



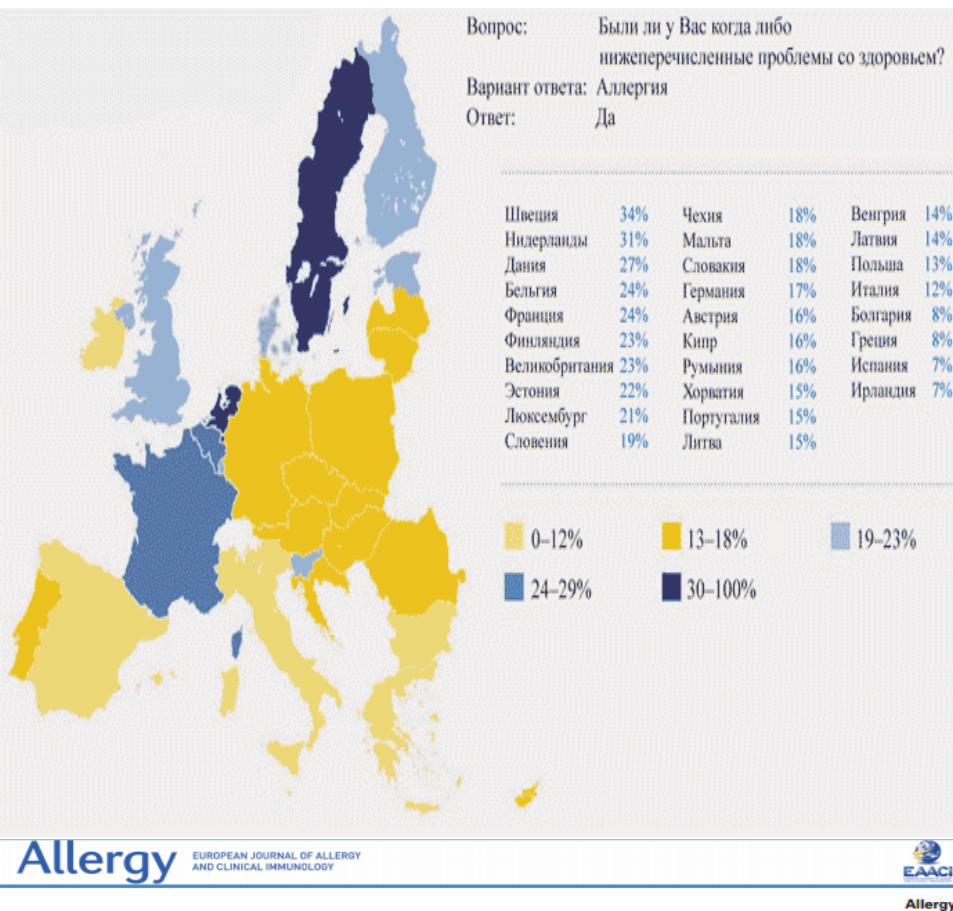
Место антилейкотриенов в лечении аллергических заболеваний у детей с позиций доказательной медицины

Уманец Татьяна Рудольфовна

Ведущий научный сотрудник отдела проблем аллергии и иммунореабилитации детей
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» ,
Доктор медицинских наук, профессор
Главный внештатный детский аллерголог МЗ Украины



Аллергия сегодня – пандемия



POSITION PAPER

Allergology in Europe, the blueprint

J. G. de Monchy¹, P. Demoly², C. A. Akdis³, V. Cardona⁴, N. G. Papadopoulos⁵, P. Schmid-Grendelmeier⁶ & J. Gayraud⁷

¹University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands; ²University Hospital of Montpellier, Montpellier, France; ³Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zürich, Davos, Switzerland; ⁴Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁵National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ⁶Department of Dermatology, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland; ⁷Polyclinique de l'Ormeau, Tarbes, France

To cite this article: de Monchy JG, Demoly P, Akdis CA, Cardona V, Papadopoulos NG, Schmid-Grendelmeier P, Gayraud J. Allergology in Europe, the blueprint. Allergy 2013; 68: 1211-1218.

> 50 % населения в Европе имеют аллергические реакции, **среди них > 30 % дети**
>10 % детей имеют симптомы АЗ:

- 5-10 % БА (среди 15 млн инвалидов в мире - 1 % составляют больные БА, 4 место в структуре общей инвалидности среди детей 10-14 лет);

- 1-3 % АД (у 20-60 % - формируется БА, 30-45 % - АР);

- 20-40 % - АР

17 млн, страдающих пищевой аллергией – **3,5 млн** - пациенты до 25 лет (**2-7 % - дети**)

Пищевая аллергия – одна из главных причин анафилактических реакций у детей 0-14 лет

> 5 % госпитализированных больных – лекарственная аллергия (0,1 % - фатальных)

(за последние 10 лет **-в 7 раз** увеличение числа тяжелых анафилактических реакций у детей)

- увеличение с **0,3 до 8,9 % случаев инсектной аллергии**

- **Анафилактический шок >34 %** всех системных реакций

Бронхиальная астма - серьезная медико-социальная проблема

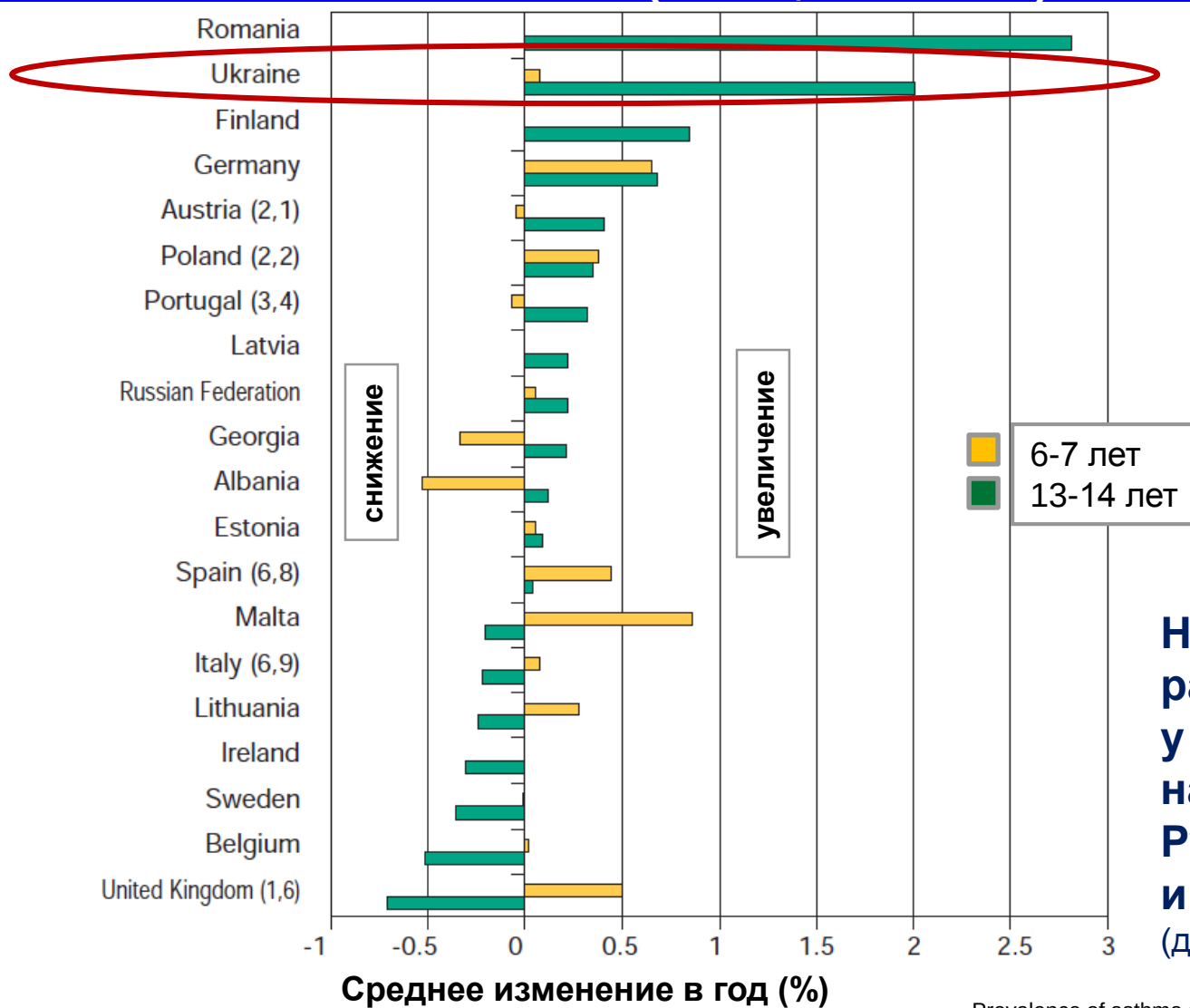
Аллергия является одним из самых распространенных хронических заболеваний



