

ООО «ЦЕНТР СЕМЕЙНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ»

«Утверждаю»

Генеральный директор

ООО "КС Трейд", "

Куранчев Д.В.

«__» _____ 2019 г.

«Утверждаю»

Генеральный директор

ООО «Центр семейной

реабилитации»

Конев В.Т.

«__» _____ 2019 г.



ОТЧЕТ

**О проведении открытого проспективного исследования
«Оценка эффективности применения спреев АкваРоса в
комплексном лечении аллергического ринита у детей»**

Новосибирск 2019

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

- Название исследования: «Оценка эффективности применения спреев АкваРоса в комплексном лечении аллергического ринита у детей»
- Код протокола
- Дата
- Название спонсора: ООО "КС Трейд",
- Адрес спонсора: ", Россия, 630091, Новосибирская обл., г. Новосибирск, ул. Крылова, 28/1, помещение 1
- Телефон/Факс: тел.: (383) 209-02-95.
- e-mail: info@aqua-rosa.ru
- Фамилия и должность лица, подписывающего протокол со стороны спонсора:
- Фамилия и должность исследователя, ответственного за проведение КИ. Адрес и телефон ИС (исследовательского центра):
- Казначеев К.С., доцент, к.м.н., главный врач ООО «Центр семейной реабилитации», Новосибирск, ул.Дуси Ковальчук 268/2, 8-(383)-225-34-09
- Фамилия, должность, телефон квалифицированного врача, несущего ответственность за принятие всех решений медицинского характера со стороны ИС:
- Казначеева Л.Ф., профессор, д.м.н., тел. раб. 292-58-86
- Название и адреса клинических лабораторий и диагностических отделений, участвующих в КИ:

- Исследование проводилось на базе медицинского центра ООО «Центр семейной реабилитации» лицензия № ЛО-54-01-002616 от 16 апреля 2014 года

Адрес: г. Новосибирск, ул. Д. Ковальчук 268/2
Тел. 2-257-957, 2-253-409

Цель исследования:

Оценить эффективность применения спреев АкваРоса в комплексном лечении аллергического ринита у детей по динамике восстановления функции носового дыхания и регрессированию клинических симптомов: зуд, чихание, отечность и заложенность носа, ринорея, а так же динамики изменений цитологического исследования мазка со слизистой оболочки полости носа.

Задачи исследования:

1. Оценить субъективное отношение детей к указанным продуктам
2. Оценить частоту возникновения реакций непереносимости.
3. Определить влияние указанных продуктов на характеристику и состояние слизистой носа.
4. Определить влияние указанных продуктов на выраженность симптомов у детей, страдающих аллергическим ринитом.

Исследования проводились на базе медицинского центра ООО «Центр семейной реабилитации».

Проведенные исследования показали, что минеральные ополаскиватели и спреи АкваРоса не вызывают непредвиденных нежелательных реакций и существенно ускоряет процессы саногенеза при аллергическом рините, сопровождающихся вторичным инфицированием.

Основные результаты исследования:

- 1) Минеральные ополаскиватели и спреи АкваРоса способствуют уменьшению симптомов аллергического ринита (чихание, зуд, заложенность носа, отек слизистой, ринорея), нормализации носового дыхания, регрессу изменений цитологического состава мазка слизистой носа;
- 2) Применение минеральных ополаскивателей и спреев АкваРоса имеет эффективность в терапии аллергического ринита, сравнимую с традиционными методами терапии
- 3) При использовании минеральных ополаскивателей и спреев АкваРоса наблюдается значимое ускорение наступления ремиссии
- 4) Минеральные ополаскиватели и спреи АкваРоса способствуют более ранней ликвидации заложенности носа и отечности по сравнению со стандартными солевыми растворами
- 5) При приеме препарата не выявлены побочные эффекты и осложнения.

1. ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аллергический ринит (АР) - IgE-обусловленное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, вызванное воздействием сенсibilизирующего (причинно-значимого) аллергена и проявляющееся как минимум двумя симптомами - чиханием, зудом, ринореей или заложенностью носа.

