — антигистаминный препарат второго поколения, карбоксилированный метаболит гидроксилина, селективно блокирует H_1 -рецепторы. Кроме антигистаминного эффекта, препарат обладает дополнительным противовоспалительным действием: снижает миграцию эозинофилов и нейтрофильных гранулоцитов; уменьшает экспрессию адгезивных молекул на мембрану эозинофилов; тормозит миграцию клеток в зону аллергической реакции за счет угнетения экспрессии на эндотелиальных клетках ICAM1; ингибирует IgE-зависимую активизацию тромбоцитов и выделение цитотоксических медиаторов [14, 15].

Успех в лечении во многом определяется возможностью проникновения лекарственных препаратов непосредственно в очаг воспаления, в частности в полость носа. Помимо этого, местное лечение обычно хорошо переносится больными и уменьшает возможность развития аллергических реакций, а также позволяет избежать осложнений системной терапии.

Эффективность цетиризина для интраназального введения была продемонстрирована в клиническом исследовании на пациентах с сезонным аллергическим ринитом (АР), в том числе и в сравнении с пероральной формой препарата. Обе лекарственные формы были одинаково эффективны в устранении симптомов АР в ответ на провокационную пробу с аллергеном, при этом только интраназальный цетиризин оказывал ингибирующее влияние на процессы экссудации плазмы в слизистой оболочке носа [16].

В исследовании с участием 360 пациентов с круглогодичным АР интраназальный цетиризин в концентрации 0,125% статистически и клинически превосходил плацебо в устранении симптомов ринита: заложенности носа, чихания, ринореи [17].

Все это стало предпосылкой для разработки нового комбинированного лекарственного препарата Фринозол спрей назальный, в состав которого входят α_1 -адреномиметик фенилэфрин и антигистаминный препарат второго поколения цетиризин.

Цель данного исследования — изучить эффективность и безопасность нового комбинированного препарата Фринозол спрей назальный (Фенилэфрин + Цетиризин) в сравнении с препаратом Виброцил спрей назальный (Диметинден + Фенилэфрин) у пациентов с острой респираторной инфекцией (острым ринитом).

Пациенты и методы

Исследование проводилось в 6 клинических центрах в соответствии с утвержденным протоколом №02102014-FRI-002, этическими принципами Хельсинкской декларации, трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP) и регламентировалось действующим законодательством РФ. Оно было одобрено советом по этике и локальными этическими комитетами. Разработка протокола, организация, клинический мониторинг, оценка безопасности и анализ результатов исследования выполнялись контрактно-исследовательской организацией «Медицинский центр Пробиотек».

В исследование были включены 134 амбулаторных пациента — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, с диагнозом острая респираторная инфекция верхних дыхательных путей (острый ринит) длительностью не более 48 ч до включения в исследование, давших согласие на участие в исследовании в письменном виде.

Критерии включения: температура тела $\geq 37,2$ °C и $\leq 38,5$ °C, наличие назальных симптомов: заложенность носа, ринорея, зуд в носу, гипосмия; жалобы по крайней мере на один из общих симптомов: повышенная утомляемость, слабость, ломота в теле или головная боль; интенсивность хотя бы одного назального симптома — как минимум 7 см по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ); готовность и способность пациентов к выполнению необходимых шкал, а также выполнению графика посещений; согласие придерживаться барьерных методов контрацепции на протяжении исследования.