- от 1 до 18 % людей в мире страдают БА
- 5-10 % - дети с БА
- среди 15 млн инвалидов в мире - 1 % составляют больные БА
- 4 место в структуре общей инвалидности среди детей 10-14 лет

Годовое изменение в распространенности астмы у детей в возрасте 6-7 лет и 13-14 лет в Украине

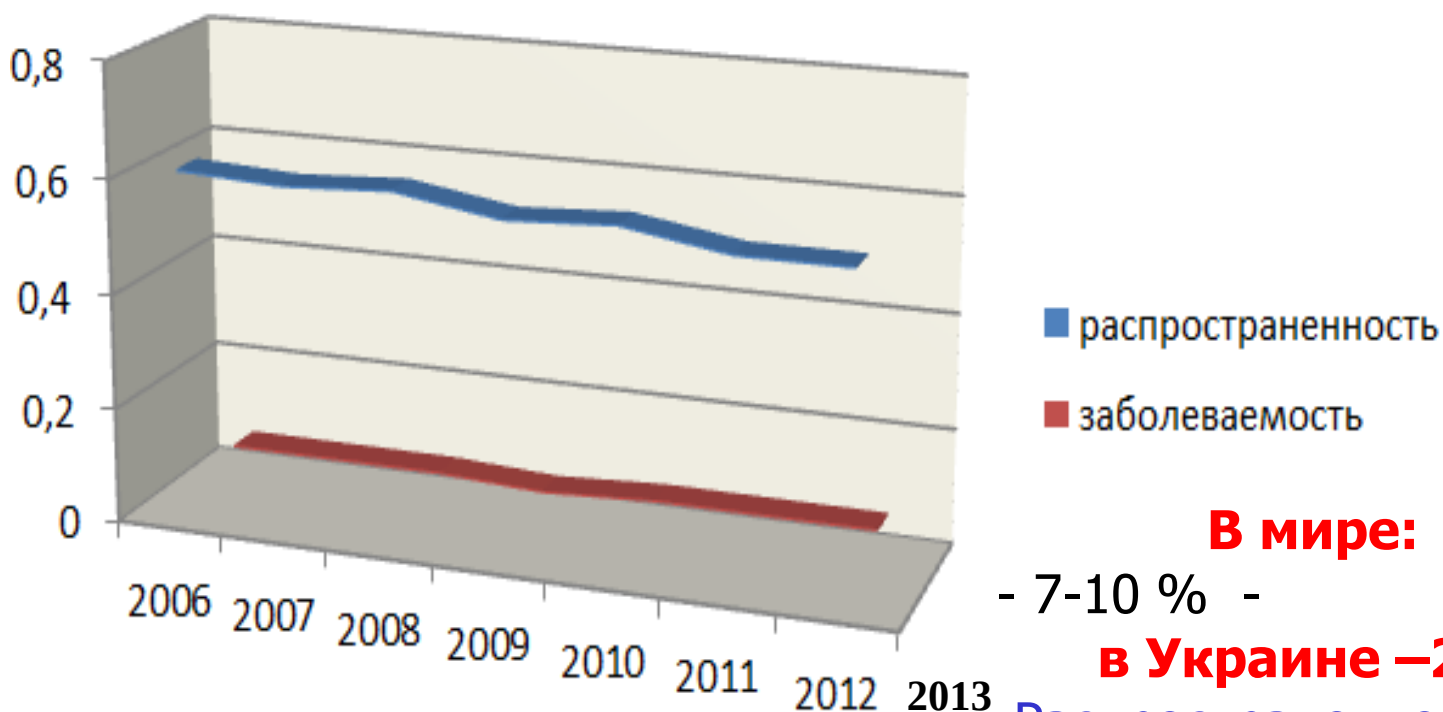
(ISAAC, 1999–2004)



Наибольший рост распространенности БА у детей 13-14 лет наблюдается в Румынии **2,8 % в год** и Украине **2 % в год** (данные ISAAC, 1999–2004)



Динамика распространенности и заболеваемости БА у детей в Украине



В мире:

- 7-10 % -

в Украине –2014

Распространенность –
0,49 %

Заболеваемость – 0,05 %

Аллергический ринит – медико – социальная проблема

Данные эпидемиологических исследований

- 20 - 40 % - сезонный АР
- 1-13% - круглогодичный

в Украине :

Распространенность - 0,56 %

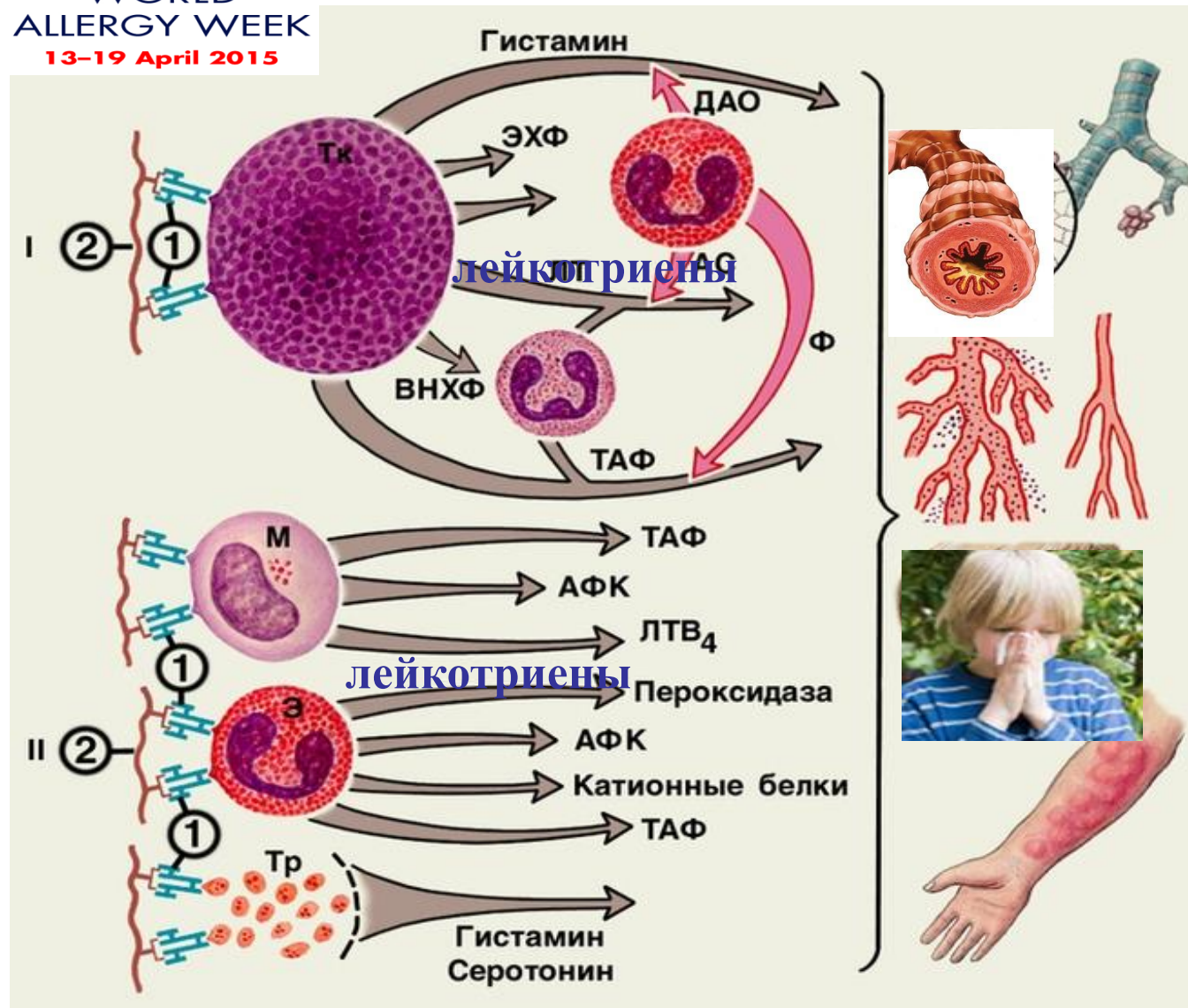
Заболеваемость - 0,23 %

15 % с АР страдают БА

76 % с БА страдают АР



Общий механизм развития аллергической реакции немедленного типа



Лейкотриены



Аллергический ринит
Крапивница
Бронхиальная астма
Атопический дерматит
Анафилаксия