Типичными аллергенами (АлГ) при АР являются, в частности, клещи домашней пыли, пыльца деревьев, злаковых и сорных растений, аллергены животных (кошек, собак), а также плесневые грибки *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria* и др.

Аллергическая реакция развивается в сенсibilизированном организме при повторном контакте с аллергеном, сопровождается развитием аллергического воспаления, повреждением тканей и появлением клинических симптомов аллергических болезней.

При повторном контакте сенсibilизированного организма с причинным АлГ происходит развитие IgE-зависимого воспаления в слизистой оболочке носовой полости, обуславливающего появление симптомов. В большинстве случаев у одного пациента имеет место сенсibilизация одновременно к нескольким аллергенам, относящимся к разным группам.

В течение первых минут после воздействия АлГ (ранняя фаза аллергической реакции) происходят активация тучных клеток и базофилов, дегрануляция и выделение медиаторов воспаления (гистамина, триптазы, простагландина D₂, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов). В результате действия медиаторов повышается сосудистая проницаемость, увеличивается продукция слизи, сокращается гладкая мускулатура, возникают острые симптомы аллергических болезней: зуд глаз, кожи, носа, гиперемия, отек, чихание, водянистые выделения из носа.

Через 4–6 часов (поздняя фаза аллергической реакции) после воздействия АлГ происходит изменение кровотока, экспрессия молекул клеточной

адгезии на эндотелии и лейкоцитах, инфильтрация тканей клетками аллергического воспаления — базофилами, эозинофилами, Т лимфоцитами, тучными клетками. В результате происходит формирование хронического аллергического воспаления, одним из клинических проявлений которого является неспецифическая тканевая гиперреактивность. Характерными симптомами являются назальная гиперреактивность и обструкция, гипо- и anosmia.

Средняя распространенность симптомов АР составляет 8,5% (1,8–20,4%) у 6–7-летних и 14,6% (1,4–33,3%) у 13–14-летних детей (Международное исследование бронхиальной астмы и аллергии в детском возрасте: International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC). По результатам исследования, проведенного согласно протоколу GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network — Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе) в 2008-2009 гг., распространенность симптомов аллергического ринита у подростков 15-18 лет составила 34,2 %, при проведении углубленного обследования в 8 -10,4% случаев диагноз АР был подтвержден, что примерно в два раза выше данных официальной статистики.

Частота симптомов АР в Российской Федерации составляет 18–38%. Чаще болеют мальчики. В возрастной группе до 5 лет распространенность АР наиболее низкая, подъем заболеваемости отмечают в раннем школьном возрасте.

2. НАЗВАНИЕ И ОПИСАНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА

АкваРоса - . средства на основе рапы Алтайских озёр.

Используются для профилактики воспалительных заболеваний, защиты и восстановления слизистых оболочек и кожных покровов. Рапа – природный минеральный комплекс, образующийся в солёных озёрах. В рапе содержится более 15 микро- и макроэлементов, основные минералы: Na, HCO₃, Mg, K, Ca, Fe.

Рапа оказывает заживляющее, противовоспалительное и обезболивающее действие, стимулирует местный и общий иммунитет.

Солевые растворы АкваРоса применяются при полосканиях полости рта, горла, орошении горла и носа, а также для бережного ухода и ежедневной гигиены кожи взрослых и детей.

Разрешено в период беременности и грудного вскармливания.

Растворы концентрации 0,5% и 0,9% разрешены детям с рождения.

Минеральный назальный спрей АкваРоса 0,9% готов к применению. Применяется для комплексного лечения острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки:

- Острые и хронические риниты (насморк);
- Острые и хронические синуситы;
- Острые и хронические аденоидиты;
- Аллергические и вазомоторные риниты;
- Профилактика и комплексное лечение ОРВИ и гриппа;
- После хирургических вмешательств в полости носа и околоносовых пазух.

Длительность применения средства не ограничена.

Оказывает благотворное влияние на слизистую оболочку полости носа и носоглотки, способствует уменьшению заложенности носа и восстановлению носового дыхания. Оказывает противовоспалительное и увлажняющее действие, снимает раздражение. После промывания полости носа отделы полости носа и носоглотки очищаются от бактерий, вирусов, аллергенов, защищает от простудных и аллергических заболеваний, повышается местный иммунитет.