Критерии невключения: беременность или период лактации; известная гиперчувствительность к любому компоненту исследуемых препаратов; тяжелая аллергическая реакция в анамнезе; патология носа, включая полипы, перенесенные травмы, хирургические вмешательства, анатомические аномалии, атрофический, медикаментозный ринит, хронический синусит, частые носовые кровотечения; алкоголизм; наркомания; бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), на момент включения в исследование требующие применения любой поддерживающей терапии; прием запрещенных протоколом препаратов менее чем за 2 дня до включения в исследование и планируемый их прием на протяжении исследования; положительный результат экспресс-теста на грипп, β -гемолитический стрептококк группы А; прием системных или топических кортикостероидов и антибактериальных препаратов менее чем за 4 нед до включения в исследование; заболевания почек, в том числе почечная недостаточность; эндокринные заболевания, в том числе сахарный диабет, заболевания щитовидной железы; глаукома; геморрагический диатез; анемия, тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения; неконтролируемая артериальная гипертонзия (диастолическое АД выше 99 мм рт.ст. и систолическое АД выше 159 мм рт.ст.); эпилепсия и судороги в анамнезе (кроме однократного эпизода фебрильных судорог в возрасте до 3 лет); любая грибковая, бактериальная

Таблица 1. Демографические и другие базовые характеристики
Table 1. Demographic and other baseline characteristics

Характеристика	Фринозол (n=67)	Виброцил (n=67)
Пол, мужчины/женщины	26/41	18/49
Раса европеоидная	67	67
Возраст, годы	38,49±14,65	36,13±14,58
Рост, м	1,70±0,071	1,69±0,070
Масса тела, кг	73,69±14,54	72,86±11,89
ИМТ, кг/м ²	25,27±4,08	25,36±3,77

инфекция, амебиаз; манифестация *Herpes simplex* на момент включения в исследование; язвенная болезнь желудка в стадии обострения; тяжелые соматические, неврологические и психические заболевания.

Исследование было открытым многоцентровым рандомизированным в двух параллельных группах. Дизайн был выбран для проверки гипотезы о неменьшей эффективности исследуемого препарата (non-inferiority). Продолжительность участия пациента в исследовании составила 2 нед, включая скрининг, период терапии, период продолженного наблюдения и заключительное обследование. Индивидуальная длительность терапии исследуемыми препаратами составляла 7 дней.

Рандомизация проводилась с использованием валидированной программы, пациенты случайным образом распределялись в одну из групп лечения в соотношении 1:1. Набор пациентов проводился на конкурентной основе.

Исследование предполагало 6 визитов, включая визит скрининга.

На исходном визите (визит 1) пациент получал следующий нераспределенный рандомизационный номер и соответствующий исследуемый препарат. Оценки эффективности и безопасности проводились на визитах 2 и 4 (через 1 и 7 дней после рандомизации). На визитах 3 и 5 (через 3 и 14 дней после рандомизации) проводилась только оценка безопасности.

1-я группа пациентов получала Фринозол спрей назальный по 2 впрыскивания в каждый носовой ход трижды в день в течение 7 дней, 2-я группа — Виброцил в той же дозировке и режиме терапии. Концентрация Фенилэфрина в препаратах Фринозол и Виброцил одинакова и составляет 2,5 мг на 1 мл. Содержат различные антигистаминные компоненты: Цетиризин в препарате Фринозол, Диметинден в препарате Виброцил.

Применение кортикостероидов, других деконгестантов, блокаторов гистамина, в том числе комбинированных противостудных препаратов, было запрещено.

Пациенты могли применять противовирусные препараты, включая препараты интерферона и его индукторы, поливитамины и парацетамол при повышении температуры более 38,5 °С в соответствии с утвержденными инструкциями.

Параметры эффективности

Первичной конечной точкой эффективности в исследовании была оценка динамики таких симптомов, как заложенность носа, ринорея, зуд в носу и гипосмия по 10-сантиметровой ВАШ через 1 день после начала лечения по сравнению с исходным уровнем.

Тестирование гипотезы для первичной конечной точки проводилось с помощью построения одностороннего

95% доверительного интервала (ДИ) для разности средних значений первичной переменной. Заключение, что изучаемый препарат не уступает препарату сравнения, делалось, если правая граница рассчитанного одностороннего 95% ДИ лежала левее границы наименьшей эффективности, установленной для первичной переменной как 0,9 см по ВАШ. ДИ рассчитывался с помощью дисперсионного анализа для изменения оценок симптомов по ВАШ на визите 2 с терапией в качестве фактора.