Историческая справка

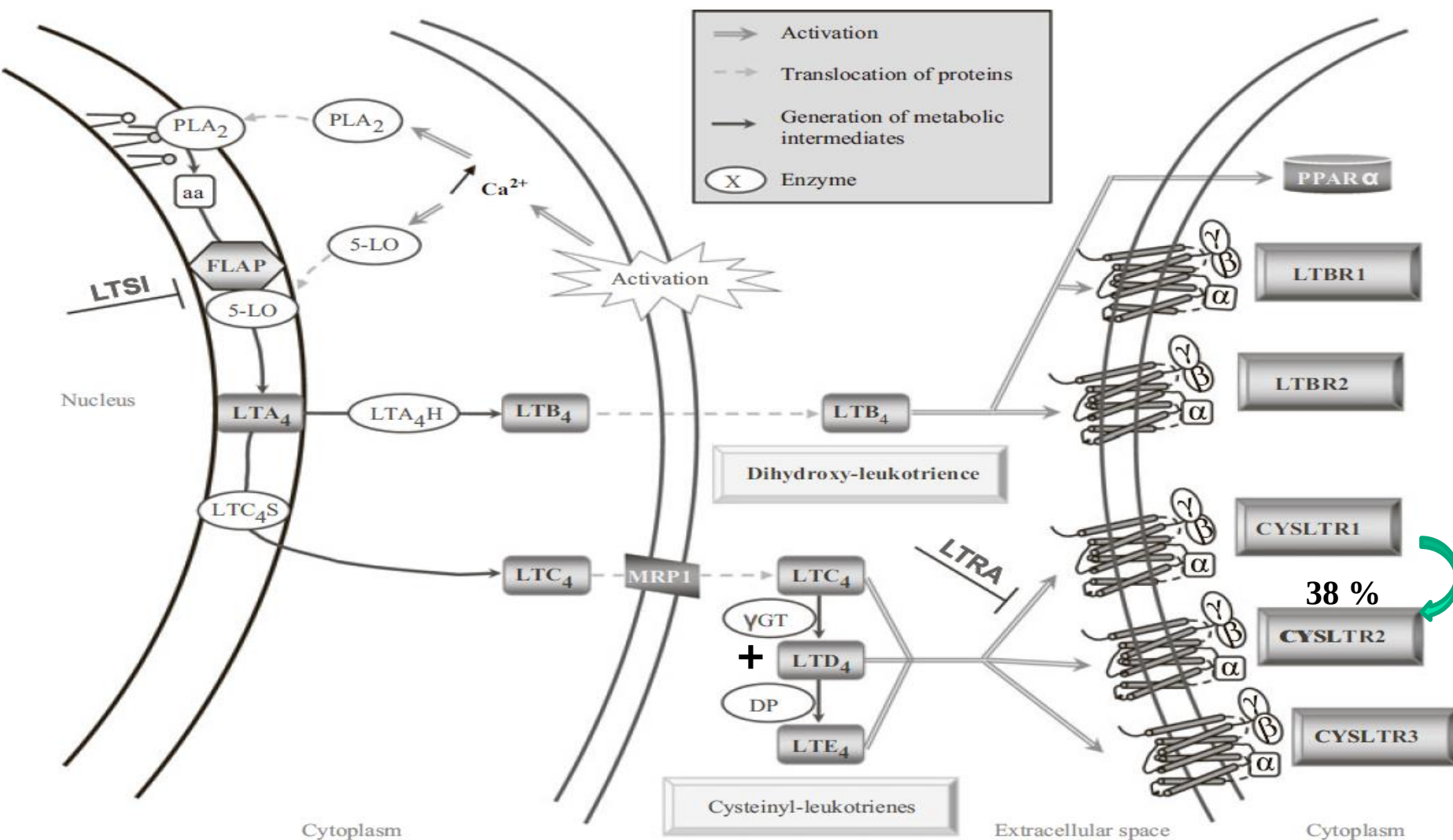
- Лейкотриены (ЛТ) впервые были открыты в 1938 году (W. Feldberg и С. Н. Kellaway при раздражении сывороткой кобры выделили из легочной паренхимы морских свинок вещество, обладающее более сильным бронхоконстрикторным эффектом, чем гистамин.
- В 1940 г. С. Н. Kellaway, Е. R. Trethewie установили, что аналогичное вещество синтезируется и после любого антигенного раздражения.
- W. E. Brocklehurts (1962) установил, что ЛТ вызывают эффекты, тождественные клиническим проявлениям аллергии, что и обусловило новое название вещества – «медленно реагирующая субстанция анафилаксии».
- В 1979 г. (P. Bargeat, B. Samuelsson) была расшифрована химическая структура «медленно реагирующей субстанции анафилаксии» – обнаружено, что это вещество неоднородно, оно состоит из различных молекул, которые получили название «лейкотриены»

«Лейкотриены» происходит от слов «Leuko» (так как вещество обнаружено в лейкоцитах) и «trienes» (в молекуле содержатся три двойные связи). По химической структуре ЛТ – это биологически активные жирные кислоты, источником которых является арахидоновая кислота, образующаяся из фосфолипидов клеточных мембран при участии фосфолипаз

Биосинтез лейкотриенов

Review article

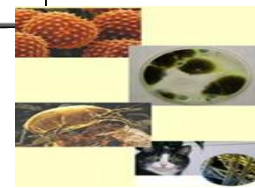
Leukotriene pathway genetics and pharmacogenetics in allergy



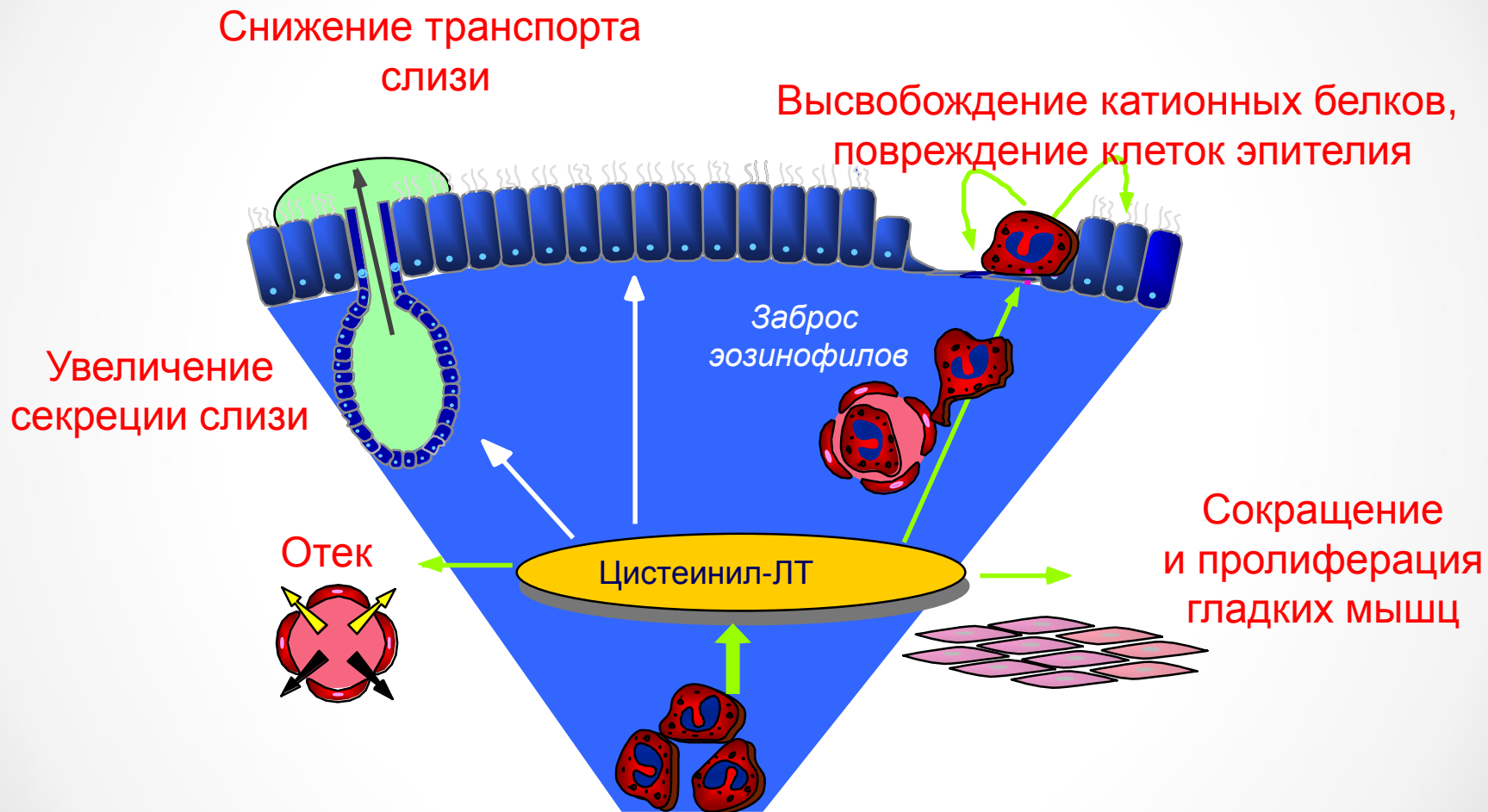
Клетки, синтезирующие лейкотриены и представленность лейкотриеновых рецепторов на клетках воспаления