Минеральный назальный спрей АкваРоса 2% предназначен для применения в лечении ОРВИ у детей (от 2-х лет) и взрослых — увлажняет слизистую носа и горла, снимает отек, воспаление, смывает вирусы и микробы, улучшает местный иммунитет. Спрей прекрасно орошает слизистую носа, имеет мягкое и комфортное распыление.

Применяется для комплексного лечения острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки:

Острые и хронические риниты (насморк);

Острые и хронические синуситы;

Острые и хронические аденоидиты;

Аллергические и вазомоторные риниты;

Профилактика и комплексное лечение ОРВИ и гриппа;

После хирургических вмешательств в полости носа и околоносовых пазух.

Применять в течение 20 дней.

Оказывает благотворное влияние на слизистую оболочку полости носа и носоглотки, способствует уменьшению заложенности носа и восстановлению носового дыхания. Оказывает противовоспалительное и увлажняющее действие, снимает раздражение. После промывания полости носа отделы полости носа и носоглотки очищаются от бактерий, вирусов, аллергенов, защищает от простудных и аллергических заболеваний, повышается местный иммунитет.

Повышает терапевтическую эффективность лекарственных средств, наносимых на слизистую оболочку полости носа, сокращает продолжительность респираторных заболеваний, снижается риск распространения инфекции в околоносовые пазухи и полость уха.

3. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования:

Оценить эффективность применения спреев АкваРоса в комплексном лечении аллергического ринита у детей по динамике восстановления функции носового дыхания и регрессированию клинических симптомов: зуд, чихание, отечность и заложенность носа, ринорея, а так же динамики изменений цитологического исследования соскоба (мазка) со слизистой оболочки полости носа.

Задачи исследования:

Оценить субъективное отношение детей к указанным продуктам

Оценить частоту возникновения реакций непереносимости.

Определить влияние указанных продуктов на характеристику и состояние слизистой носа.

Определить влияние указанных продуктов на выраженность симптомов у детей, страдающих аллергическим ринитом.

4. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗВЕСТНОГО И ПРЕДПОЛАГАЕМОГО РИСКА И ПОЛЬЗЫ ДЛЯ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

Известный и предполагаемый риск:

Побочное действие. У получающих Минеральные ополаскиватели либо спреи АкваРоса не должно проявляться никаких побочных эффектов - отрицательных или непредвиденных реакций, связанных с введением лечебной дозы препарата.

Противопоказания. Противопоказаний для приема Минеральные ополаскиватели и спреи АкваРоса в ходе доклинических испытаний не выявлено.

Польза для испытуемых:

При приеме препарата происходит нормализация состояния слизистой носа, прекращается контакт с аллергенами, вытесняется патогенная и условно-

патогенная микрофлора, восстанавливается нормальная микрофлора, снижается эндогенная и экзогенная интоксикация организма, происходит редукция симптомов аллергического ринита.

5. МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Основная конечная точка:

- эффективность реабилитации и выраженность симптомов у детей, страдающих аллергическим ринитом, в том числе осложненным вторичным инфицированием на 30 сутки от начала терапии.

Дополнительные конечные точки:

- выраженность зуда, чихания, ринореи, заложенности носа у детей.

Подтверждающие конечные точки:

- Изменения данных цитологического исследования соскоба (мазка) со слизистой оболочки полости носа.

Исследуемые параметры:

- Изменение частоты и интенсивности (выраженности) встречаемости симптомов аллергического ринита (зуд, чихание, ринорея, заложенность носа) у детей на 30 день исследования по сравнению с 1 днем исследования, цитологического исследования соскоба (мазка) со слизистой оболочки полости носа.

Анамнестические параметры:

- согласно данным медицинской документации, предоставленной родителями

Дизайн исследования

Открытое проспективное исследование. Основную группу составили 25 детей в возрасте от 5 до 14 лет, страдающих аллергическим ринитом, в том числе осложненным вторичным инфицированием. Дети получали лечение согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Аллергический ринит у

детей» 2016, которые предусматривают следующие стандартные этапы терапии:

- Ограничение контакта с антигеном
- Антигистаминные препараты 2 поколения
- Уход за полостью носа + увлажнение солевыми растворами
- Интраназальные глюкокортикостероиды.

