

***Двойной путь воспаления:
роль лейкотриенов в
формировании симптомов
аллергического ринита***



Манжос Марина Валентиновна

д.м.н., кафедра “Внутренние болезни”

Медицинский университет “Реавиз” , г. Самара

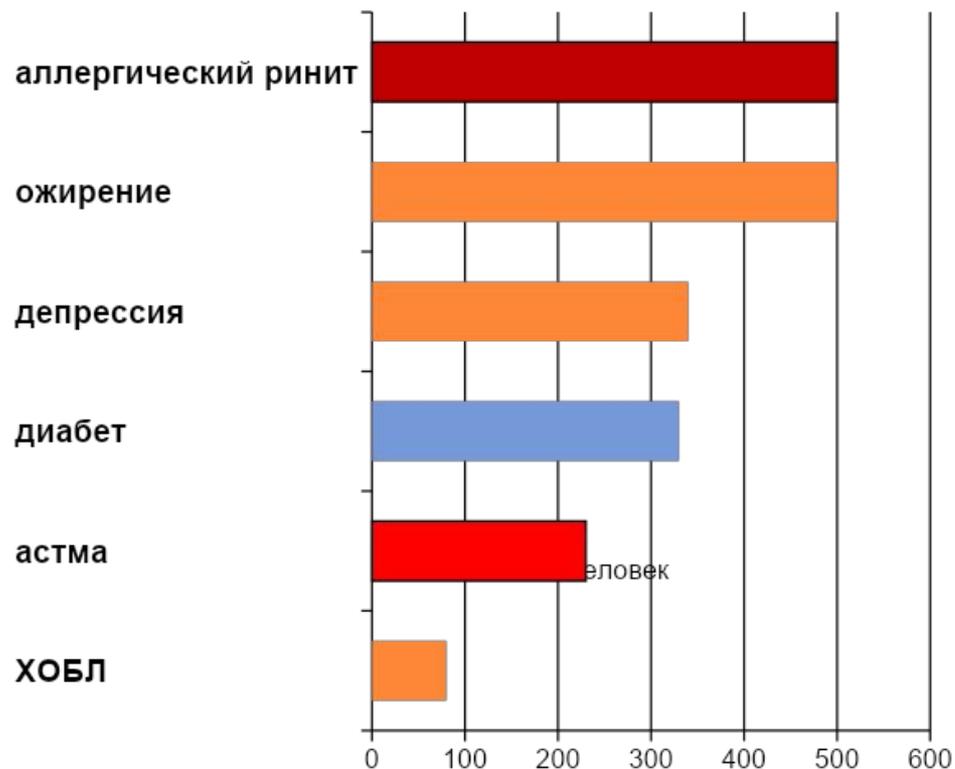
Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: _____ (перечислить). Данная презентация поддерживается компанией MSD.

Глобальное бремя респираторной аллергии

- Около 500 миллионов человек в мире страдают от АР и 230 миллионов от астмы
- Меняется качество жизни больных
- Значительные экономические затраты (140-2,5 тыс.\$/год на одного больного БА в США, Франции, Германии)

Распространенность хронических заболеваний в мире

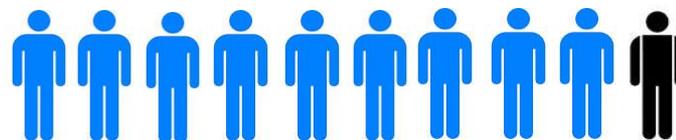


Генетика играет ведущую роль в развитии аллергических заболеваний

Развитие atopических заболеваний, если

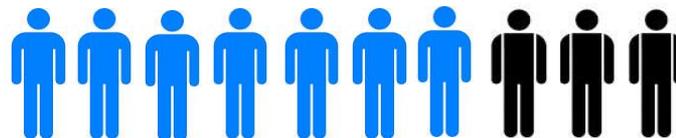
13%

оба родителя здоровы



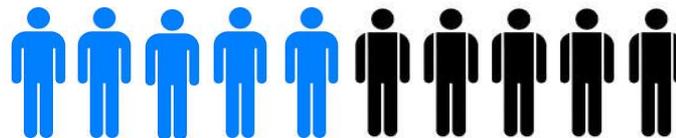
29%

атопия у 1-го из родителей, брата или сестры



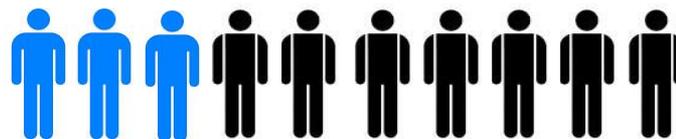
47%

атопия у обоих родителей



72%

одно atopическое заболевание у обоих родителей



Аллергия – системная патология!



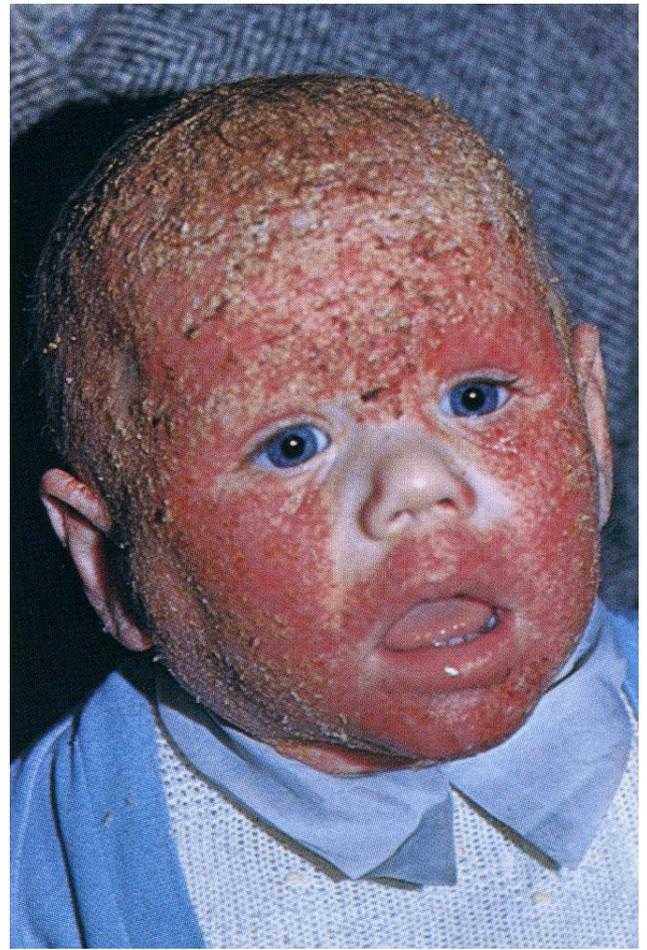
“Атопический марш” -

- это **этапность** развития сенсibilизации и **трансформации** клинических проявлений аллергии в зависимости от возраста:
 - в раннем детском возрасте **пищевая аллергия и атопический дерматит,**
 - позднее – **аллергический ринит и**
 - **бронхиальная астма**
- Тяжелое течение АД и АР – факторы риска последующего развития БА*

“Атопический марш”



АД – как правило, первый сигнал
предрасположенности к атопии





Аллергический ринит – клиническая картина

4 классических симптома: щекотание в носу, приступообразное чихание, водянисто-слизистые выделения из носа (ринорея), заложенность носа.

Осмотр:

- Постоянно приоткрытый рот
- «шмыганье носом»
- темные круги под глазами- «аллергические очки» (стаз в периорбитальных венах в результате постоянно нарушенного носового дыхания)
- «Аллергический салют»
- поперечная складка на спинке носа (частое потирание раздраженного кончика носа)
- Покраснение кожи вокруг крыльев носа



Аллергический ринит

Хроническое заболевание слизистой оболочки полости носа,

в основе которого лежит

IgE-опосредованное аллергическое воспаление,

обусловленное воздействием различных аллергенов и проявляющееся комплексом симптомов в виде