Type of Cell	Relative Synthetic Capacity		Receptor Expression			
	LTB ₄	Cysteinyl Leukotrienes	BLT ₁	BLT ₂	CysLT ₁	CysLT ₂
Neutrophil	+++	–	+	+	±	±
Macrophage or monocyte	++	++	+	+	+	+
Eosinophil	–	+++	+	+	+	+
Basophil	–	+++	+	–	+	+
Mast cell	+	+++	+	+	+	+
B lymphocyte	–	–	ND	+	+	ND
CD4 T lymphocyte	–	–	+	+	+	ND
CD8 T lymphocyte	–	–	+	+	ND	ND
Dendritic cell	++	+	+	+	+	ND
Hematopoietic progenitor cell	–	–	ND	+	+	ND

1. Mechanisms of Disease Leukotrienes Marc Peters-Golden, M.D., and William R. Henderson, Jr., M.D.
From N Engl J Med 2007;357:1841-54



Биологические эффекты цистеиновых лейкотриенов при БА

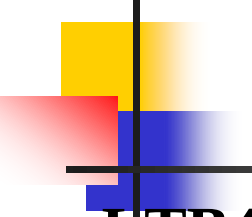


Цистеинил-лейкотриены (LTC₄, LTD₄ и LTE₄) поддерживают воспаление в дыхательных путях

**Цис-ЛТ - продукты метаболизма арахидоновой кислоты под действием
липоксигеназы**

**Значительный бронхоконстрикторный эффект: в 1000 раз мощнее, чем у
гистамина и в 100 раз – чем у простагландинов**

- Гиперреактивность бронхов и ремоделирование дыхательных путей**
- Увеличение проницаемости сосудов**
- Отек слизистой оболочки**
- Усиление бронхиальной секреции**
- Стимуляция хемотаксиса и адгезии нейтрофилов и эозинофилов**
- Пролиферация эпителиальных и гладкомышечных клеток**
- Ингибируют активность ресничатого эпителия**
- Увеличивают жизнеспособность эффекторных клеток воспаления**
- активация эозинофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов, моноцитов и
базофилов**



Лейкотриены и аллергическое воспаление

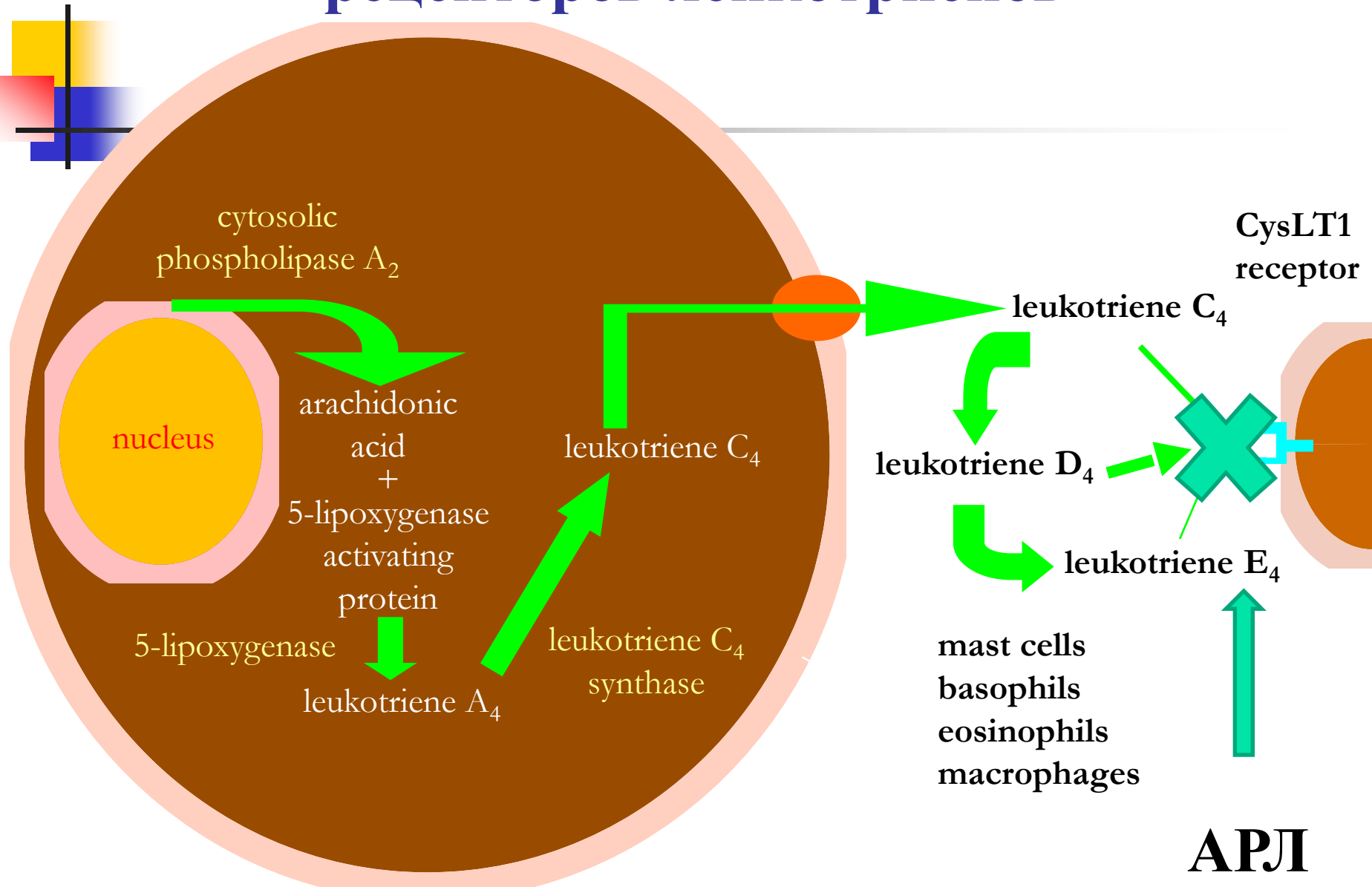
- **LTB4** - мощный хемоаттрактант эффекторных клеток (с вовлечением LTB4 рецептора -1 (BTL-1), особенно для нейтрофилов, что имеет патогентическое значение в тяжелой **БА**, в т.ч. обострении и **ХОЗЛ**)
- **LTB4** - влияет на эозинофильную и нейтрофильную миграцию в **конъюнктиву**
- **LTB4** и **LTC4** - увеличение уровня у пациентов с **аллергическим сезонным конъюнктивитом**
- Ряд исследований (in vitro, in vivo) подтверждают роль лейкотриенов в аллергическом воспалении при **АД** (хемотаксис воспалительных клеток, вазодилатация и отек — **LTA4** гидролазы, ассоциация с тяжестью АД)



Антилейкотриеновая терапия

Модификаторы ЛТ	Мишень	Использование в клинической практике	Потенциальные терапевтические эффекты (клин. иссл)
LTR антагонисты рецепторов: <i>Монтелукаст</i> Пранлукаст, Зафирлукаст	CysLT рецепторы	БА, АР	Хроническая крапивница, АД, аллергические грибковые заболевания, назальный полипоз, эозинофильные гастроинтестинальные поражения ХОЗЛ, интерстициальные ЛЗ, хр. риносинуситы, RSV-бронхиолиты, системный мастоцитоз, муковисцидоз, панкреатит, рак, кандидозный вульвовагинит, атеросклероз, средний отит, капсулярная контрактура