Вторичные конечные точки включали оценку динамики назальных симптомов по ВАШ через 7 дней терапии, изменения значений показателей опросника Congestion Quantifier 5 (CQ-5) (представляет собой короткий опросник для пациента, в котором фиксируется частота симптомов за определенный промежуток времени) и оценку эффективности исследователем (оценке 0 соответствовало выраженное ухудшение, оценке 7 — выраженное улучшение).

Анализ безопасности осуществлялся на протяжении всего исследования и включал оценку нежелательных явлений, лабораторных данных (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи); показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС), проводились осмотр места введения (риноскопия), оценка ЭКГ.

Анализ данных проводился при помощи статистического пакета R версии 3.1.

Все рандомизированные пациенты, принявшие хотя бы одну дозу препарата, были включены в анализ безопасности. Все пациенты популяции безопасности, предоставившие хотя бы одну оценку показателя эффективности на фоне приема препаратов, были включены в популяцию ИТТ (Intent-to-treat). Все пациенты популяции ИТТ, получившие запланированную терапию и имеющие оценки эффективности, были включены в популяцию «По Протоколу» (PP).

Были рандомизированы и распределены в две группы лечения (1-я группа — Фринозол, 2-я группа — Виброцил) 134 пациента, все они начали получать лечение и предоставили хотя бы одну оценку эффективности, войдя в популяцию ИТТ. 133 пациента завершили все процедуры исследования в соответствии с протоколом, войдя в популяцию PP. Один пациент из 2-й группы был исключен из исследования из-за нарушения режима терапии (см. рисунок).

В исследование были включены 90 мужчин и 44 женщины. Статистически группы лечения не различались по демографическим и другим базовым характеристикам (пол, возраст, раса, рост, масса тела, ИМТ) (табл. 1).

Результаты

Первичный параметр эффективности (PP-популяция)

В 1-й группе все процедуры в соответствии с протоколом завершили 67 пациентов, во 2-й — 66 пациентов.

Фринозол®

фенилэфрин + цетиризин

Оригинальный спрей
с двойным механизмом действия
для лечения: ^{1),2)}

- ✓ Острого ринита
- ✓ Аллергического ринита
- ✓ Вазомоторного ринита
- ✓ Хронического ринита
- ✓ Острого, хронического синусита

ФОРМУЛА СВОБОДНОГО ДЫХАНИЯ

Включён в Рекомендации МЗ РФ: ³⁾

- ✓ Стартовая терапия аллергического ринита
- ✓ Минимальный риск привыкания



ЛАУРЕАТ 2017

Производитель: АО «ВЕРТЕКС»,
199106, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 24-я линия, д. 27А,
j.-s.Co WERTEXS, 27A, line 24, Vasilievsky Island, Saint Petersburg, Russia, 199106.
Phone/Fax: +7 (812) 329-30-41
e-mail: vertex@vertex.spb.ru

- 1) Инструкция по медицинскому применению препарата Фринозол®
- 2) Референтный препарат по данным ГРПС от 15.11.2018
- 3) Аллергический ринит: этиология, патогенез, особенности фармакотерапии: методические рекомендации. Составители: С. В. Рязанцев, С. А. Артюшкин — СПб: Полифорум Групп, 2018, 36 с.

ВЕРТЕКС
Фармацевтическая компания

Горячая линия: 8-800-2000-305
www.vertex.spb.ru



Уважаемые читатели!

Мы рады сообщить, что теперь у вас появилась возможность оформить подписку на электронные версии журналов (в формате PDF) на сайте издательства «Медиа Сфера» в разделе «Интернет-магазин».