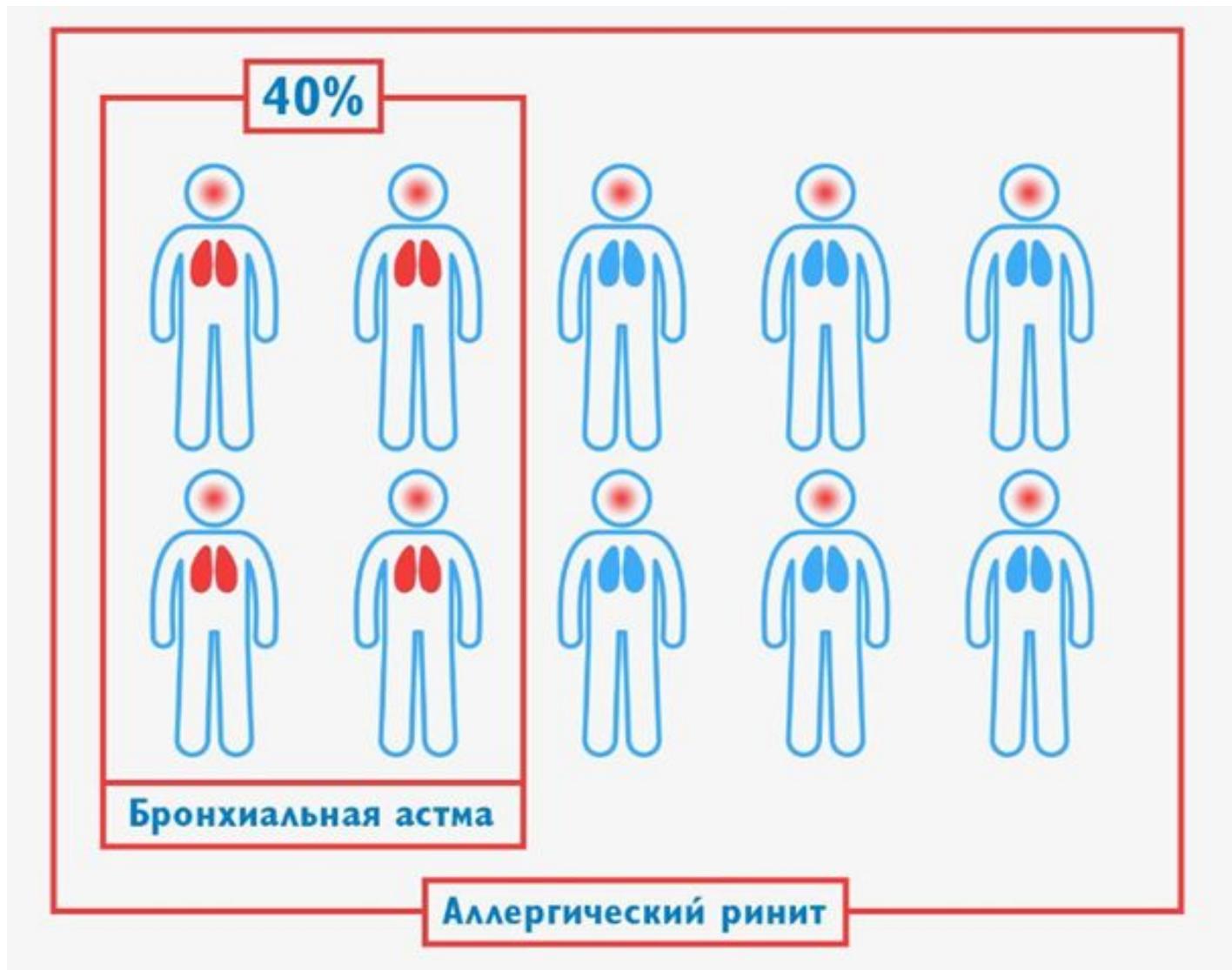
ринореи,

заложенности носа,

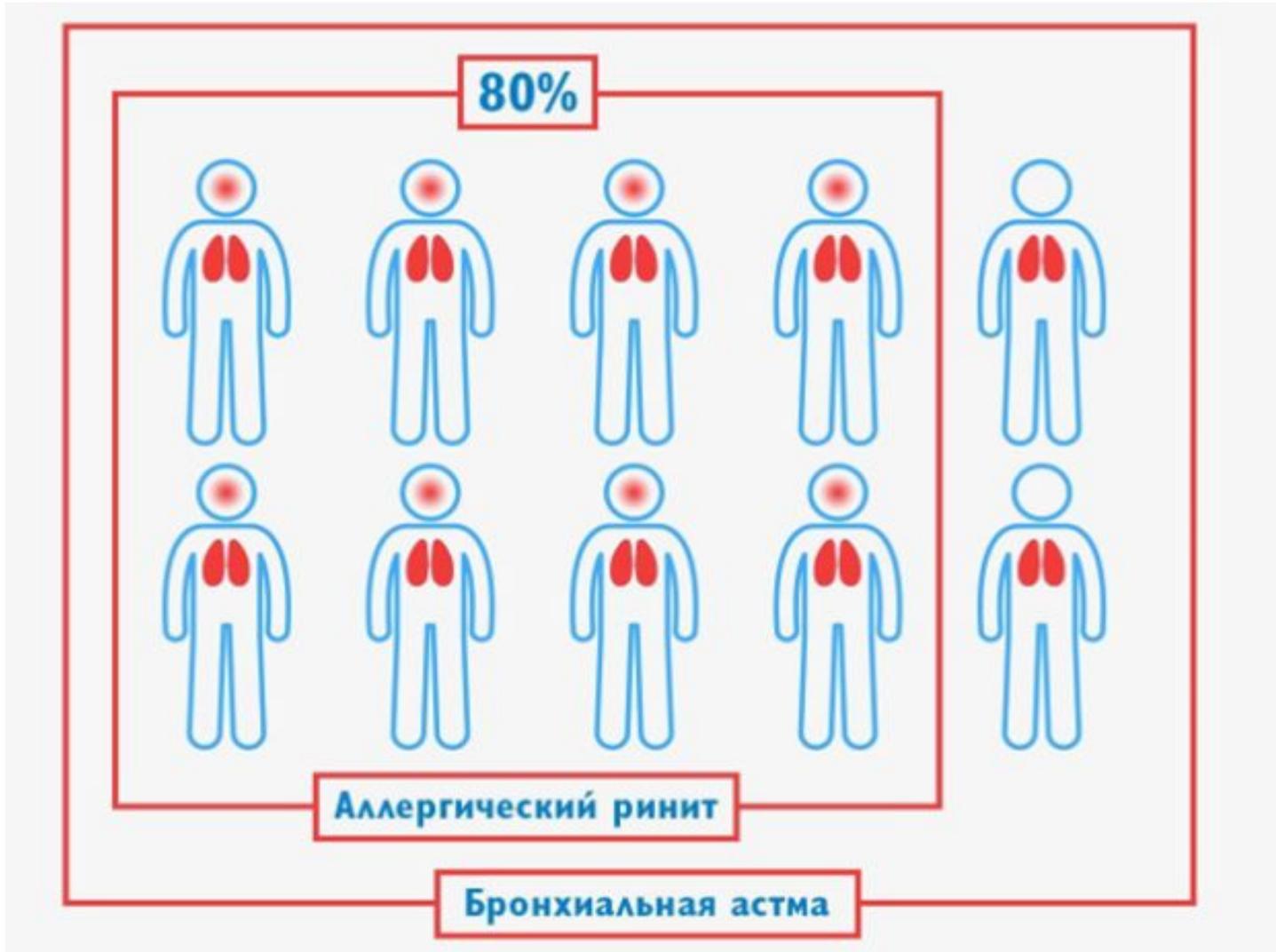
чихания

и зуда в носовой полости.

У 40% пациентов с аллергическим ринитом развивается бронхиальная астма

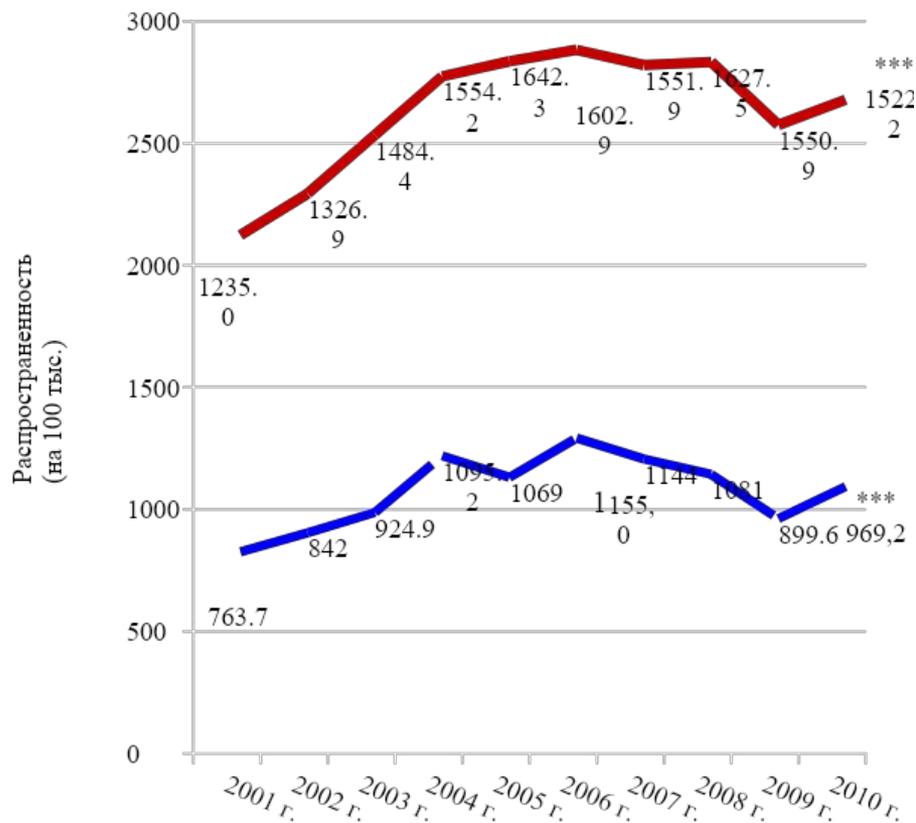


У 80% пациентов с бронхиальной астмой есть сопутствующий аллергический ринит



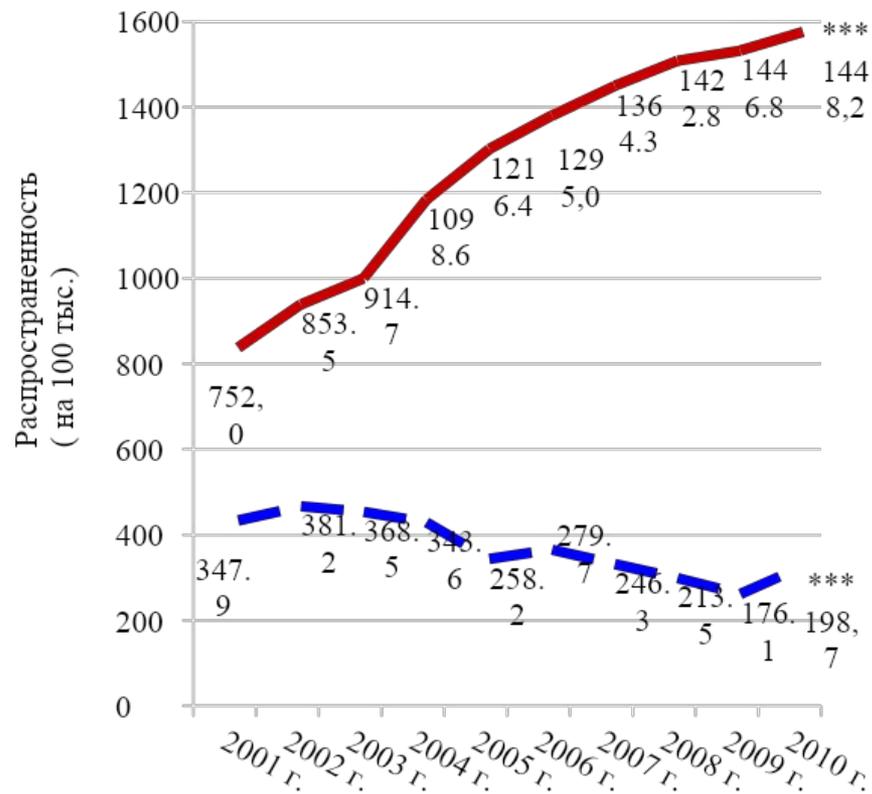
Динамика распространенности АР и БА в г. Самаре (2001-2010 гг.)

дети



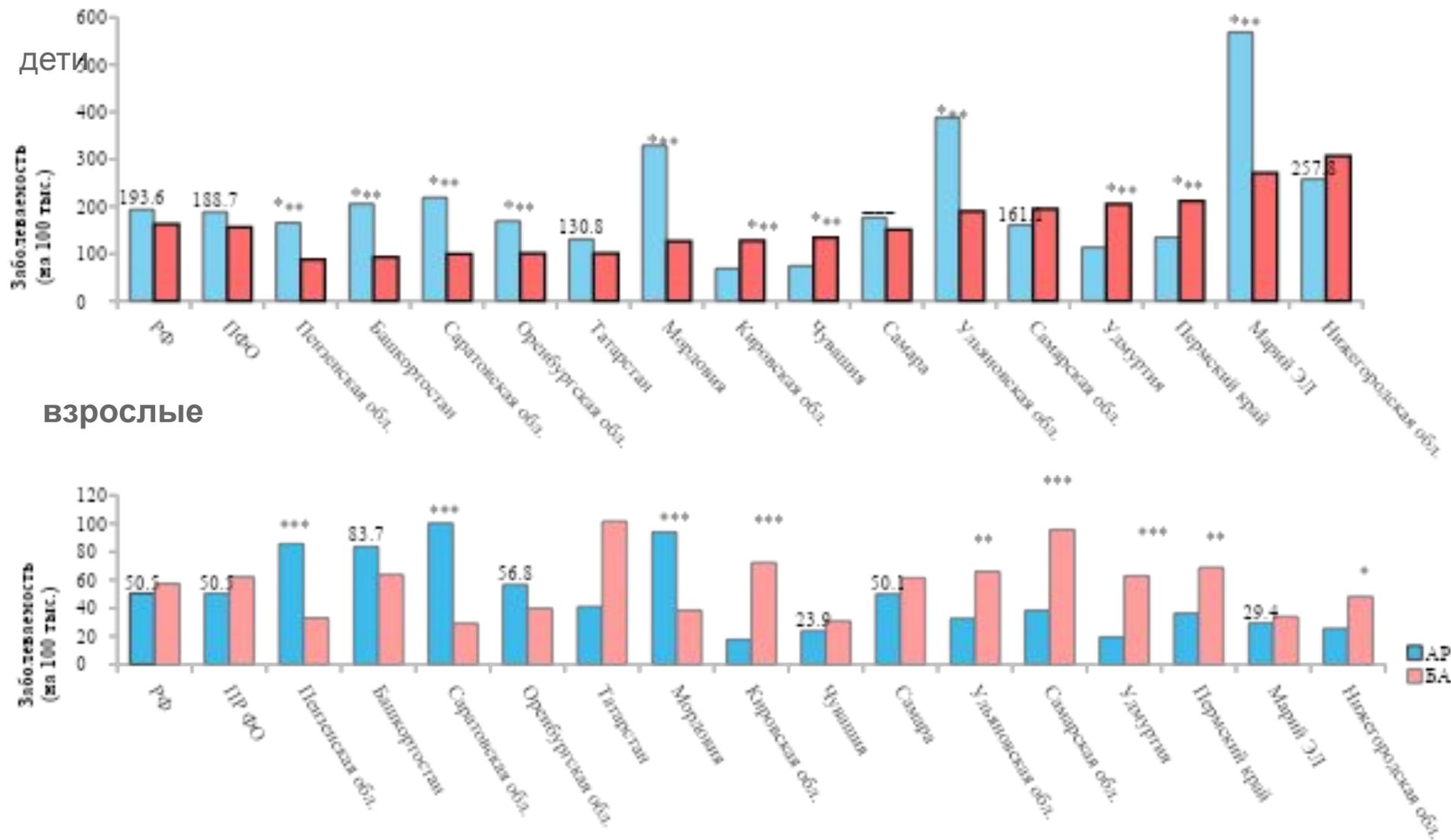
— БА - рост показателей на 23%
 - - - АР -рост показателей на 27%

взрослые



БА --- прирост показателей на 93%
 АР — снижение показателей на 43%

Соотношение заболеваемости АР и БА в ПФО (2009 г.)