Механизм действия антагонистов рецепторов лейкотриенов

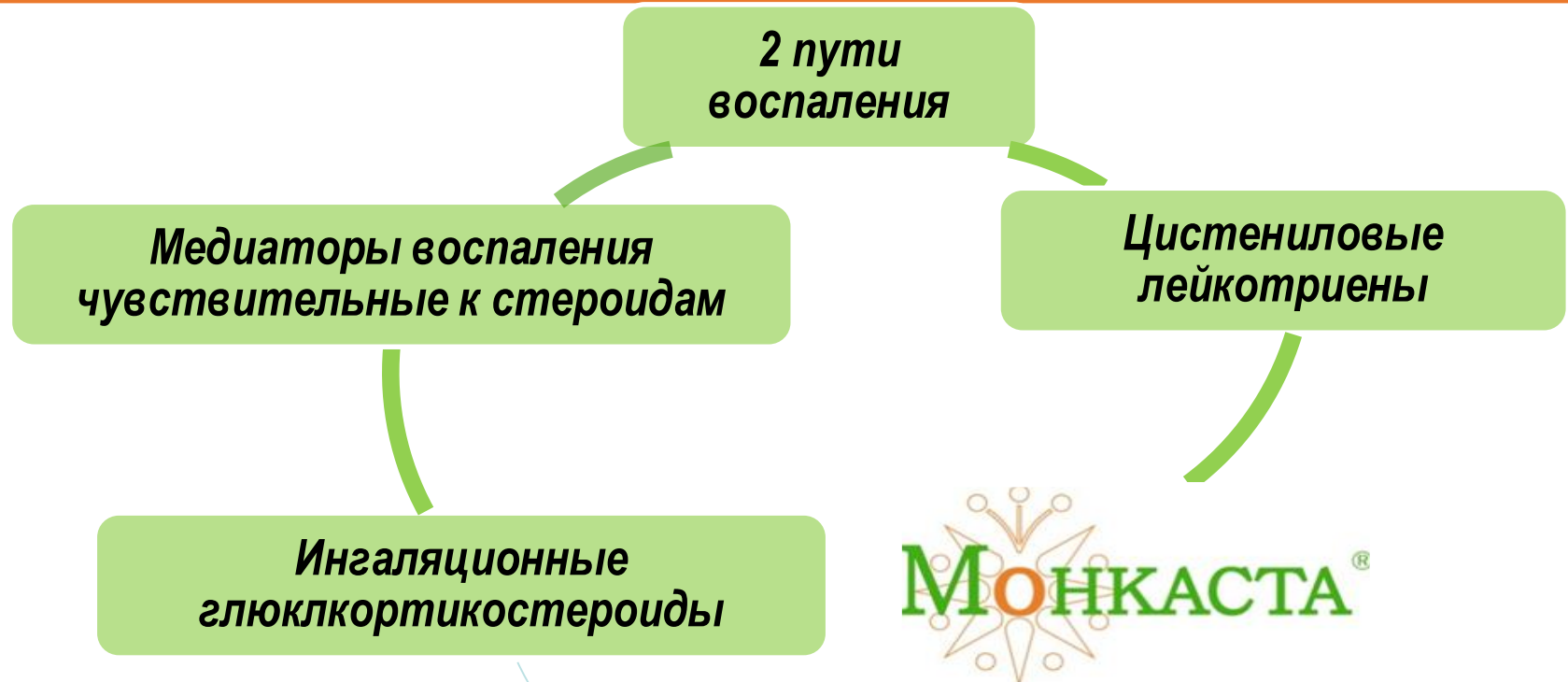


Антилейкотриеновая терапия

Модификаторы ЛТ	Мишень	Использование в клинической практике	Потенциальные терапевтические эффекты (клин. иссл)
LTB4R антагонист LY293111	LTB4 рецепторы	БА, ХОЗЛ	Псориаз, ХОЗЛ, атеросклероз, рак
5-ЛО ингибитор Зилейтон	5-ЛО	БА	ХОЗЛ
FLAP-ингибиторы DG-031, BAYx1005	FLAP	-	Инфаркт миокарда, ХОЗЛ, хронический бронхит

Allergy 2009; 64: 823–839 2009

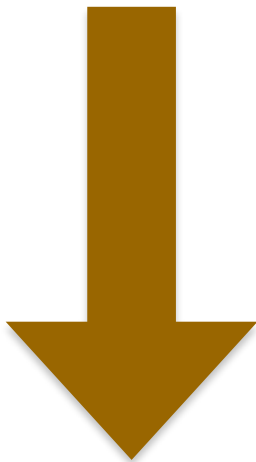
Бронхиальная астма – хроническое воспалительное поражение дыхательных путей



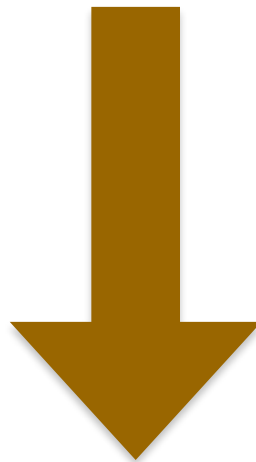
NB! Для полноценного контроля астмы очень важно блокировать эффекты цистениловых лейкотриенов

Ингаляционный флутиказона пропионат (1000 мсг в сутки) не влияет на уровень LTD4*

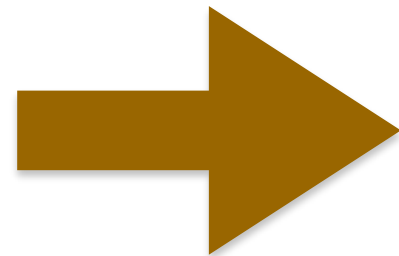
Бронхиальная
гиперреактивность



Уровень оксида
азота



Уровень LTD4 в
моче



n=13

Gylfors P et al. J Allergy Clin Immunol 118(1):78-8 2006

*- лейкотриен D4- представитель цистеиниловых лейкотриенов, связывающийся с цистеиниловыми рецепторами лейкотриенов первого типа, вызывая отёк, гиперсекрецию, бронхоспазм у пациентов с БА.





Review article

Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report

- альтернативная терапия первой линии при персистирующей БА;
- полученные доказательства поддерживают использование монтелукаста в качестве начальной контролирующей терапии при легкой БА у детей, так как монтелукаст обеспечивает бронхопротекцию и уменьшает воспаление в дыхательных путях (снижает уровень выдыхаемого NO у дошкольников с аллергической БА);
- возраст (<10 лет) и повышенный уровень лейкотриенов в моче предполагают хороший ответ на АЛР;
- используются у больных, которые не могут или не хотят принимать ИГКС;
- могут использоваться в сочетании с ИГКС, так как механизмы их действия отличаются и дополняют друг друга
- для лечения вирусиндуцированной бронхиальной обструкции и уменьшения частоты обострений у детей в возрасте 2-5 лет;
- хорошие результаты получены у детей с возраста 6 месяцев.

POSITION PAPER

International consensus on (ICON) pediatric asthmaN. G. Papadopoulos¹, H. Arakawa², K.-H. Carlsen³, A. Custovic⁴, J. Gern⁵, R. Lemanske⁶,

- * АРЛ улучшают симптомы и легочную функцию, эффективны для профилактики обострений у детей всех возрастов (A)
- * АРЛ менее эффективны чем ИГКС.
- * Имеются доказательства особой эффективности при бронхиальной астме физической нагрузки
- * Рекомендованы как вторая линия выбора после низких доз ИГКС или альтернатива ИГКС
- * Эффективны как дополнительная терапия к ИГКС, но менее эффективны чем бронхолитики длительного действия , особенно при сопутствующем АР
- * Монтелукаст имеет высокий профиль безопасности

поэтапный подход к лечению БА у детей до 5 лет

Выбор регулятора	1-ый шаг	2-ой шаг	3-ий шаг	4-ый шаг
		Низкие суточные дозы ИГК	Низкие двойные дозы ИГК	Продолжить назначение регулятора и обратиться к оценке специалиста
Выбор других регуляторов		Антагонисты рецепторов лейкотриена (АРЛ) Интермитирующий ИГК	низкая доза ИГК +АРЛ	Добавить АРЛ Увеличить частоту ИГК Добавить интермитирующий ИГК
Препарат, облегчающий дыхание	При необходимости β_2 -агонист короткого действия (БАКД) (все дети)			

Рекомендации GINA 2014

поэтапный подход к лечению БА у детей старше 5 лет

Выбор регулятора	1-ый шаг	2-ой шаг	3-ий шаг	4-ый шаг	5-ый шаг
		Низкие дозы ИГК	Низкие дозы ИГК + β_2 -агонист длительного действия (БАДД)	Средняя/высокая доза ИГК+БАДД	Дополнительная терапия на пример анти-IgE
Выбор других регуляторов	Низкие дозы ИГК	Антагонисты рецепторов лейкотриена (АРЛ) Низкая доза теофилина*	Средняя/высокая доза ИГК низкая доза ИГК + АРЛ (или + теофиллин*)	высокая доза ИГК + АРЛ (или + теофиллин*)	Добавить низкую дозу ПКС (пероральных кортикостероидов)
Препарат, облегчающий дыхание	При необходимости β_2 -агонист короткого действия (БАКД)		При необходимости β_2 -агонист короткого действия (БАКД) или низкая доза ИГК / формотерол**		

*детям от 6-11 лет теофиллин не рекомендуется, предпочитаемая терапия 3-его шага – средняя доза ИГК.