В качестве основного солевого раствора в основной группе для увлажнения и ухода за полостью носа использовались минеральные назальные спреи АкваРоса.

Контрольную группу составили 25 детей в возрасте от 5 до 14 лет с аллергическим ринитом, в том числе осложненным вторичным инфицированием. Дети получали лечение согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Аллергический ринит у детей» 2016, в качестве основного солевого раствора использовались разведения NaCl 0,9% и 2%.

Протокол составлен в соответствии с принципами добросовестной клинической практики, действующих в странах ЕС с 1991г. (European Good Clinical Practice Guidelines, 1991), директивными указаниями МЗ РФ и практикой проведения исследований в лечебных и лечебно-профилактических учреждениях РФ.

Критерии включения детей в исследование:

1. Дети обоего пола, страдающие аллергическим ринитом.
2. Отсутствие у детей врожденной патологии назально-ротовой области.
3. Родитель/официальный опекун ребенка согласен на участие ребенка в клиническом исследовании, о чем свидетельствует его подпись в форме информированного согласия. Родители/официальный опекун готовы к сотрудничеству и способны соблюдать график посещения врача.

Критерии исключения детей из исследования:

1. Непереносимость исследуемого продукта
2. Применение родителями/опекунами минеральных ополаскивателей других производителей в период проведения исследования.

6. ОПИСАНИЕ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная группа: 17 мальчиков, 8 девочек в возрасте от 5 до 14 лет.

Диагноз направления: Аллергический персистирующий ринит, средней степени тяжести.

Дополнительно - сенсibilизация к пищевым аллергенам у 100%.

Помимо наличия аллергического ринита, у части пациентов имелись следующие сопутствующие заболевания:

- Бронхиальная астма аллергическая, легкая интермиттирующая, контролируемое течение, ремиссия— 5 чел
- Аллергический конъюнктивит средней степени тяжести, обострение — 6 детей
- Гипертрофия лимфоидной ткани в виде аденоидных разрастаний I-II степени— 5 детей
- Лекарственная непереносимость (крапивница, отеки Квинке в анамнезе)— 4 чел

16 человек имели вторичное инфицирование на фоне АР (выявлено в ходе обследования).

В ходе исследования у всех детей проводились осмотр ЛОР, передняя риноскопия, цитологическое исследование соскоба (мазка) со слизистой оболочки полости носа.

Контрольная группа: 25 больных (15 мальчиков, 10 девочек), рандомизированных по полу, возрасту и характеру соматической патологии.

У детей данной группы так же отмечалась тотальная сенсibilизация к

пищевым аллергенам. Вторичное инфицирование было выявлено у 14 человек.

Методы распределения пациентов в группы

В соответствии с методикой организации строго контролируемого полевого исследования методом случайной выборки были сформированы две равноценные группы - испытуемая (25 человек) и контрольная (25 человек).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические

- Сбор анамнеза заболевания, анамнеза жизни, аллергологического анамнеза.
- Осмотр аллерголога, ЛОР до и после окончания терапии аллергического ринита.

Оценка общего состояния различных органов и систем проводилась на основании осмотра и опроса каждого пациента в соответствии с параметрами, включенными в "Индивидуальную карту".

Ежедневная оценка состояния носового дыхания и выраженности симптомов аллергического ринита в обеих группах проводилась родителями с использованием стандартизованного опросника.

Лабораторные

Цитологическое исследование соскоба (мазка) со слизистой оболочки полости носа с микроскопией мазка отделяемого полости носа, окрашенного по методу Романовского–Гимзы.

Анализ крови проводили в соответствии с руководствами Пальчун В. Т., Крюков А. И. Оториноларингология. - М.: Медицина, 2001, и Карпова Е. П. Лечение аллергического ринита у детей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

7 ОПИСАНИЕ ЭТАПОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1-й этап – первичный врачебный осмотр (аллерголог, ЛОР) и последующее наблюдение в течение месяца с регистрацией местных и общих реакций, оценкой переносимости применяемого средства и состояния носового дыхания, динамика симптомов аллергического ринита. Учет реакций проводится родителями пациента 1 раз в день. Производится забор первичной цитологии во время первичного осмотра.