Примечание: при сравнении заболеваемости АР и БА в субъектах ПФО
 *- p<0,05, ** - p<0,01 *** - p<0,001

Этиологические триггеры АР и БА



ЭКЗОАЛЛЕРГЕНЫ:

- **Пыльцевые** (пыльца деревьев, злаковых и сорных трав)
- **Бытовые** (аллергены клещей домашней пыли семейства Pyroglyphidae: *Dermatophagoides pteronissinus*, *farinae* и *microceras*, *Euroglyphus*)
- **Эпидермальные** (аллергены животных: кошек, собак, грызунов, лошади)
- **Грибковые** (споры непатогенных плесневых и дрожжевых грибов: *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus* и др.)
- **Насекомых**: таракана
- **Латексные аллергены**
- **Пищевые аллергены** (соя, арахис, лесные орехи, рыба, ракообразные, куриные яйца)



Риск развития обострений АР и БА в апреле-сентябре в г. Самаре (2017 г.)

дни	апрель						май						июнь					июль					август					сентябрь									
	ольха	тополь	береза	ива	лещина	вяз	клеп	тополь	береза	ива	вяз	дуб	клеп	ясень	осока	злаки	сосновые	злаки	сосновые	щавель	крапива	конопля	злаки	крапива	маревые	конопля	амброзия	злаки	крапива	маревые	конопля	амброзия	полынь	злаки	маревые	амброзия	полынь
1								red	orange	orange	orange		orange				red	orange		green			orange	red		green									orange	red	green
2								orange	orange	orange	red		orange				green	red					orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
3								orange	orange	orange	orange						orange	orange					orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
4								orange	orange	orange	orange	green					orange	orange					orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
5								orange	orange	orange	orange	green					orange	orange					orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
6								orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		green			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
7								orange	orange	orange	orange	green					orange	orange					orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
8								orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		red			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
9	green			green				orange	orange	orange	orange	green					orange	orange					orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
10	green			green				orange	orange	orange	orange	green					orange	orange					orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
11	yellow	green		yellow	green			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		green			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
12	yellow	green		yellow	green			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		green			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
13	yellow	green		yellow	green			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		green			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
14	yellow	green		yellow	green			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		green			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
15	yellow	green		yellow	green			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		green			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
16	yellow	green		yellow	green			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		green			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
17	yellow	green		yellow	green			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		green			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
18	yellow	green		yellow	green			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		green			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
19	yellow	green		yellow	green			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		green			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
20	yellow	green		yellow	green			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		green			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
21	orange	orange		orange	orange			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		red			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
22	orange	orange		orange	orange			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		red			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
23	orange	orange		orange	orange			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		red			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
24	orange	orange		orange	orange			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		red			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
25	orange	orange		orange	orange			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		red			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
26	orange	orange		orange	orange			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		red			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
27	orange	orange		orange	orange			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		red			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
28	orange	orange		orange	orange			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		red			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
29	orange	orange		orange	orange			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		red			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
30	orange	orange		orange	orange			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		red			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	
31	orange	orange		orange	orange			orange	orange	orange	orange	green					orange	orange		red			orange	red		green	red	red					green	green	red	green	

Календарь пыления г. Самара, 2013-2017 гг.

ДЕРЕВЬЯ

	апрель			май			июнь			июль			август			сентябрь		
ольха																		
тополь																		
береза																		
ива																		
орешник																		
вяз																		
дуб																		
клен																		
ясень																		
сосновые																		

Концентрация пыльцевых зерен/м³

низкий риск средний риск высокий риск очень высокий риск
 от 1 до 10 11 - 100 101-1000 >1000

ТРАВЫ

	апрель			май			июнь			июль			август			сентябрь		
злаки																		
осока																		
маревые																		
полынь																		
крапива																		
конопля																		
амброзия																		

Концентрация пыльцевых зерен/м³

низкий риск средний риск высокий риск очень высокий риск
 от 1 до 10 от 11 до 30 31-100 >100

Дифференциальная диагностика аллергического ринита



Классификация АР (ARIA* 2008)



Обратите внимание: ранее АР классифицировался как сезонный и круглогодичный

Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. Allergy. 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160

* Рабочая группа по изучению аллергического ринита и его влияния на астму (ARIA - Allergic rhinitis and its impact on asthma) под эгидой ВОЗ.

Стратегия раннего вмешательства

Мультидисциплинарный подход к диспансеризации

Врач общей практики, педиатр	Специалисты аллерголог/лор-врач, пульмонолог
Раннее выявление АР и БА	Осмотры при легкой , средней тяжести 1-2 р /год, тяжелой 2-4 р/год
Наблюдение пациентов с риском развития БА	Проведение аллергообследования
Углубленное обследование пациентов с “маскирующими диагнозами” (ЧБД)	Назначение базисной терапии
Контроль за больными БА в соответствии с индивидуальным планом	Мониторинг эффективности базисной терапии
Амбулаторное лечение по показаниям или по рекомендации специалиста	Исследование ФВД
Оценка эффективности начальной терапии	Проведение АСИТ (аллерголог)
Санация очагов хр. инфекции	Рекомендации по оформлению инвалидности
Восстановительное комплексное лечение. Образовательные беседы	Образовательные беседы с учетом возраста

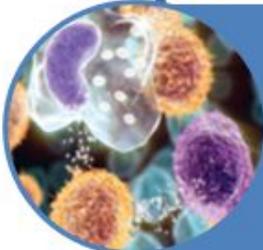
Основные этапы персонифицированной медицины у пациентов с ринитом



Оценка восприятия пациентом тяжести заболевания, качества жизни, а также экологического и социального окружения



Четкий анализ патофизиологии слизистой и структур носа



Строгая оценка медиаторов воспаления (эозинофилы, нейтрофилы, IgE, цитокины и нейрогенные медиаторы) и их проявлений (назальная гиперреактивность, обоняние и заложенность)



Оценка риска развития болезни



Предоставление информации пациенту о стратегии и целях лечения, ожидаемых преимуществах и побочных эффектах, а также учет предпочтений пациента в отношении конкретного терапевтического плана

Основные фенотипы ринита

риниты	фенотипы
Аллергический	Интермиттирующий/персистирующий Легкий/среднетяжелый/тяжелый профессиональный
Инфекционный	Вирусный Бактериальный Невирусный, небактериальный (простейшие, грибы)
Неаллергический неинфекционный	Лекарственно-индуцированный (вазодилататоры, β -блокаторы, контрацептивы, аспирин, НПВ) Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом Профессиональный (низкомолекулярные химические соединения/ирританты) Атрофический /ринит пожилых людей Идиопатический ринит

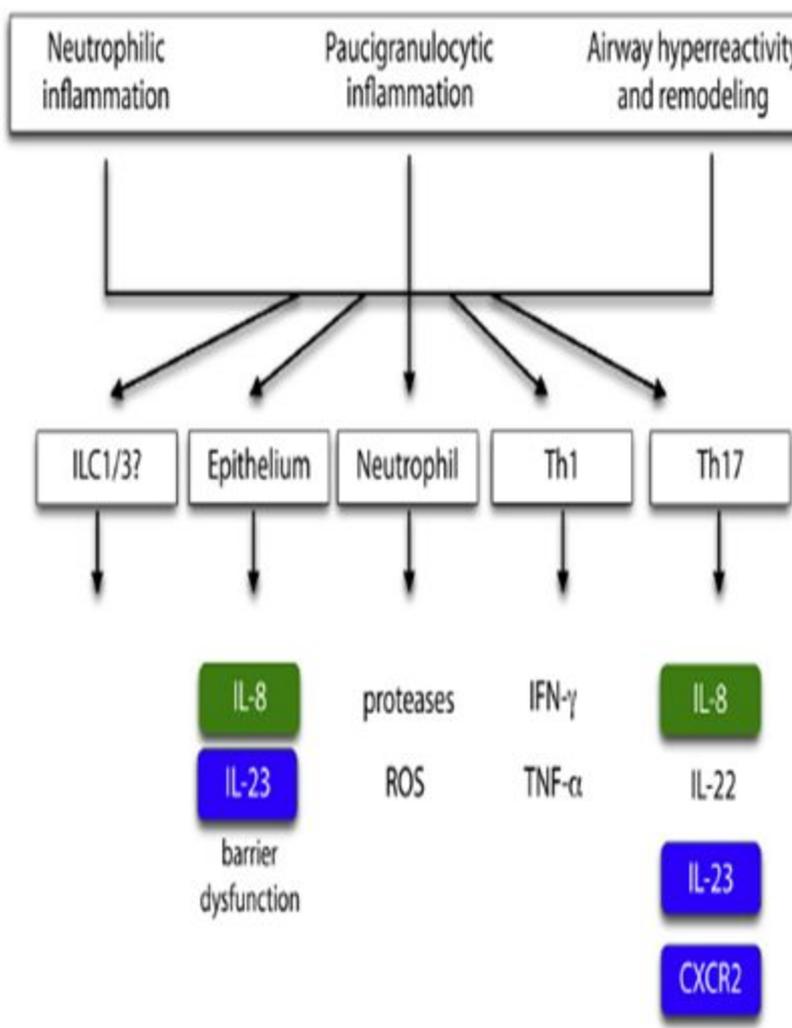
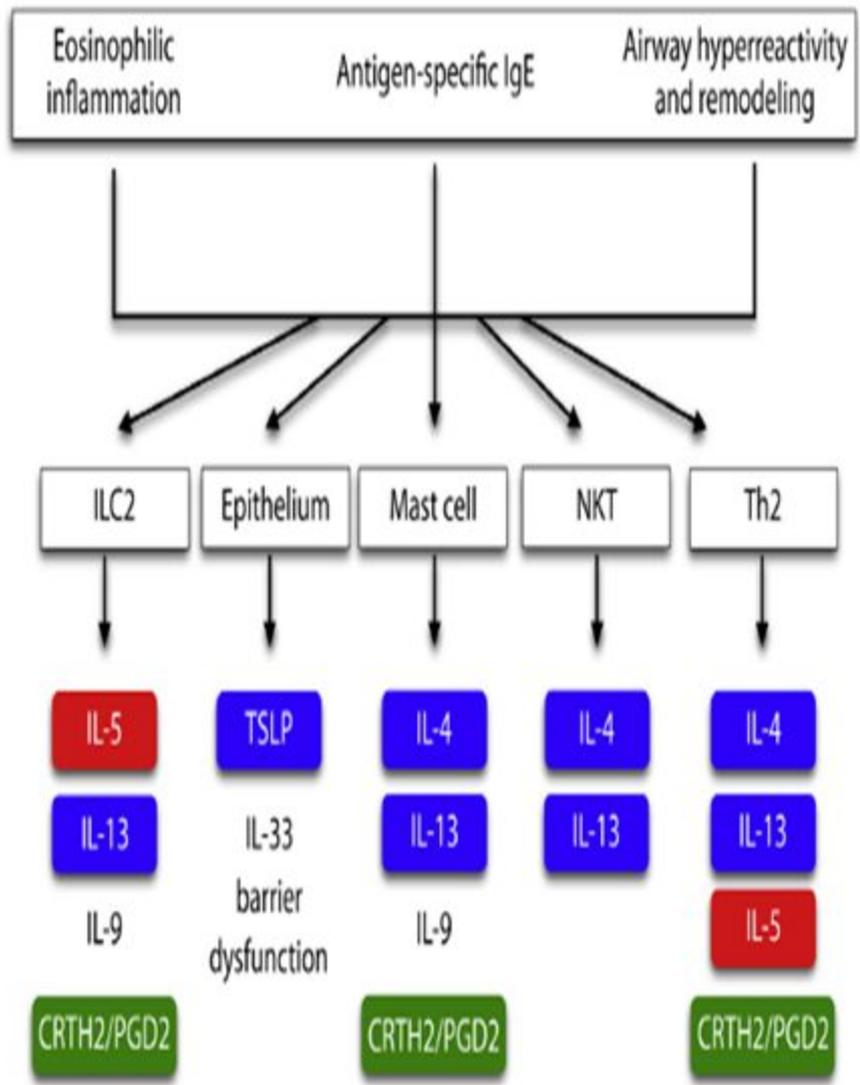
Ринит, БР. АСТМА - Иммунный ответ