**Низкая доза ИГК/формотерол – препарат, облегчающий дыхание, для пациентов с назначенной низкой дозой будесонида/ формотерола или низкая доза беклометазона/формотерола для поддержания и облегчения.

GINA (2014) стратегия по профилактике и лечению астмы



Монотерапия

- * Первым выбором являются ингаляционные ИГК
- * Предлагаемой альтернативой для лечения легкой астмы являются АРЛ, назначаемые пациентам, которые:
 - * не могут или не хотят принимать ИГК
 - * не могут переносить ИГК из-за побочных эффектов
 - * с сопутствующим аллергическим ринитом



Дополнительная терапия

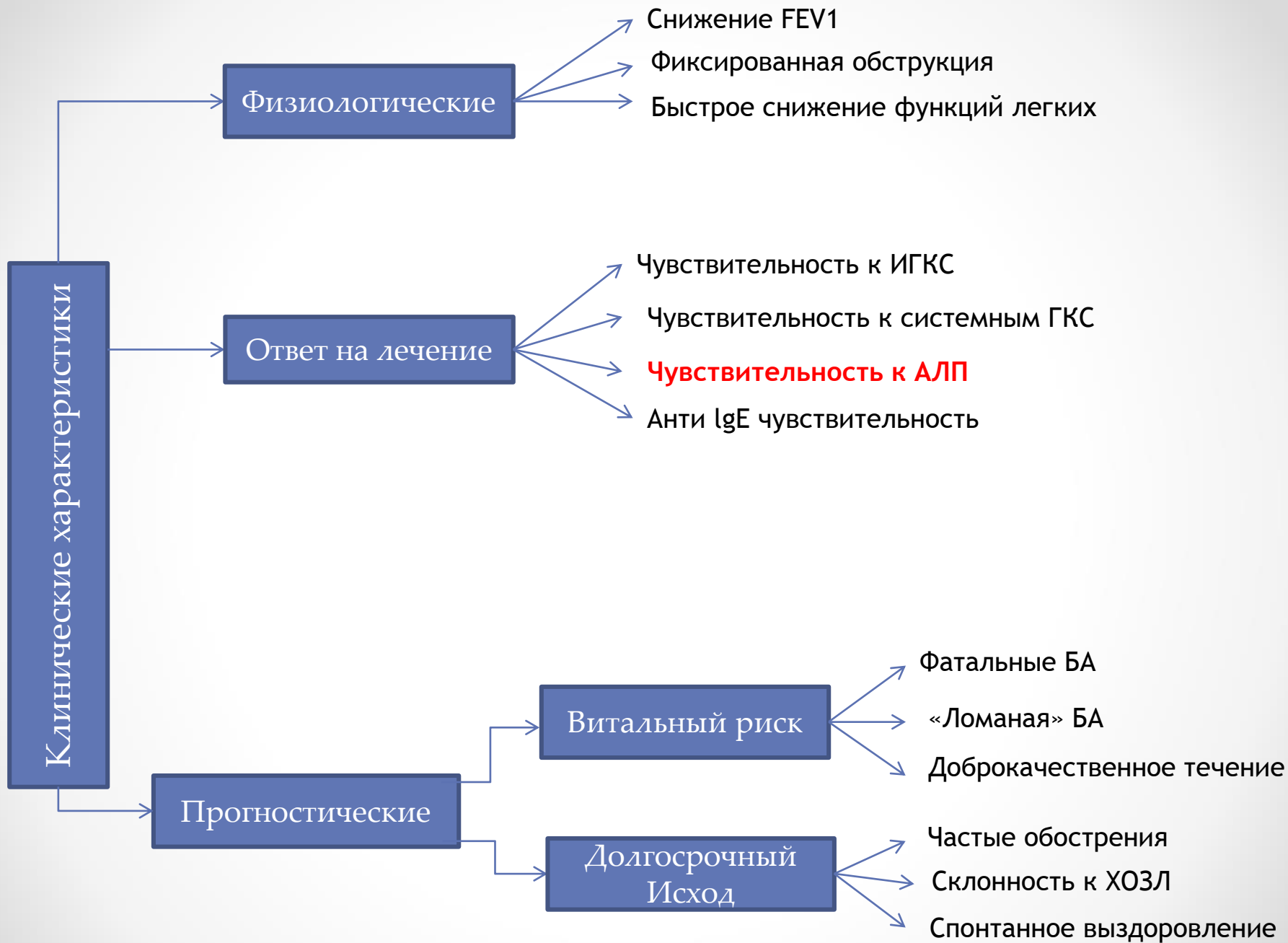
- * Дополнительными лекарственными препаратами первого выбора при умеренной и тяжелой персистирующей астмы являются БАДД, а альтернативным препаратом является АРЛ.
- * Для детей в возрасте 5 лет и младше первым выбором является удвоение дозы ИГК; *АРЛ являются альтернативным лечением.*

Бронхиальная астма - гетерогенное заболевание

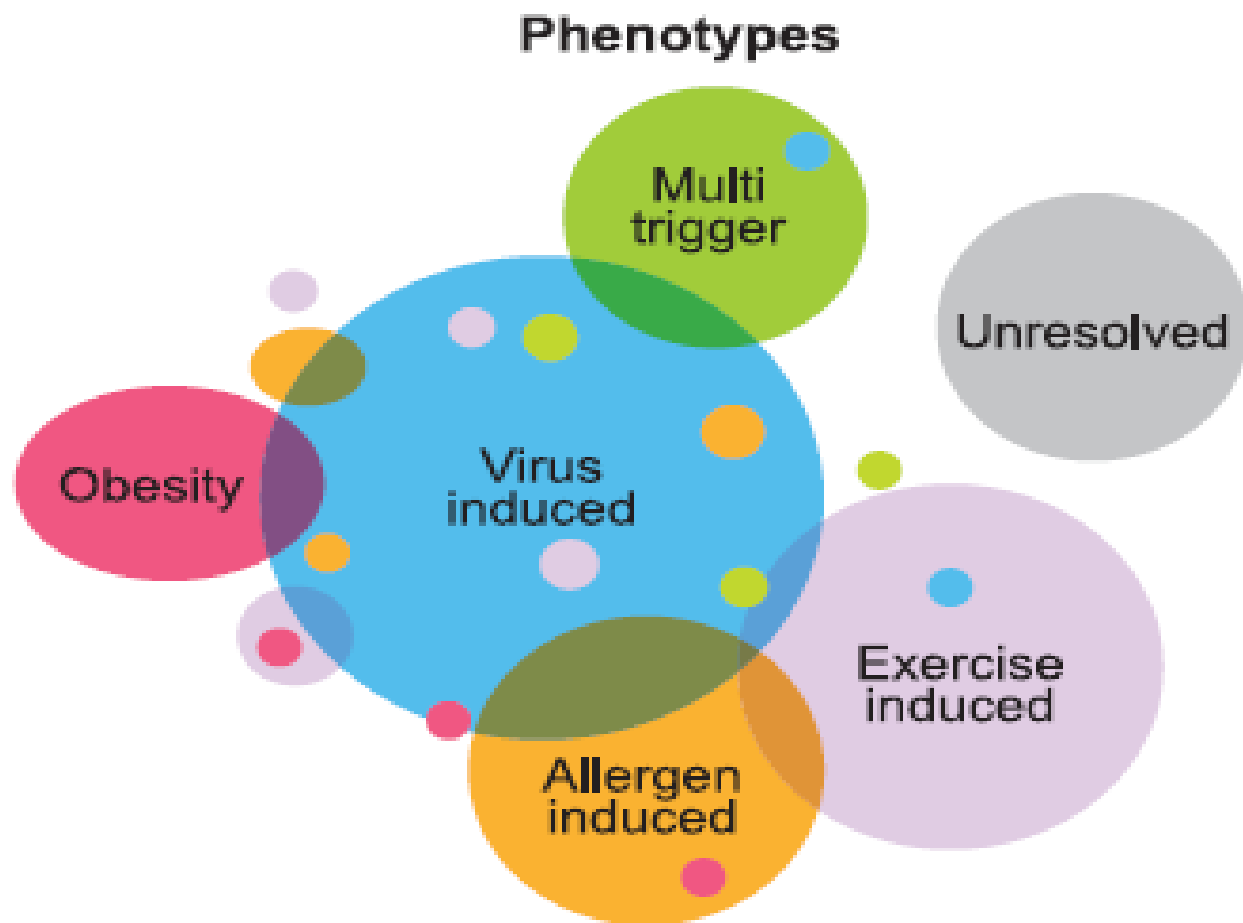
Многофакторность,
«генотип-фенотипические» варианты БА,
связанные с возрастными аспектами,
тяжестью заболевания, особенностью
триггеров определяют гетерогенность
популяции больных с БА, что затрудняет
как раннюю диагностику, так и влияет на
эффективность лечения