2-й этап – врачебный осмотр (аллерголог, ЛОР) через 30 дней от начала исследования с регистрацией местных и общих реакций, анализом записей родителей. Производится забор повторной цитологии

8. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За весь период исследования побочных реакций, непереносимости минеральных назальных спреев АкваРоса 0,9% и 2% не зарегистрировано.

По данным передней риноскопии у детей основной группы до начала терапии было выявлено:

- Бледная, цианотично-серая слизистая, отечность (особенно задних концов раковин), наличие слизистого, водянистого секрета – 22 чел
- Гиперемия слизистой – 2 чел
- Пятна Воячека – 8 чел

В контрольной группе характер изменений слизистой достоверно не отличался от основной.

Клиническая симптоматика аллергического ринита была представлена чиханием, зудом, ринореей (или заложенностью носа), при этом было выявлено наличие как минимум 2 из 3 симптомов у 100% детей (рисунок 1).



Рисунок 1. Динамика симптомов аллергического ринита в основной группе

Дополнительно у детей основной группы были выявлены нарушение обоняния у 16 чел, длительный кашель, подкашливание – 21 чел. Вторичное инфицирование было выявлено у 14 человек. Положительная клиническая динамика в неосложненных случаях была отмечена уже на 3-7 сутки от начала терапии, полный контроль за основными симптомами достигался через 1,5 – 2 недели от начала терапии.

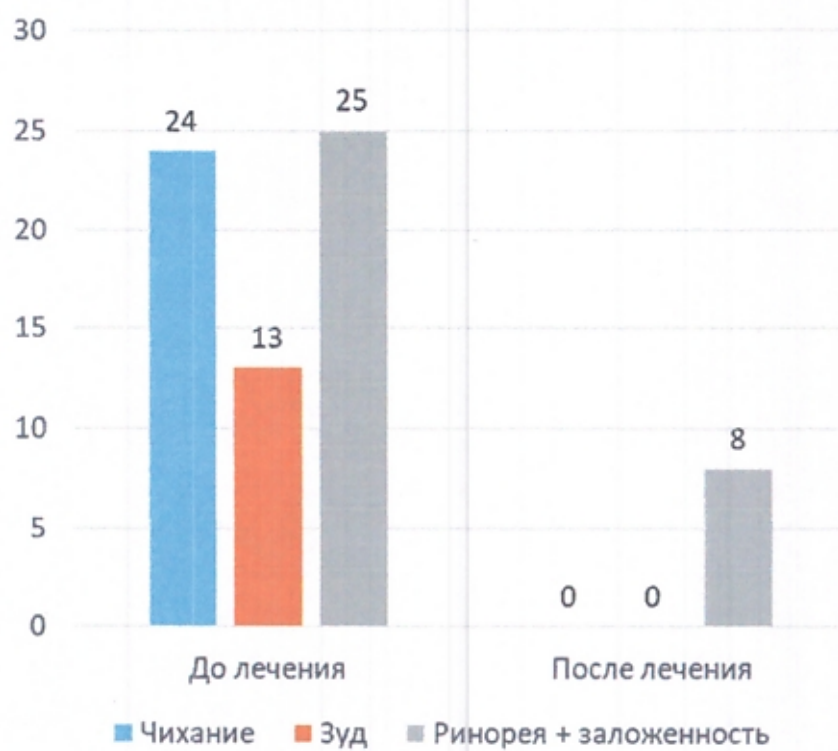
При анализе цитологических изменений мазка у детей основной группы было выявлено нейтрофильное преобладание у 16 чел, эозинофильное преобладание у одного ребенка.

По завершении терапии была достигнута нормализация цитологии у 24 из 25 детей, у 1 ребенка сохранялось наличие эозинофильной инфильтрации (выявление неаллергического – вазомоторного ринита).

Восстановление обоняния отмечалось родителями на 2-3 неделе от начала терапии.