аллергическое воспаление

неаллергическое воспаление

P
H
E
N
O
T
Y
P
E

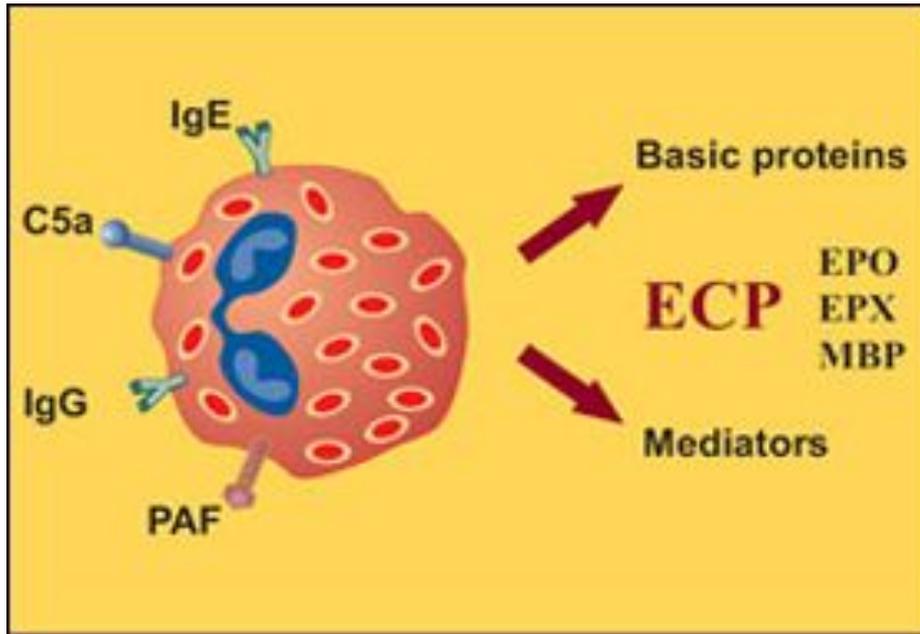
E
N
D
O
T
Y
P
E



Approved Under investigation Potential

Under investigation treatment targets Potential treatment

Эозинофилы



Реализуют свой патогенный потенциал за счет 4-х основных цитоплазматических компонентов:

- Эозинофильный катионный белок (ЕСР).
- Основной эозинофильный белок (МВР).
- Эозинофильная пероксидаза (ЕРО).
- Нейротоксин эозинофильного происхождения.

В патогенезе поздней фазы аллергического ринита эозинофилам отводят ведущую роль

СТАДИИ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

I – ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ

- а) сенсibilизация,**
- б) образование иммунных комплексов АГ-АТ, при повторном контакте с аллергеном**

II – ПАТОХИМИЧЕСКАЯ

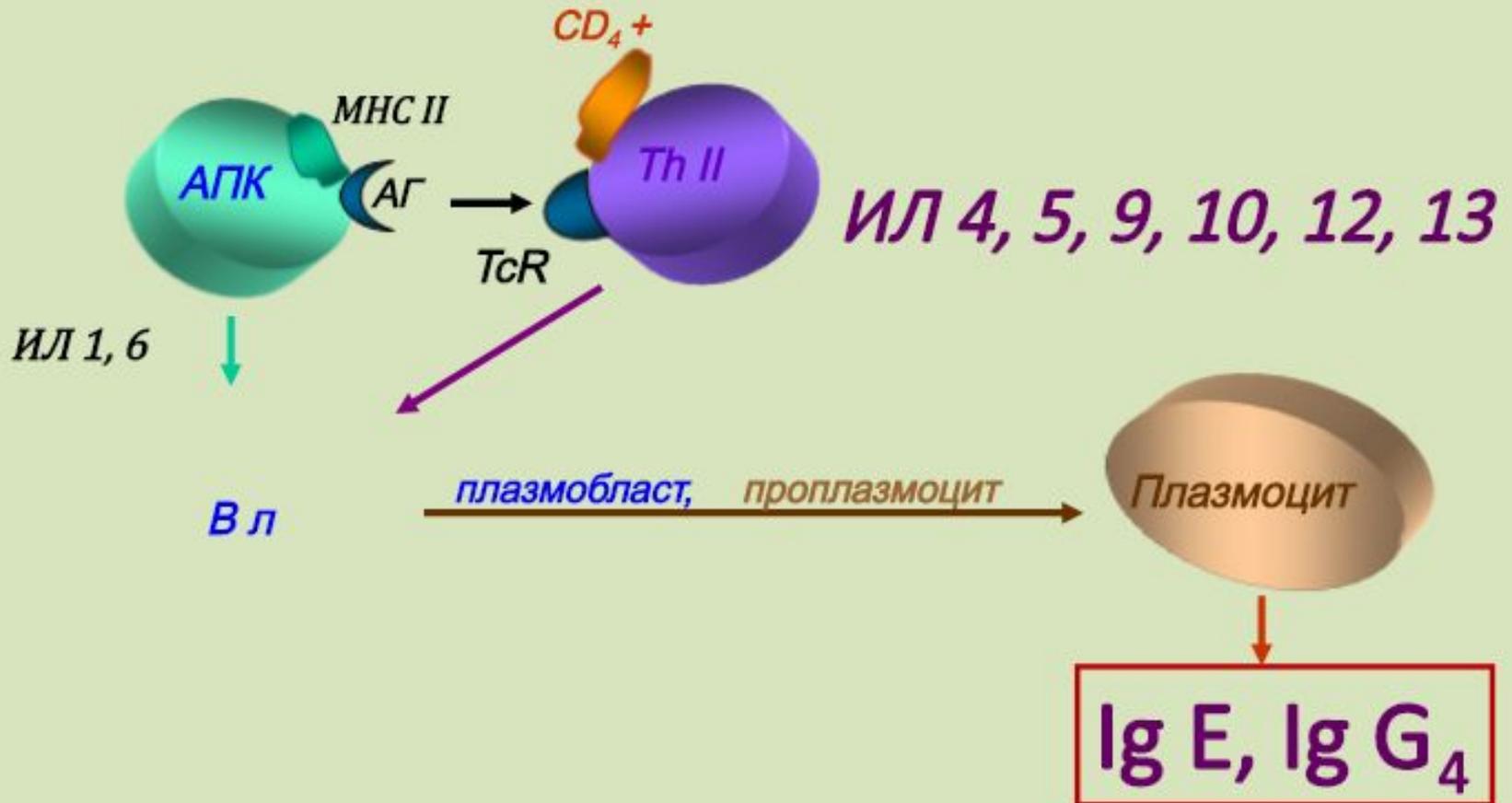
дегрануляция, выброс медиаторов аллергии в клетках-мишенях

III ФАЗА – ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ

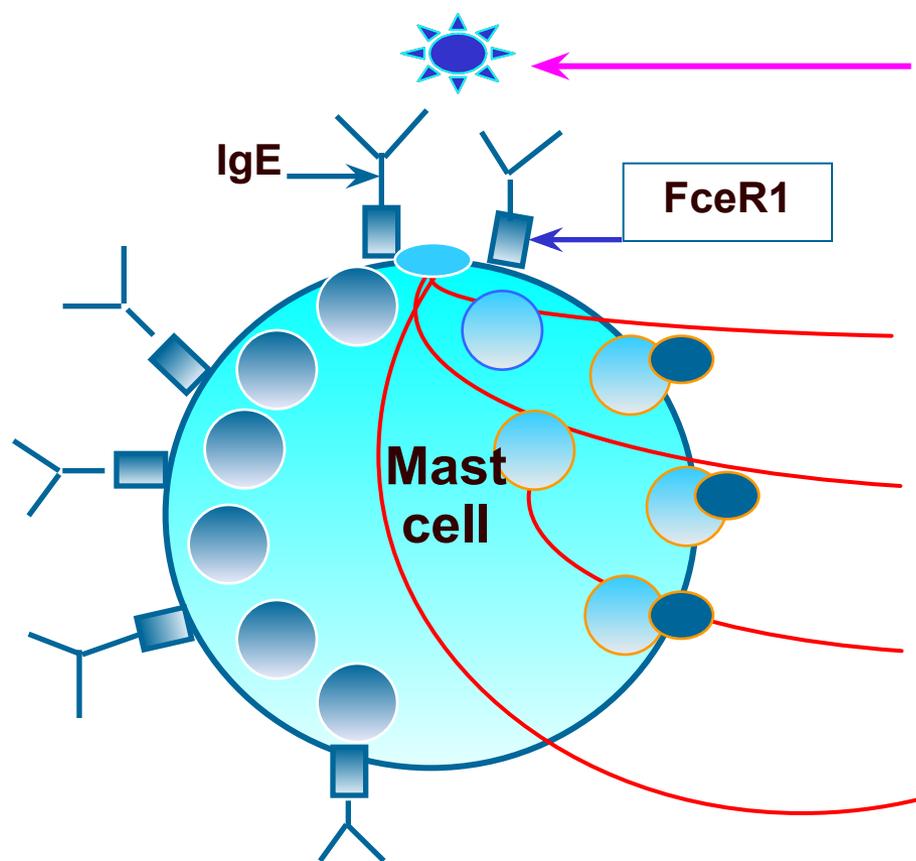
действие медиаторов воспаления на организм

Иммунологическая стадия

а) сенсibilизация



Патохимическая стадия



Аллерген

Гистамин триптаза

Цитокины (IL-4, IL-5, TNF-α)

Факторы роста

Липидные медиаторы
(LTC4 / D4 / E4, PGD2)

Клинические проявления, как результат действия гистамина

◆ КОЖА:

покраснение кожи, появление волдырей

◆ БРОНХИ: симптомы астмы

спазм бронхов, гиперсекреция слизи

◆ СЛИЗИСТАЯ НОСА:

выделения, гиперсекреция слизи, отек

◆ при генерализованной анафилаксии:

отечность тканей, покраснение кожи и артериальная гипотензия

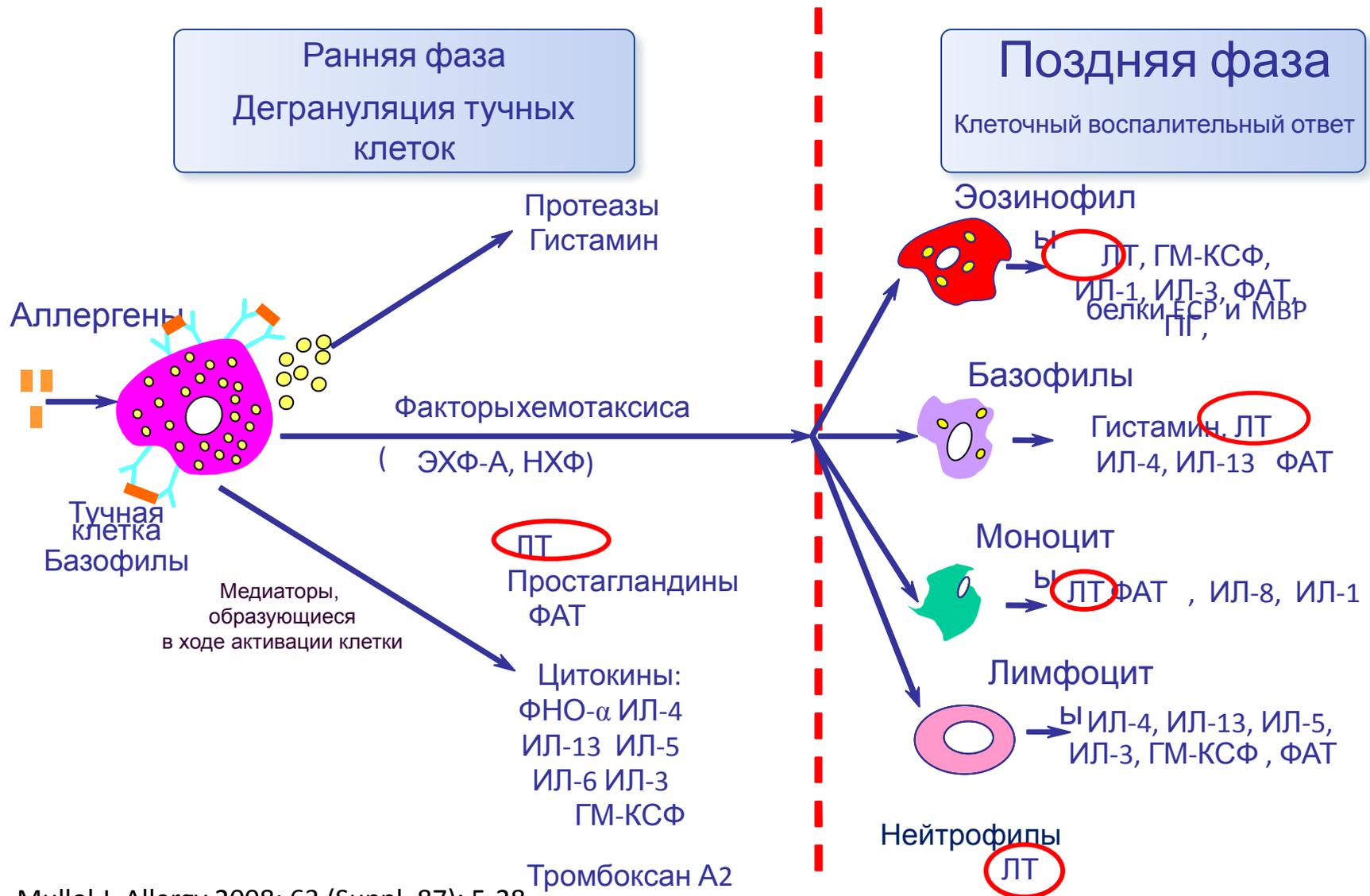
АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ



Кратковременный, ограниченный контакт с аллергеном – чаще вызывает изолированный ответ ранней фазы.

Продолжительный, интенсивный контакт – ранняя, затем поздняя фаза

Аллергический воспалительный каскад (медиаторы воспаления)



Mullol J. Allergy 2008; 63 (Suppl. 87): 5-28.

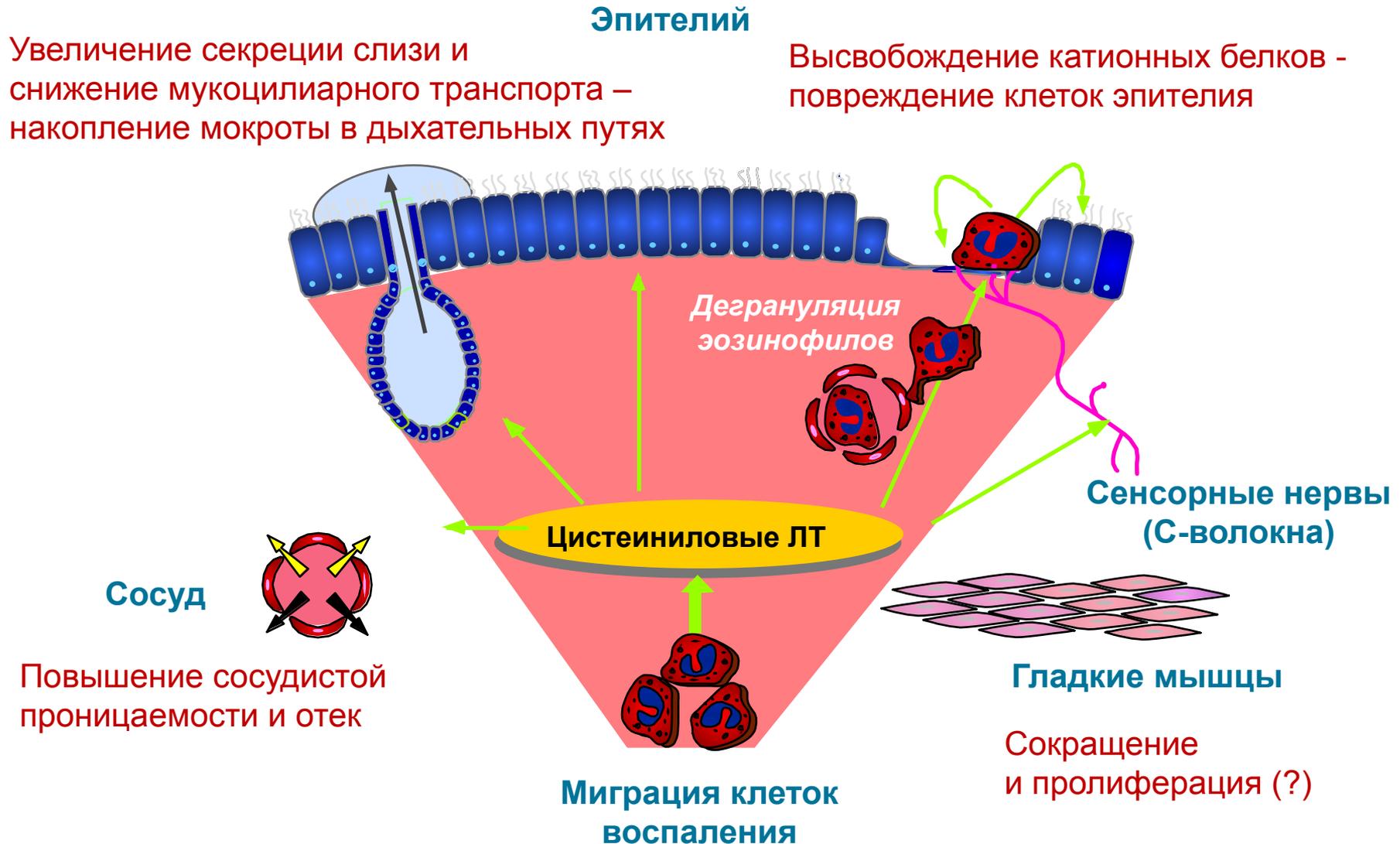
Гущин И.С., 1998.

Синтез лейкотриенов в каскаде арахидоновой кислоты



Кортикостероиды **не оказывают влияния**
на высвобождение цистеиниловых лейкотриенов у пациентов с БА

Цистеиниловые лейкотриены в развитии астмы и аллергического ринита



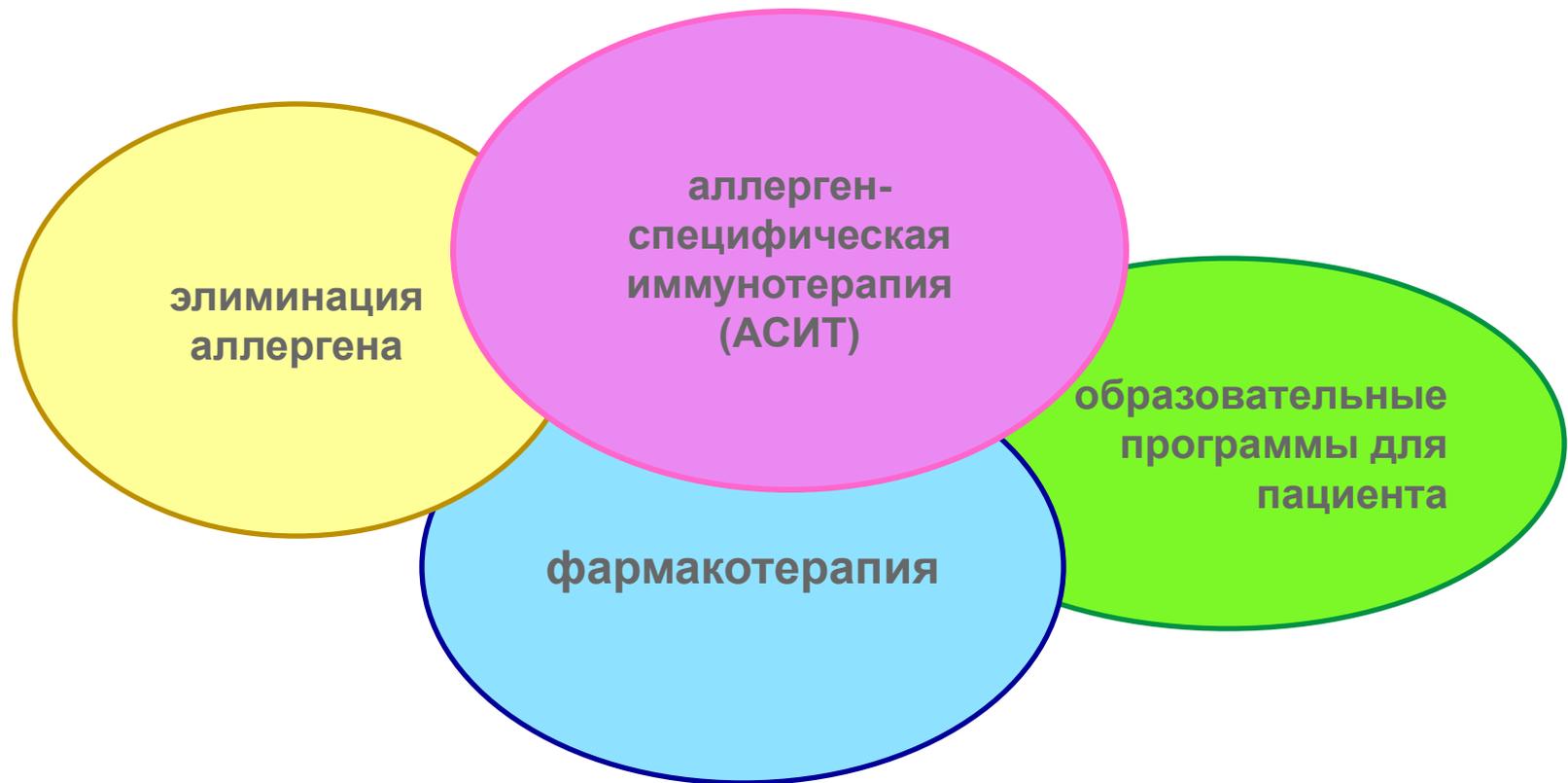
Цистеиниловые лейкотриены - основной компонент медленно реагирующей субстанции анафилаксии (МРС-А)