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ФЕНОТИПОВ БА

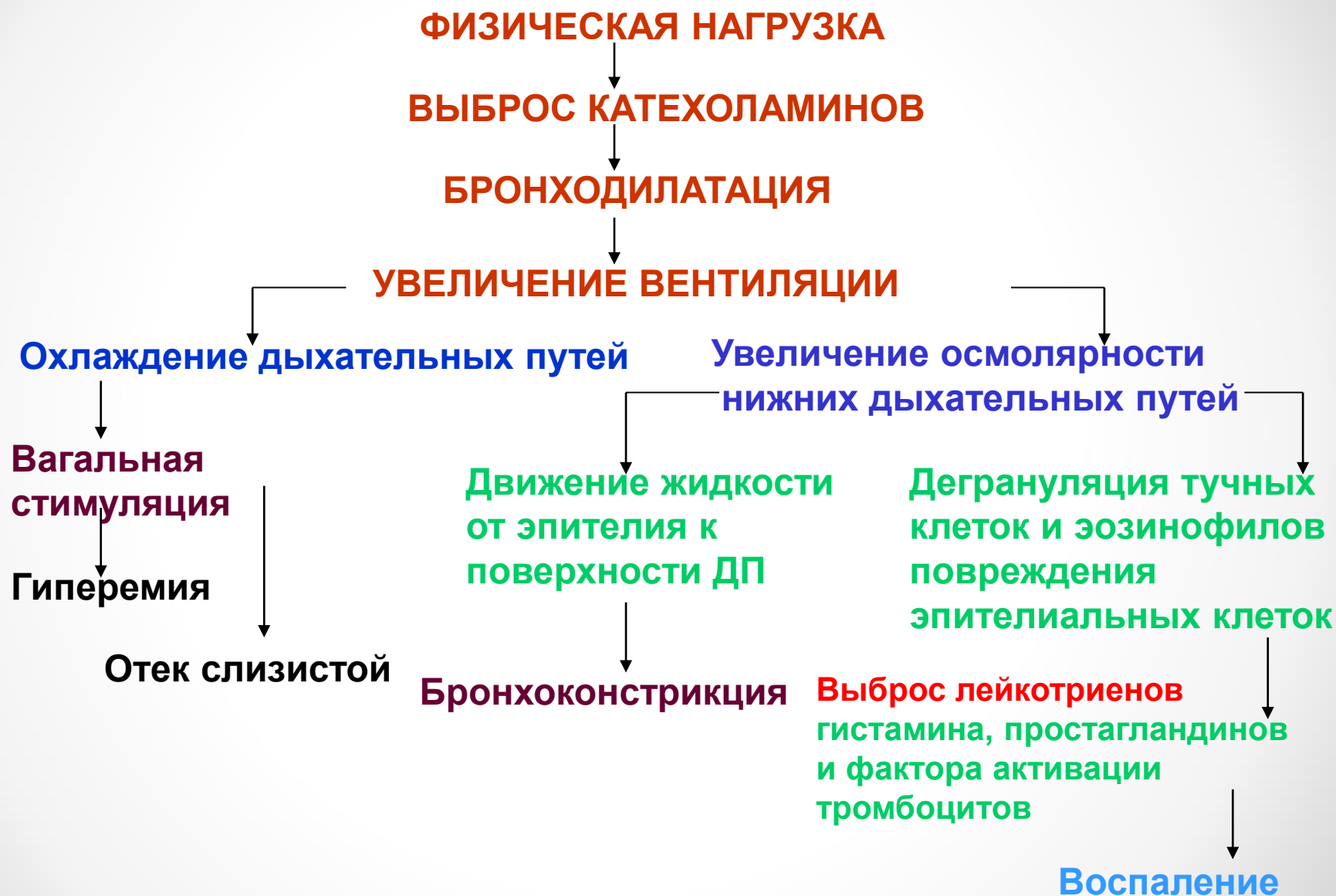




ФЕНОТИПЫ БА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТРИГГЕРНЫХ ФАКТОРОВ (PRACTALL,2008)