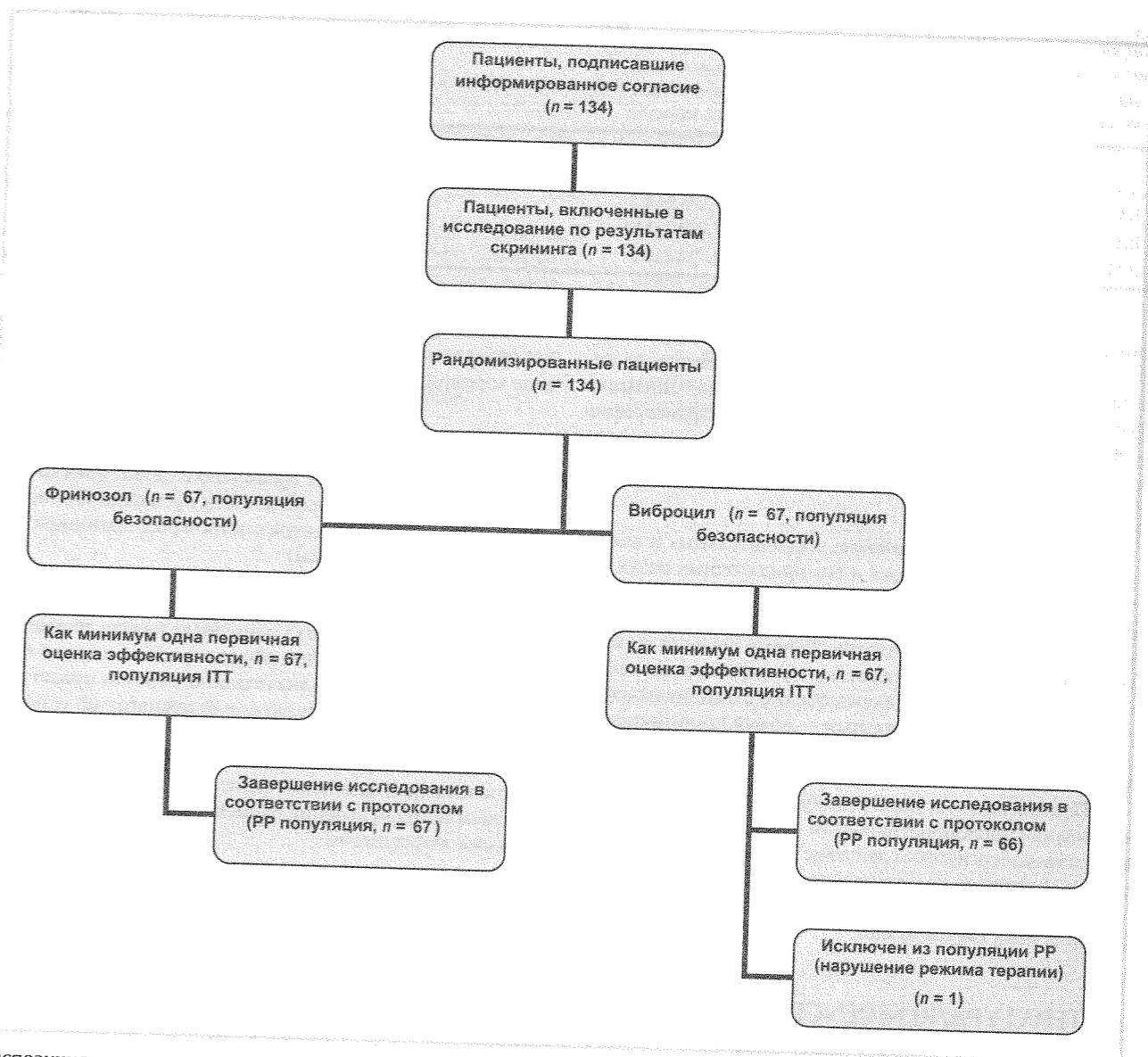
• ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН ИЗДАНИЙ •
 • ЖУРНАЛЫ • ПОДПИСКА • КНИГИ •
 • ВИДЕОЛЕКЦИИ •



www.mediasphera.ru

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА – отличная возможность для жителей России и стран СНГ получать оперативный доступ к свежим номерам журналов.

ОТДЕЛ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ПОДПИСКИ: (495) 482-5336; zakaz@mediasphera.ru



Диспозиция пациентов в исследовании.
Disposition of patients in the study.