- **бронхоспазм** - сокращение гладкой мускулатуры (в 100-1000 раз активнее гистамина),
- **заложенность носа, отек слизистой** - увеличение проницаемости сосудов,
 - **ринорея** – стимуляция секреции слизи,
 - **ухудшение транспорта слизи,**
- **чихание, кожный зуд** - стимуляция чувствительных нервных окончаний,
 - **гиперемия** - расширение сосудов,

Цистеиниловые лейкотриены

Это единственный вид медиаторов,
ингибирование которого приводит к
улучшению функции легких и
уменьшению выраженности
симптомов БА

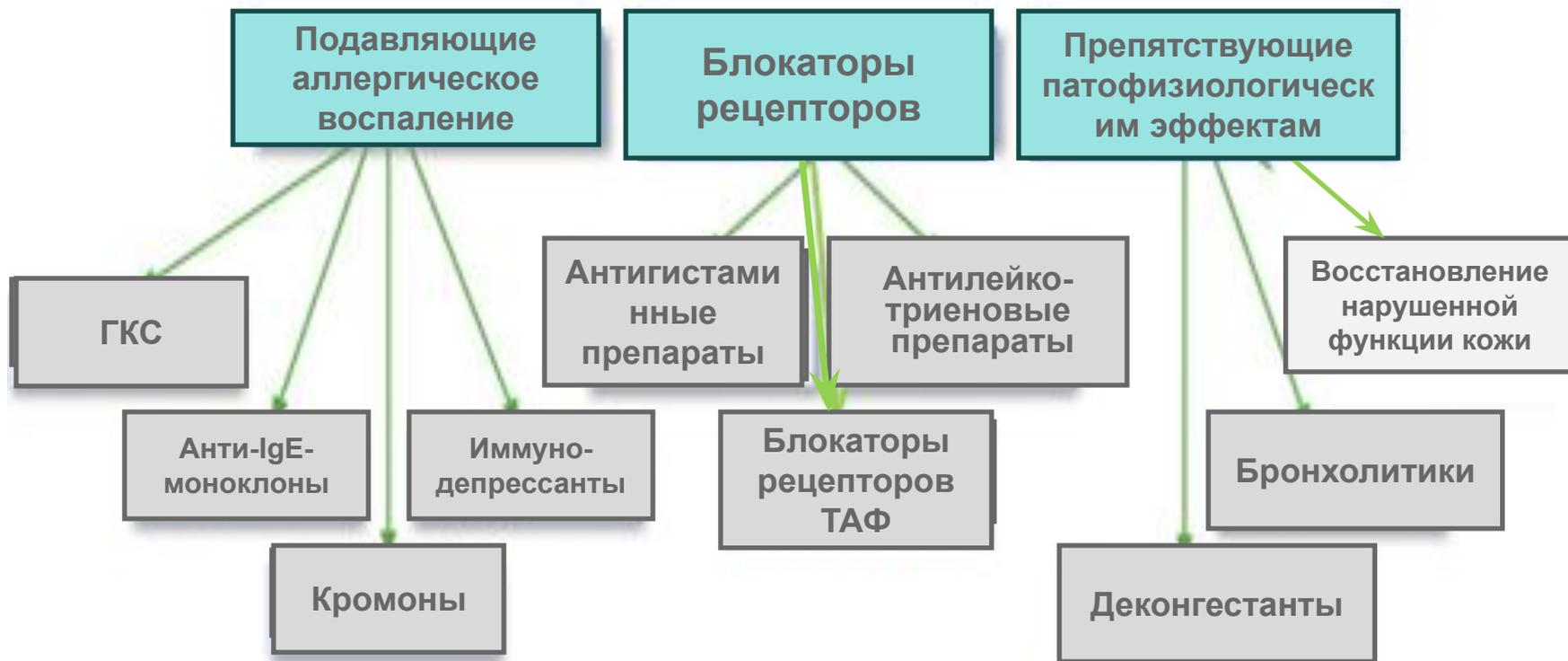
Методы терапии аллергических заболеваний



Лекарственная терапия аллергического ринита



Основные средства фармакотерапии аллергических заболеваний



Алгоритм лечения аллергического ринита согласно рекомендациям ARIA

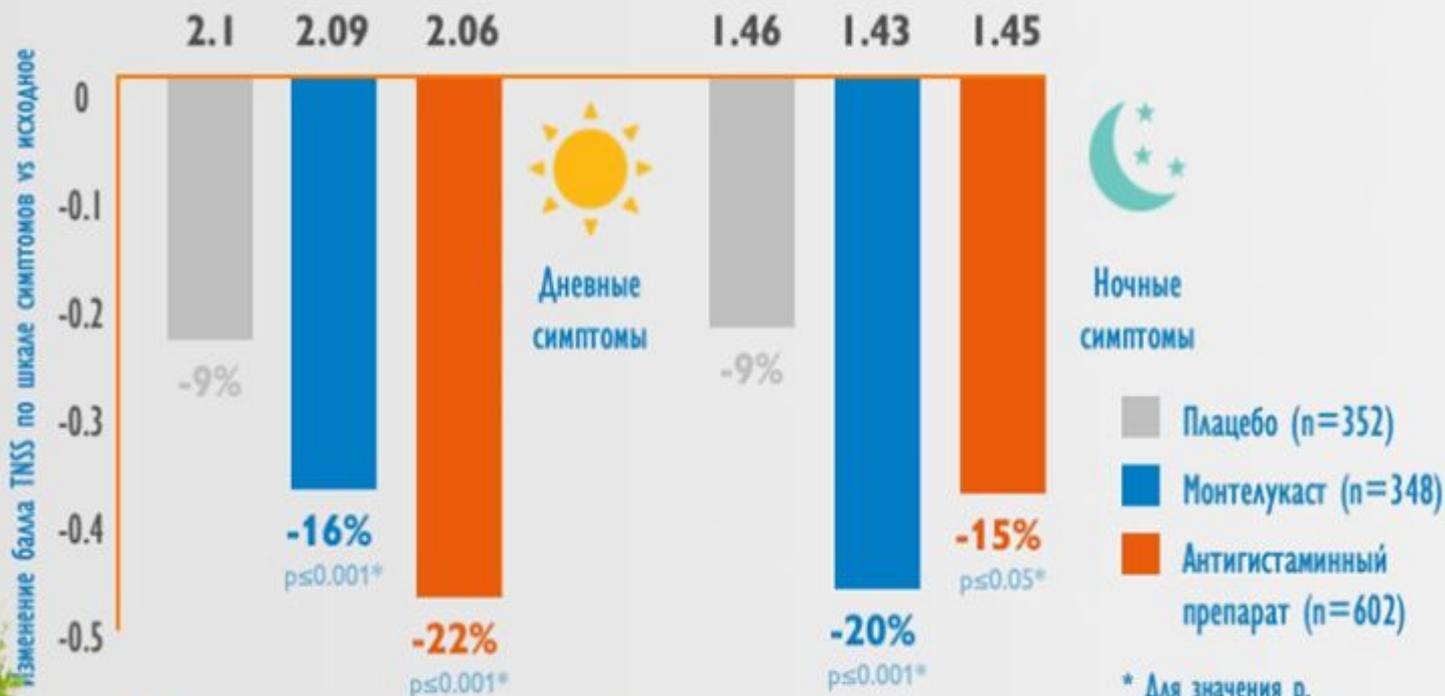


Ступенчатая схема терапии аллергического ринита

Интермиттирующий		Персистирующий	
легкий	умеренный/ тяжелый	легкий	умеренный/ тяжелый
I ступень	II ступень	III ступень	
<p><u>не в порядке предпочтения</u> оральные или интраназальные H₁-блокаторы – и/или деконгестанты – или антагонисты лейкотриеновых рецепторов</p>	<p><u>не в порядке предпочтения</u> оральные или интраназальные H₁-блокаторы – и/или деконгестанты – или интраназальные кортикостероиды – или антагонисты лейкотриеновых рецепторов (или интраназальные кромоны) <i>При персистирующем рините через 2-4 недели</i> При улучшении – продолжить лечение 1 мес. При отсутствии эффекта – ступень вверх.</p>	<p><u>предпочтительны</u> – интраназальные кортикостероиды – оральные H₁-блокаторы или антагонисты лейкотриеновых рецепторов <i>через 2–4 недели</i> При улучшении - ступень вниз и продолжить лечение в течение >1 мес. При отсутствии эффекта: – Добавить или увеличить дозу интраназального кортикостероида; – при ринорее – добавить ипратропиума бромид; – при заложенности – добавить деконгестант или системный КС (короткий курс).</p>	

СИНГУЛЯР® ЭФФЕКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ НАЗАЛЬНЫХ И ГЛАЗНЫХ СИМПТОМОВ СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА⁹

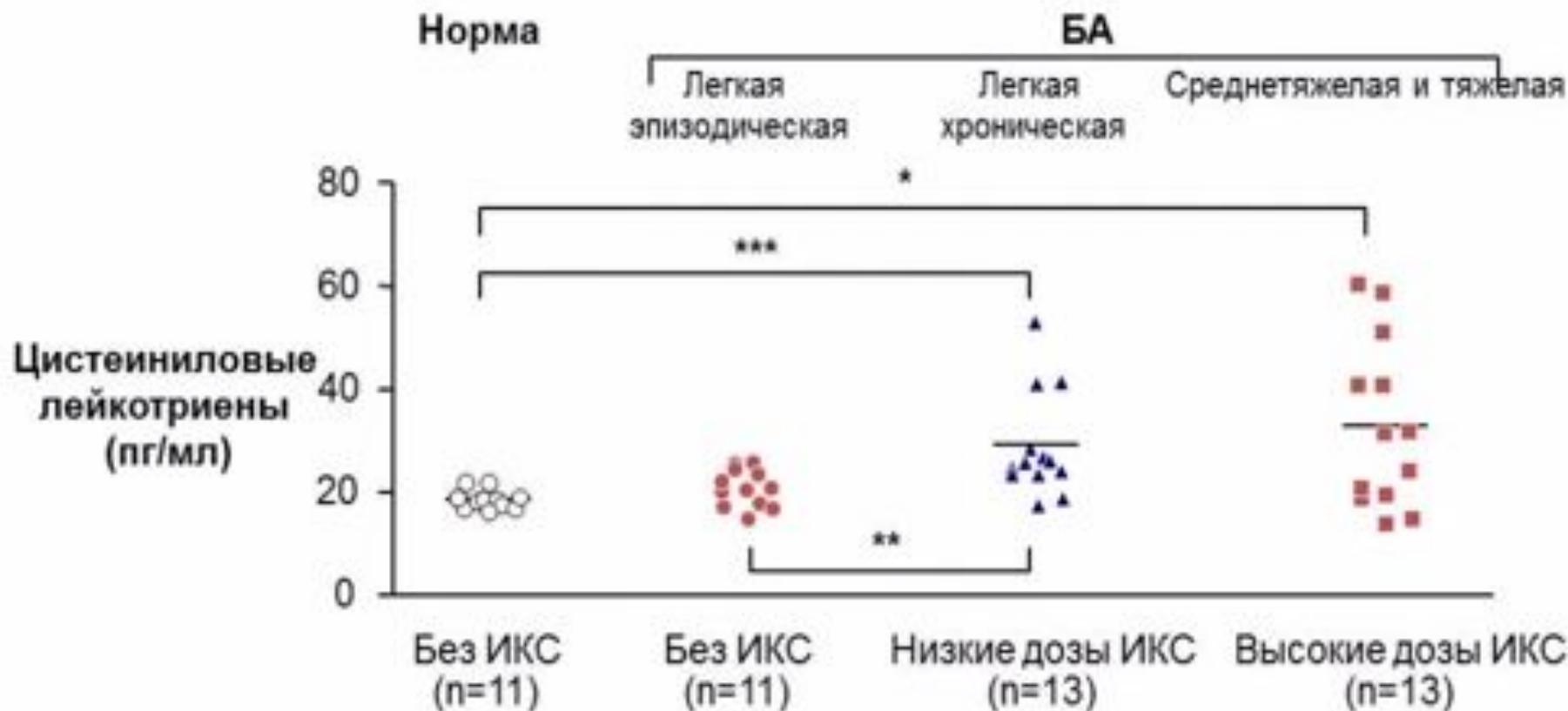
ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР®
(монтелукаст натрия, MSD)