При сравнении с контрольной группой (применение растворов NaCl) была отмечена одинаковая эффективность терапии через 30 дней от ее начала, достоверных различий выявлено не было (рисунок 2).

Основная группа



Контрольная группа

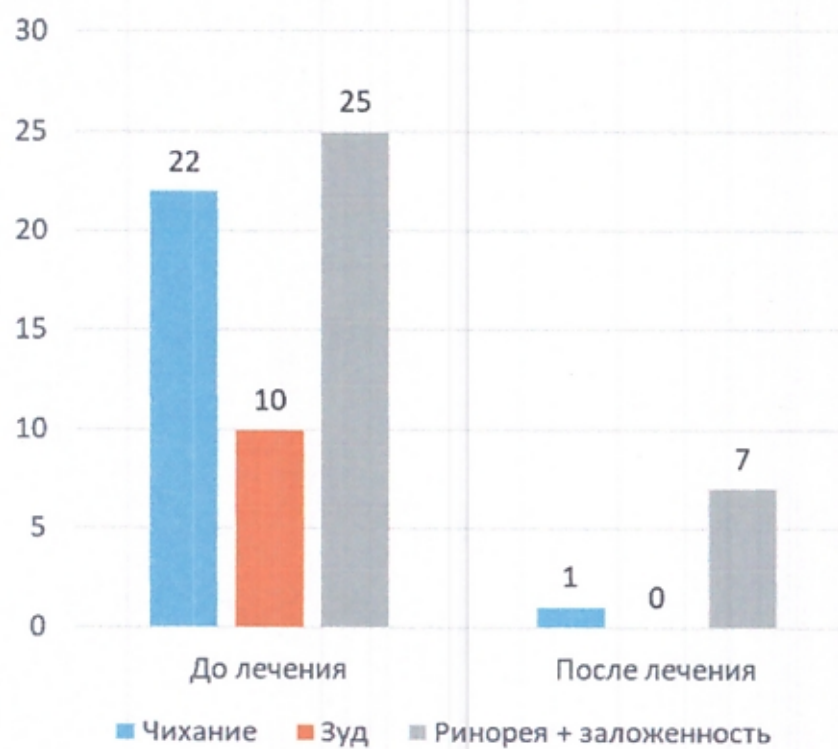


Рисунок 2. Динамика симптомов аллергического ринита у детей из основной и контрольной групп.

Тем не менее, необходимо отметить, что при сравнении скорости редукции основных симптомов у детей основной группы (получавших минеральные назальные спреи АкваРоса) было выявлено значимое ускорение редукции выраженности ринореи + заложенности (таблица 1).

Таблица 1. Сутки от начала терапии, на момент которых достигнута редукция симптомов аллергического ринита

	Основная группа	Контрольная группа
Чихание	5,12±0,12	5,23±0,43
Зуд	5,24±0,11	6,11±0,48
Ринорея + заложенность	7,63±0,6	14,21±0,9*

* Различия статистически значимы, критерий стьюдента $t = 6,08$ $p < 0,01$.

При проведении передней риноскопии было отмечено, что до начала терапии ни среди детей основной группы, ни среди контрольной не было выявлено лиц с малой степенью отечности слизистой носа (1-2 балла).

У большинства детей основной группы к 30 дню терапии отек слизистой носа был купирован, но у 8 человек сохранялись минимальные проявления отека (рисунок 3)