Результаты анализа и тестирования первичной конечной точки — динамики назальных симптомов (заложенность носа, ринорея, зуд в носу и гипосмия) по 10 см ВАШ через 1 день после начала лечения по сравнению с исходным уровнем представлены в табл. 2.

Во всех случаях результаты находятся левее установленной границы не меньшей эффективности, составляющей 0,9 балла по ВАШ.

Таким образом, была принята статистическая гипотеза о том, что по первичной переменной эффективности исследуемый препарат не уступает препарату сравнения.

Вторичные параметры эффективности (ITT-популяция)

Средние значения оценок 4 назальных симптомов по ВАШ через 7 дней после начала терапии снижались в обеих группах. По результатам дисперсионного анализа для изменения всех рассмотренных симптомов (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, гипосмия) статистически значи-

мых различий средних между терапевтическими группами не выявлено ($p > 0,05$).

Критерий Уилкоксона—Манна—Уитни не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами для изменения результатов оценок по опроснику CQ-5 ($p = 0,342$) и на визите 4 ($p = 0,095$).

В обеих группах наблюдалась статистически значимая динамика улучшения состояния пациентов по шкале оценки эффективности исследователем. Точный критерий Фишера выявил статистически значимые различия для оценки эффективности на визите 4 ($p = 0,0175$). По мнению исследователя, в группе исследуемого препарата у 31 (46,3%) пациента наблюдалось выраженное улучшение в сравнении с 20 (29,9%) пациентами группы препарата сравнения.

Безопасность

По параметрам безопасности статистически значимой разницы между группами не выявлено. Ни одно из возник-

Таблица 2. Изменения оценок назальных симптомов по ВАШ на визите 2 по сравнению с исходным уровнем, $M \pm SD$ с расчетом доверительных интервалов

Table 2. Changes in nasal symptom scores on the visual analogue scale (VAS) on Visit 2 compared to baseline, $M \pm SD$ with confidence intervals calculation

Оценка	Фринозол (n=67)	Виброцил (n=66)	95% ДИ
ВАШ, заложенность носа	-2,34±1,20	-1,67±1,36	-0,301
ВАШ, ринорея	-2,41±1,6	-1,90±1,291	-0,088
ВАШ, зуд в носу	-2,84±2,008	-2,25±1,366	-0,098
ВАШ, гипосмия	-2,78±2,090	-1,48±1,362	-0,788

ших нежелательных явлений не было серьезным и не повлекло преждевременного исключения пациентов из исследования. Не было обнаружено отрицательной динамики жизненных показателей, параметров электрокардиографии и физикального осмотра.

Обсуждение

Широкое распространение воспалительных и аллергических заболеваний носа и его придаточных пазух обуславливает необходимость внедрения в практику новых лекарственных средств, способствующих более эффективной терапии данной патологии. Успех в лечении во многом определяется возможностью проникновения лекарственных препаратов непосредственно в очаг воспаления.

Фринозол спрей назальный — новый комбинированный препарат, содержащий в своем составе фенилэфрин и цетиризин.