Сингуляр® уменьшает проявление аллергического риноконъюнктивита ($p \leq 0,001$), особенно зуда и слезотечения¹⁰

* Для значения p, вычисленного методом наименьших квадратов vs плацебо

Кортикостероиды не снижают уровни цистеиниловых лейкотриенов в выдыхаемом воздухе у детей с БА



Пациенты с легкой интермиттирующей БА использовали бета-2-агонисты короткого действия по потребности, пациенты с легкой персистирующей БА использовали будесонид 0.2–0.4 мг/сутки или флутиказона пропionato 0.1–0.2 мг/сутки, пациенты со среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА получали будесонид >0.4 мг или флутиказона пропionato >0.2 мг

* $p < 0.05$ по сравнению со здоровыми лицами, ** $p = 0.01$ по сравнению со здоровыми лицами, *** $p < 0.01$ по сравнению со здоровыми лицами

**Длительное лечение астмы ИГКС,
не обеспечивая явного угнетения синтеза
лейкотриенов,
может приводить к дальнейшему
высвобождению медиаторов воспаления,
участвующих в привлечении клеток воспаления
поддержании хронического воспаления в
дыхательных путях**

Когда и какую стратегию монотерапии выбрать?

Предпочтительное назначение ИГКС	Предпочтительное назначение монотерапии АЛТП
Бронхиальная астма с высокой интенсивностью эозинофильного воспаления	Дети младшего возраста с легкой БА и АР
Бронхиальная астма с высокой БРГ	Легкая БА с доминирующим бронхоспазмом физического напряжения
Бронхиальная астма с низкими показателями ФВД	Короткий стаж БА
	Повышенный уровень лейкотриена E4 в моче
	Вирусиндуцированные обострения легкой БА у детей

Сингуляр® (монтелукаст) – обоснованный выбор стартовой терапии

- **влияет на аллергическое воспаление верхних и нижних дыхательных путей**
 - **хороший профиль безопасности**
 - **пероральный прием 1 раз в день**
 - **альтернативная первая линия терапии**
- **для больных, которые не хотят применения ИГКС**

Режимы дозирования Сингуляра® у детей в возрасте от 2 лет до 15 лет

2-5 лет
Одна
жевательная
таблетка 4 мг
вечером



6-14 лет
Одна
жевательная
таблетка 5 мг
вечером



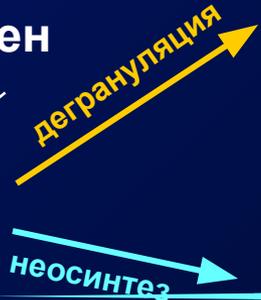
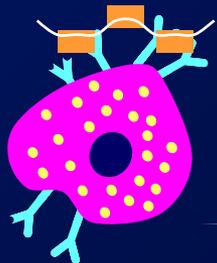
15 лет и старше
Одна таблетка
10 мг вечером



Интраназальные ГКС - противовоспалительное действие

Ранний ответ

Антиген
Тучная
клетка
и базофил



~~Гистамин (H₁)~~
~~Энзимы (триптаза,
химаза и др.)~~

~~PGD₂~~
LTC₄ (LTD₄, LTE₄)
PAF

~~TNF-α, MIP-1α~~
~~IL-3, IL-5~~

~~IL-4, IL-13~~

Повышение проницаемости сосудов, бронхоспазм, зуд,

Повреждение тканей, ремоделирование

Вазодилатация, хемотаксис нейтрофилов

Гиперсекреция, сосудистая проницаемость

Хемотаксис, активация лейкоцитов, сосудистая проницаемость

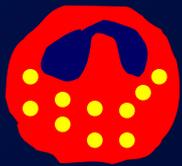
Усиление воспаления

Пролиферация мастоцитов, эозинофилов, их активация

TH2 дифференцировка, синтез IgE

Поздний ответ

Эозинофил



~~Основной белок, ECP~~
~~Энзимы (пероксидазы и др.)~~

LTC₄ (LTD₄, LTE₄)

~~IL-3, IL-5, GM-CSF~~

~~IL-8, IL-10, RANTES, MIP-1α, eotaxin~~

Повреждение клетки

Повреждение и ремоделирование тканей

Гиперсекреция, повышенная проницаемость сосудов

Пролиферация мастоцитов, образование и активация эозинофилов

Воспаление, хемотаксис лейкоцитов

Топические кортикостероиды угнетают воспаление в “шоковых” органах

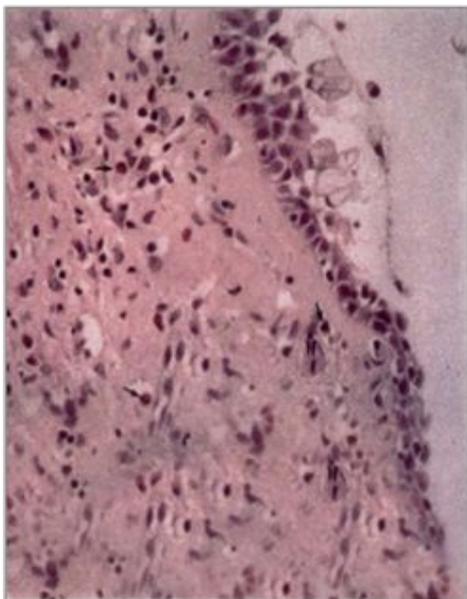
Клетки-мишени	Действие кортикостероидов
Т-лимфоциты	•Торможение пролиферации и секреции цитокинов
Макрофаги	•Торможение продукции и секреции цитокинов
Тучные клетки	•Уменьшение числа клеток
Эозинофилы	•Уменьшение числа клеток, торможение секреции медиаторов
Эндотелий	•Торможение повышенной проницаемости
Эпителиальные клетки	•Торможение продукции цитокинов
Гладкомышечные клетки	•Повышение экспрессии бета-адренергических рецепторов
Слизистые клетки	•Торможение секреции

ИнГКС для лечения АР у детей

МНН	Разрешен для применения
Мометазона фуруат (Назонекс) – первый ИнГКС, разрешенный в РФ к применению у детей с 2-х лет	с 2-х лет
Флутиказона фуруат (Авамис)	с 2-х лет
Флутиказона пропионат (Фликсоназе)	с 4-х лет
Беклометазона дипропионат (Насобек)	с 6 лет
Будесонид (Тафен назаль)	с 6 лет

НАЗОНЕКС не только не вызывает атрофии слизистой оболочки носа, но и восстанавливает ее структуру

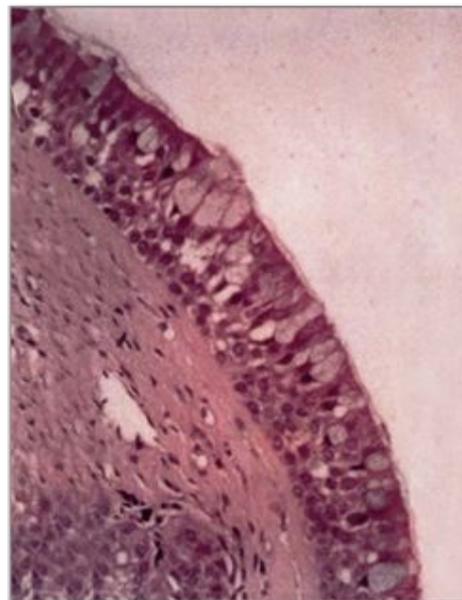
До применения мометазона фууроата в форме назального спрея



Разрывы эпителия

Эозинофильная инфильтрация

После применения мометазона в дозе 200 мкг/день в течение 12 месяцев



•Нормальный эпителий

•Отсутствие эозинофильной инфильтрации

Комбинация кортикостероида и монтелукаста влияет на оба механизма воспалительного процесса



ВЗАИМОДОПОЛНЯЮЩИЙ ЭФФЕКТ

Diamant *Clin Exp All* 1999;29:1449-1453;
Barnes *Am J resp Crit Care Med* 1996;154:S21-S27;
Holgate *J Allergy Clin Immun* 1996;98:1-13;
Claesson *J Intern Med* 1999;245:205-227;
Price *Thorax* 2003;58:211-216;
Dworski *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149:953-959



Эффективность Сингуляра при вирусиндуцированной астме

Вирусные инфекции – как триггер обострения астмы

- ✓ 80% обострений БА у детей и 50-75% у взрослых провоцируются вирусными инфекциями¹
- ✓ Риновирусная инфекция обуславливает “сентябрьский сезон” обострения астмы у школьников и обострение в декабре-январе у взрослых¹ (риновирусы – тип вирусов, значимо ассоциированный с риском обострения БА¹)
- ✓ Вирус гриппа часто может быть причиной обострения в период зима-начало весны¹
- ✓ Сопутствующая атопия увеличивает риск обострения на фоне вирусной инфекции¹
- ✓ У детей младенческого и младшего возраста с эпизодами бронхиальной обструкции на фоне вирусных инфекций отмечено повышение уровня ЛТ, вплоть до 5-кратного^{2,3}