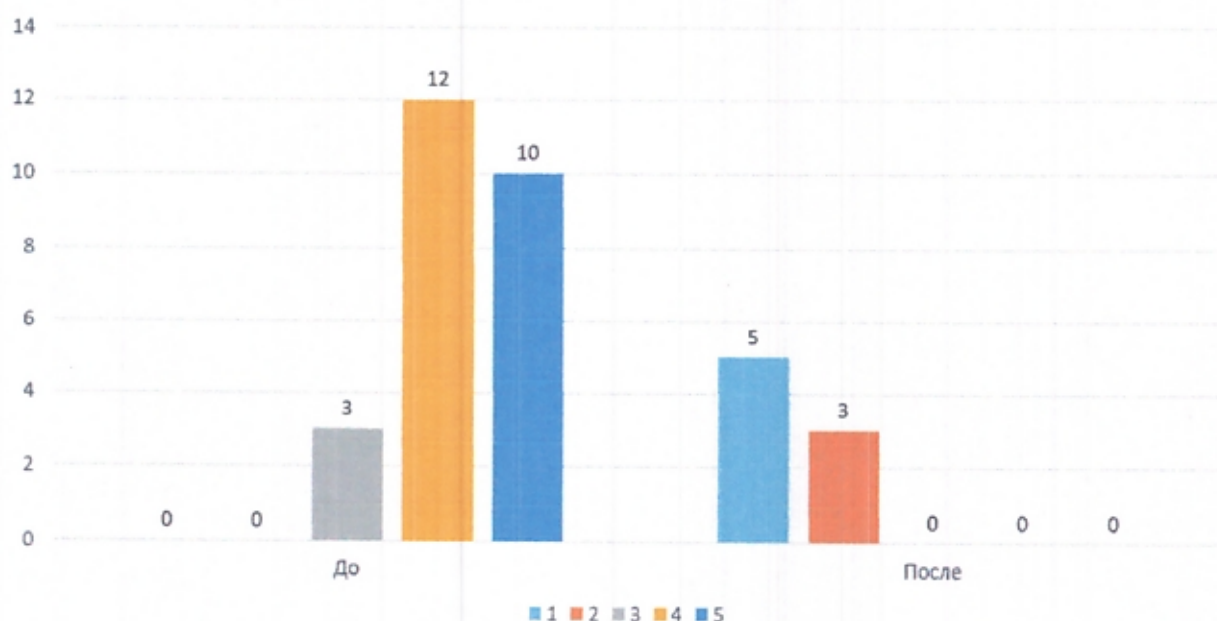


Рисунок 3. Число детей основной группы с различной выраженностью отека слизистой носа (в условных баллах от 1 до 5) до и после терапии.

Распределение детей контрольной группы до и после терапии по степени выраженности отека слизистой носа достоверно не отличалась от основной.

При сравнении скорости достижения клинической ремиссии у детей основной группы было выявлено, что при наличии сочетанной патологии ремиссия наступала позже (таблица 2)

Таблица 2. Сутки наступления клинической ремиссии у детей в зависимости от наличия вторичного инфицирования

Доля детей, вошедших в ремиссию	50%	75%	100%
Аллергический ринит	5 день	12 день	14 день
АР + вторичное инфицирование	9 день	12 день	20 день

При сравнении средних сроков наступления полной клинической ремиссии в основной и контрольной группе, включая детей, как без инфицирования, так и с наличием вторичной инфекции была выявлена значимая разница – $17,2 \pm 0,22$ (основная группа) против $20,11 \pm 0,36$ (контрольная группа). Значение t-критерия Стьюдента: 6.80, критическое значение t-критерия Стьюдента = 2.011, при уровне значимости $\alpha = 0,05$. Различия статистически значимы.

Как показали наши исследования, применение минеральных назальных спреев АкваРоса в программной терапии аллергического ринита у большинства детей привело к регрессированию объективных клинических и лабораторных признаков.

10. ВЫВОДЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Минеральные назальные спреи АкваРоса могут быть использованы в программной терапии аллергического ринита в клинической практике.
2. Для достижения положительного эффекта необходим курс программной терапии не менее 14 дней, увеличение продолжительности курса до 30 дней приводит к исчезновению клинической симптоматики.
3. Минеральные спреи АкваРоса способствуют уменьшению симптомов аллергического ринита (чихание, зуд, заложенность носа, отек слизистой, ринорея), нормализации носового дыхания, регрессу изменений цитологического состава мазка слизистой носа;
4. Применение минеральных спреев АкваРоса в терапии аллергического ринита имеет высокую эффективность, сравнимую с традиционными методами терапии
5. При использовании минеральных спреев АкваРоса наблюдается значимое ускорение наступления ремиссии
6. Минеральные ополаскиватели и спреи АкваРоса способствуют более ранней ликвидации заложенности носа и отечности по сравнению со стандартными солевыми растворами
7. При приеме препарата не выявлены побочные эффекты и осложнения.