Проведенные на этапе разработки доклинические исследования продемонстрировали противовоспалительное и противоаллергическое действие комбинации Фенилэфрина и Цетиризина в модели острого катарального ринита на грызунах и в тесте угнетения развития реакции дегрануляции тучных клеток *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых.* Клинические рекомендации. Утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 г. *Acute respiratory viral infections in adults.* Clinical guidelines. Approved by the decision of the Plenum of the Board of the National scientific society of infectious diseases on October 30, 2014. (In Russ.).
2. Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Гудова Н.В., Оганесян А.С. Итоги эпидсезона 2017—2018 гг. по гриппу и острой респираторной вирусной инфекции. Особенности этиотропной терапии. *РМЖ (Русский медицинский журнал): Медицинское обозрение.* 2018;11:49-53. Selkova EP, Grenkova TA, Gudova NV, Oganesyans AS. Results on influenza and acute respiratory viral infection in the 2017—2018 epidemic seasons. Features of etiotropic therapy. *RMJ (Russkij Medicinskij Zhurnal).* Medicinskoe Obozrenie. 2018;11:49-53. (In Russ.).
3. Johnston S, Holgate S. *Epidemiology of viral respiratory infections.* In: Myint S., Taylor-Robinson D., eds. *Viral and other infections of the human respiratory tract.* London: Chapman & Hall; 1996. https://doi.org/10.1007/978-94-011-7930-0_1
4. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):718-725. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(05\)70270-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(05)70270-x)
5. Turner RB. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78:531-539. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)63213-9](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)63213-9)
6. Hendley JO. The host response, not the virus, causes the symptoms of the common cold: comment. *Clin Infect Dis.* 1998;26:847-848. <https://doi.org/10.1086/513921>
7. Winther B, Farr B, Turner RB, Hendley JO, Gwaltney JM Jr, Mygind N. Histopathologic examination and enumeration of polymorphonuclear leukocytes in the nasal mucosa during experimental rhinovirus colds. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1984;413:19-24. <https://doi.org/10.3109/00016488409128537>
8. Eccles R, Van Cauwenberge P, Tetzloff W, Borum P. A Clinical Study to Evaluate the Efficacy of the Antihistamine Doxylamine Succinate in the Relief of Runny Nose and Sneezing Associated with Upper Respiratory Tract Infection. *J Pharm Pharmacol.* 1995;47:990-993. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1995.tb03283.x>
9. Meltzer EO, Caballero F, Fromer LM, Krouse JH, Scadding G. Treatment of congestion in upper respiratory diseases. *International Journal of General Medicine.* 2010;369-91. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s8184>
10. Deckx L, De Sutter AIM, Guo L, Mir NA, van Driel ML. *Nasal decongestants in monotherapy for the common cold.* Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;10:CD009612. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009612.pub2>

11. Сакович А.Р. Назальные деконгестанты в ЛОР-практике. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* 2017;2:62-66. Sakovich AR. Nasal decongestants in ENT practice. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorovye.* 2017;2:62-66. (In Russ.).
12. De Sutter AIM, Saraswat A, van Driel ML. *Antihistamines for the common cold.* Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 11:CD009345. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009345.pub2>
13. D'Agostino RB, Weintraub M, Russell HK, Stepanians M, Cantilena LR, Graumlich Jr JF, Maldonado S. The effectiveness of antihistamines in reducing the severity of runny nose and sneezing: A meta-analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 1998;64:579-596. [https://doi.org/10.1016/s0009-9236\(98\)90049-2](https://doi.org/10.1016/s0009-9236(98)90049-2)
14. Curran MP, Scott LJ, Perry CM. Cetirizine A Review of its Use in Allergic Disorders. *Drugs.* 2004;64(5):523-561. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464050-00008>
15. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Шадрин Г.Б., Попова И.А. Цетиризин в лечении воспалительных заболеваний полости носа. *Медицинский совет.* 2016;18:110-114. Krjukov AI, Kunel'skaja NL, Gurov AV, Izotova GN, Shadrin GB, Popova IA. Cetirizine in the treatment of inflammatory diseases of the nasal cavity. *Medicinskij Sovet.* 2016;18:110-114. (In Russ.).
16. Magnus Korngren, Morgan Andersson, Olof Borgå, Lars Larsson, Marie Alde'n-Raboison, Ulf Malmqvist, Lennart Greiff. Clinical efficacy and pharmacokinetic profiles of intranasal and oral cetirizine in a repeated allergen challenge model of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:316-321. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60876-9](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60876-9)
17. Clement P, Roovers MHW, Francillon C, Dodion P. Dose-ranging, placebo-controlled study of cetirizine nasal spray in adults with perennial allergic rhinitis. *Allergy.* 1994;49:668-672. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1994.tb00138.x>

Поступила 06.09.19

Received 06.09.19

Принята в печать 20.09.19

Accepted 20.09.19