1. Jackson D.J. et al. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1165-74.

2. Van Schaik et al. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:630-6.

3. Volovitz B. et al. *Pediatr Res* 24: 504-507, 1988

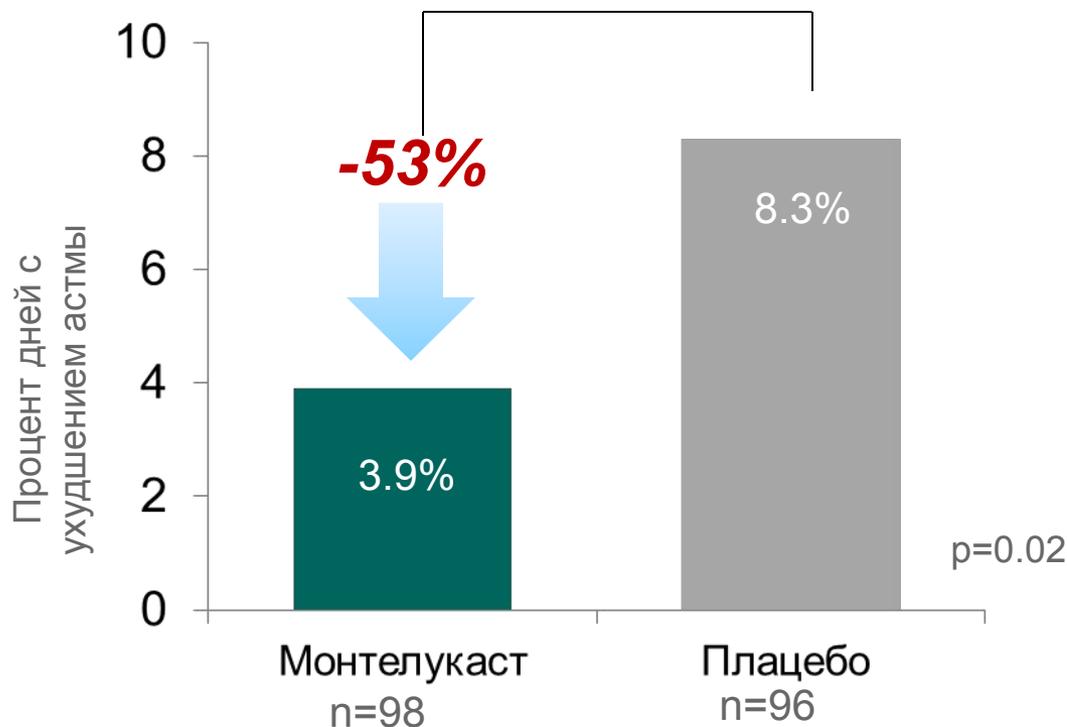
‘Сентябрьский сезон’ астмы

Применение монтелукаста для контроля симптомов БА у детей с персистирующей астмой и вирусиндуцированными обострениями в анамнезе в период начала осени

Дизайн исследования

- ✓ Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование
- ✓ 194 ребенка в возрасте 2-14 лет с диагнозом астма и анамнезом обострений астмы, вызванных респираторными вирусными инфекциями (90% получали ИГКС, каждый третий – в комбинации с ДДБА), стратификация по возрасту и полу
- ✓ Сингуляр 4/5 мг или плацебо (98 пациент - монтелукаст, 96 - плацебо), назначение в период “сентябрьского сезона” 1.09-15.10.2005
- ✓ Первичная конечная точка: количество дней с ухудшением БА (усиление симптомов и потребность в дополнительной терапии или усиление симптомов с необходимостью внеплановой врачебной консультации или применения пероральных ГКС)

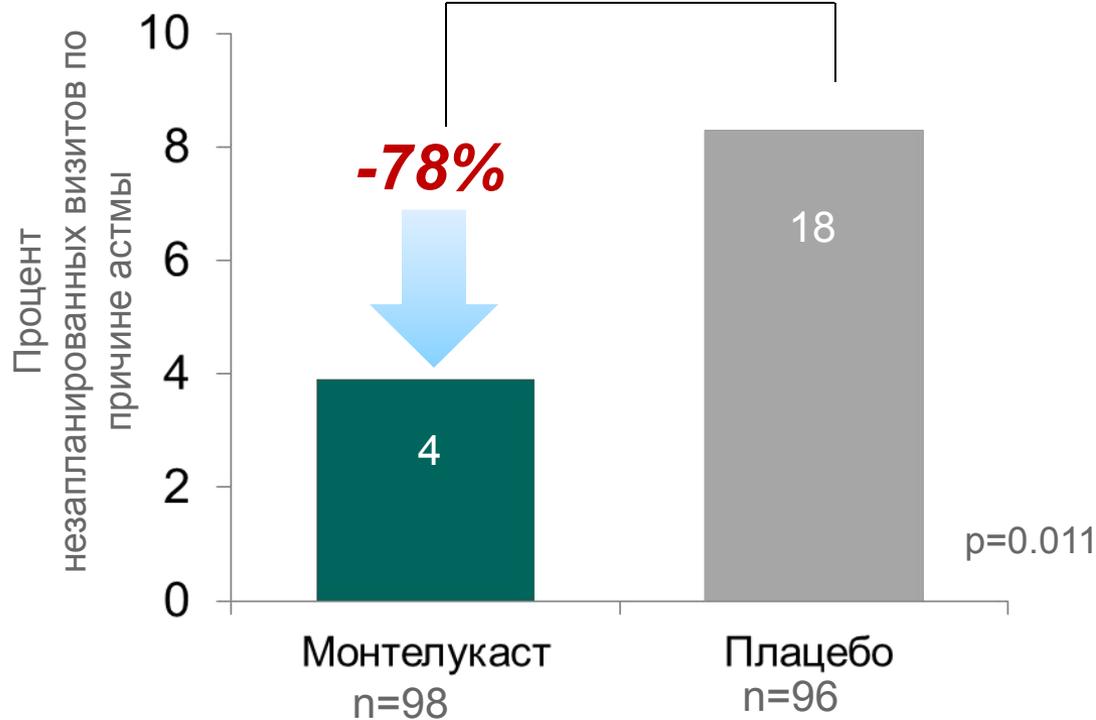
Назначение монтелукаста позволяет уменьшить вдвое число дней с симптомами астмы



Ухудшение рассматривалось как усиление симптомов и потребность в дополнительной терапии или усиление симптомов с необходимостью внеплановой врачебной консультации или применения пероральных ГКС

Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование

Назначение монтелукаста на 78 % уменьшает число незапланированных визитов к врачу



Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование
 Jonston N.W. et al *Pediatrics* 2007;120:e702.

Применение монтелукаста для контроля симптомов БА у детей с интермиттирующей астмой и вирусиндуцированными обострениями в анамнезе в течение всего сезона простуд

PREVIA: Сингуляр эффективно контролировал БА, пусковым фактором которой являлись ОРВИ, снижая частоту обострений и применения ИГКС

Снижение частоты применения ИГКС
в качестве экстренной терапии



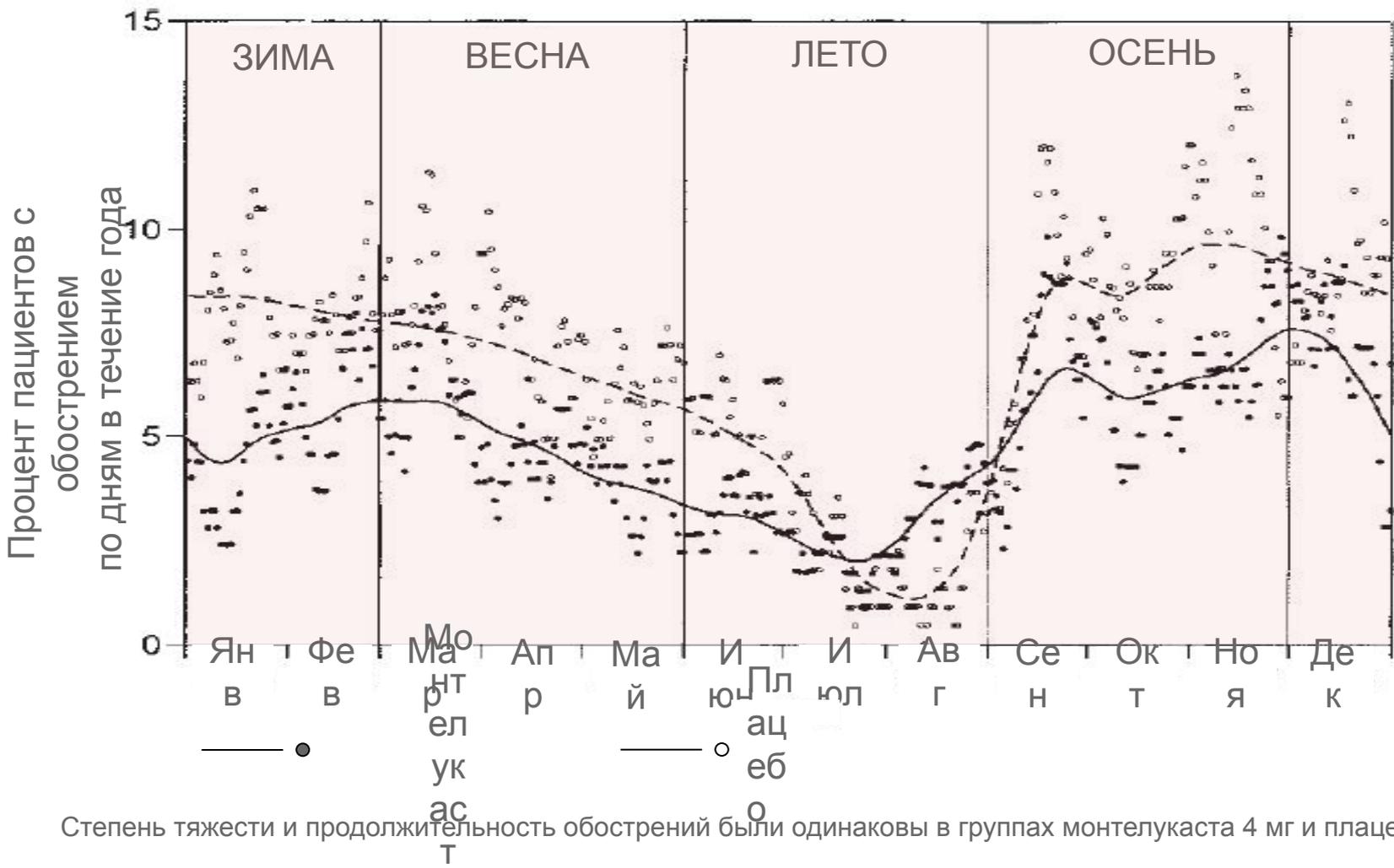
Снижение частоты
обострений астмы



Обострение определялось как 3 последовательных дня с респираторной симптоматикой, потребовавшей неотложной терапии или госпитализации

Международное многоцентровое двойное слепое плацебо контролируемое 12-месячное исследование, 549 детей 2-5 лет с интермиттирующей БА, связанной с инфекциями ВДП, и с минимальной симптоматикой между обострениями. Сингуляр 4/5*мг или плацебо (278 пациент - монтелукаст, 271- плацебо), 48 недель лечения. Первичная конечная точка: количество эпизодов обострений БА.

PREVIA: меньше по сравнению с плацебо число обострений в группе Сингуляра прежде всего в течение сезона простуд



Степень тяжести и продолжительность обострений были одинаковы в группах монтелукаста 4 мг и плацебо

Bisgaard H et al *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315–322.

Сингуляр в предупреждении обострений, индуцированных вирусными инфекциями

- ✓ Терапия Сингуляром в течение 12 месяцев снижала частоту обострений на **32%** ($p \leq 0.001$) и число курсов лечения ИГКС на **40%** ($p = 0.027$) в течение всего сезона простуд у детей 2-5 лет с интермиттирующей астмой и обострениями, провоцируемыми вирусными инфекциями
- ✓ В период 'сентябрьского сезона' терапия Сингуляром **вдвое** увеличивала долю дней без симптомов БА и на **78%** уменьшала необходимость внеплановой врачебной помощи у детей с персистирующей астмой и вирусиндуцированными обострениями в анамнезе
- ✓ Переносимость терапии Сингуляром сопоставима с плацебо, не зарегистрировано ПЭ, которые бы привели к отмене терапии



Лекция проводится при поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс».

Эта информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей и отражает мнение докладчиков, которое не обязательно отражает точку зрения Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, и других подразделений компании.

MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.

В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут варьировать.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

ООО "МСД Фармасьютикалс",
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru

Благодарю за внимание