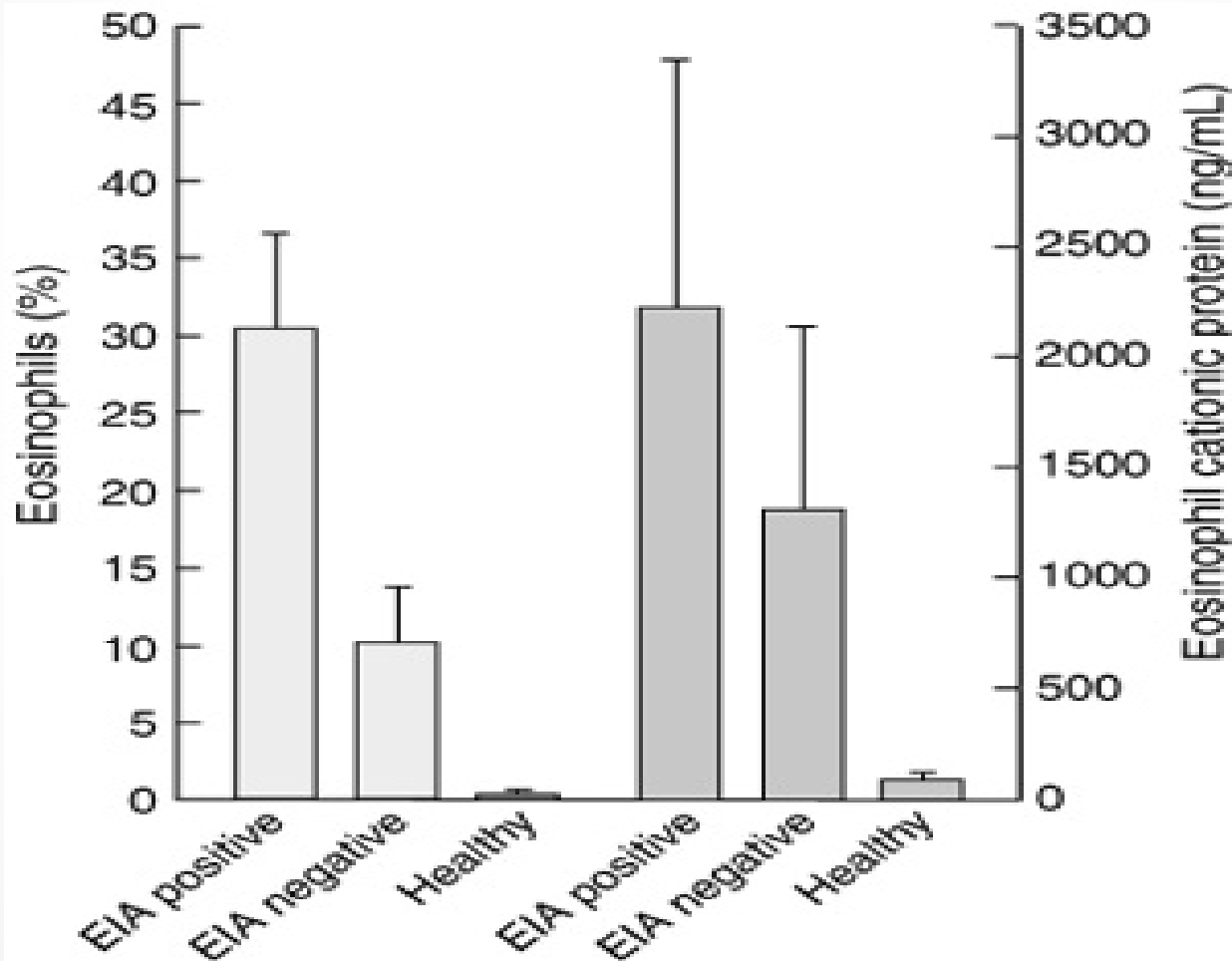


Патогенез постнагрузочного бронхоспазма

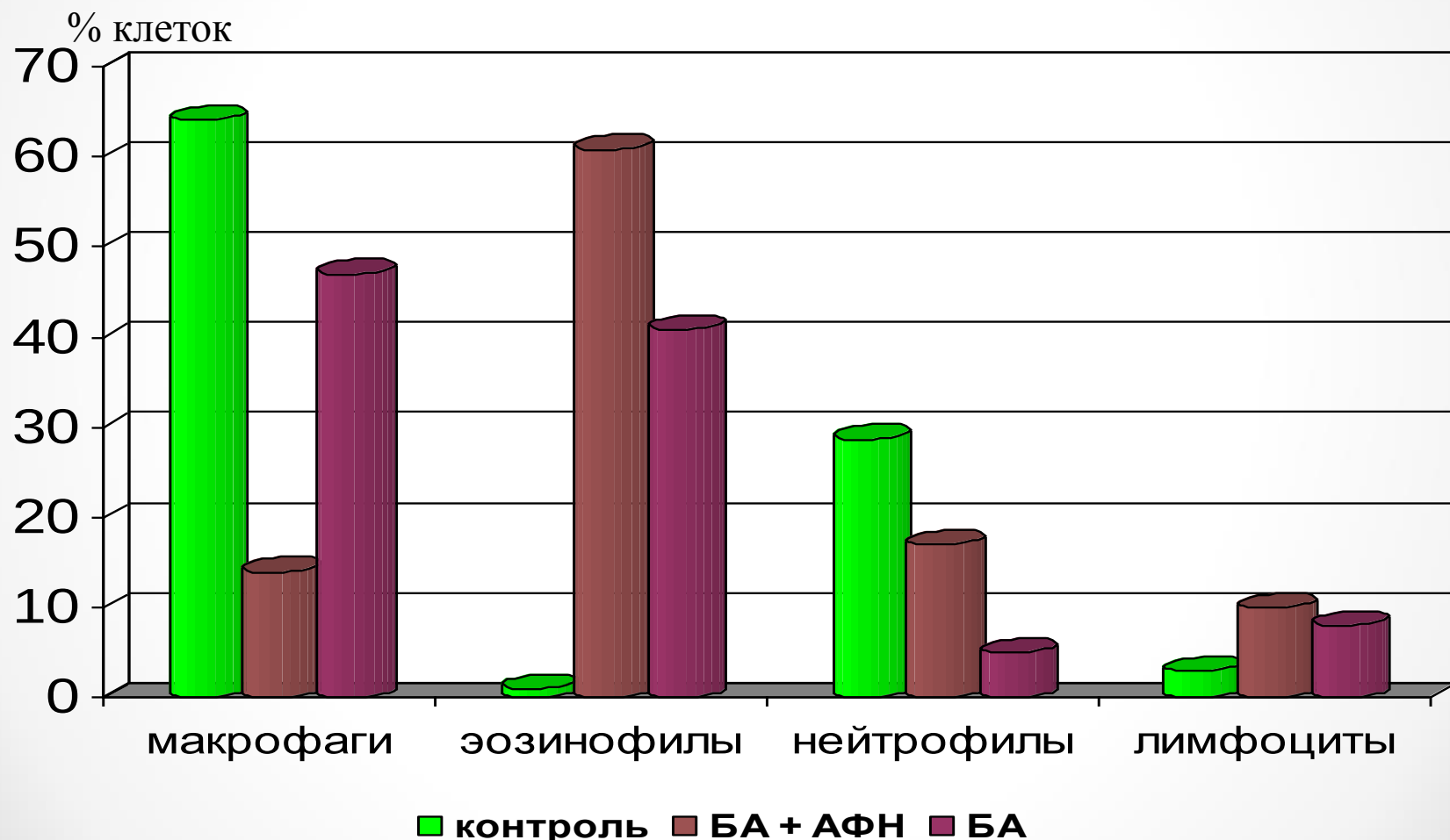


Постнагрузочный бронхоспазм как маркер

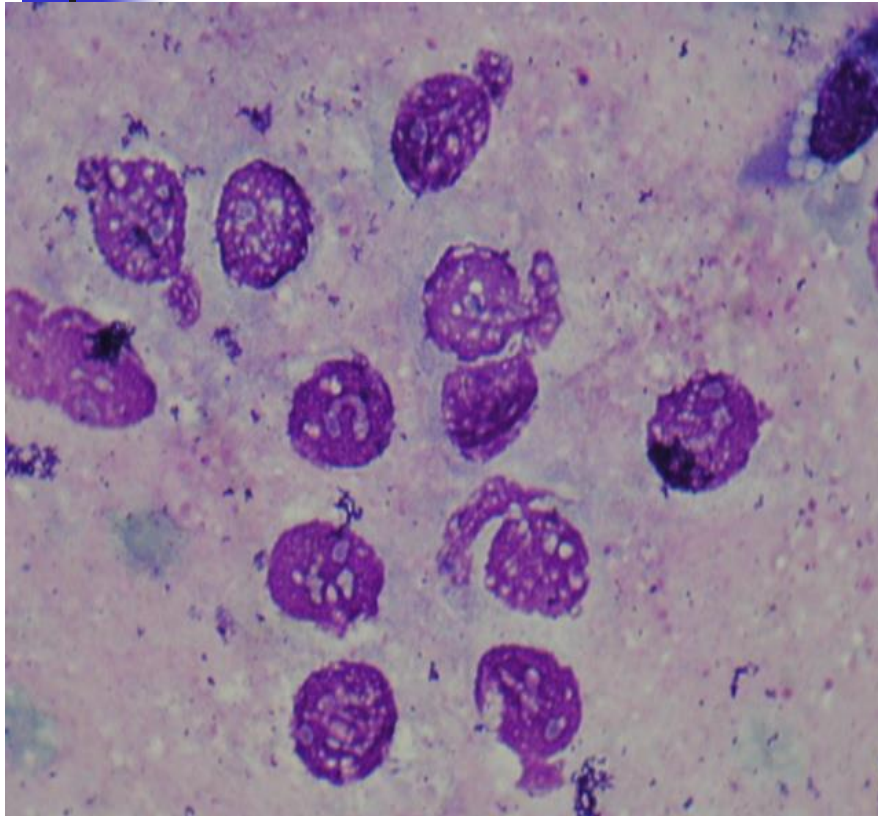
активного воспаления у пациентов с БА



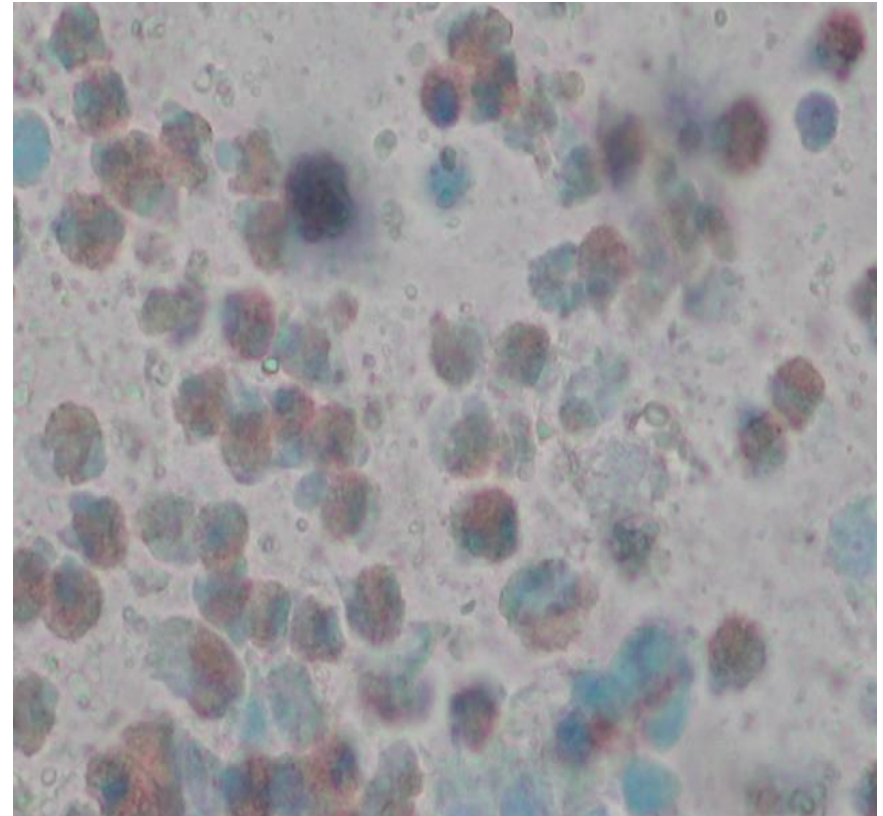
ОТНОСИТЕЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЭФФЕКТОРНЫХ КЛЕТОК В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ ДЕТЕЙ С БА (собственные исследования)



Цитология индуцированной мокроты ребенка с бронхиальной астмой физической нагрузки

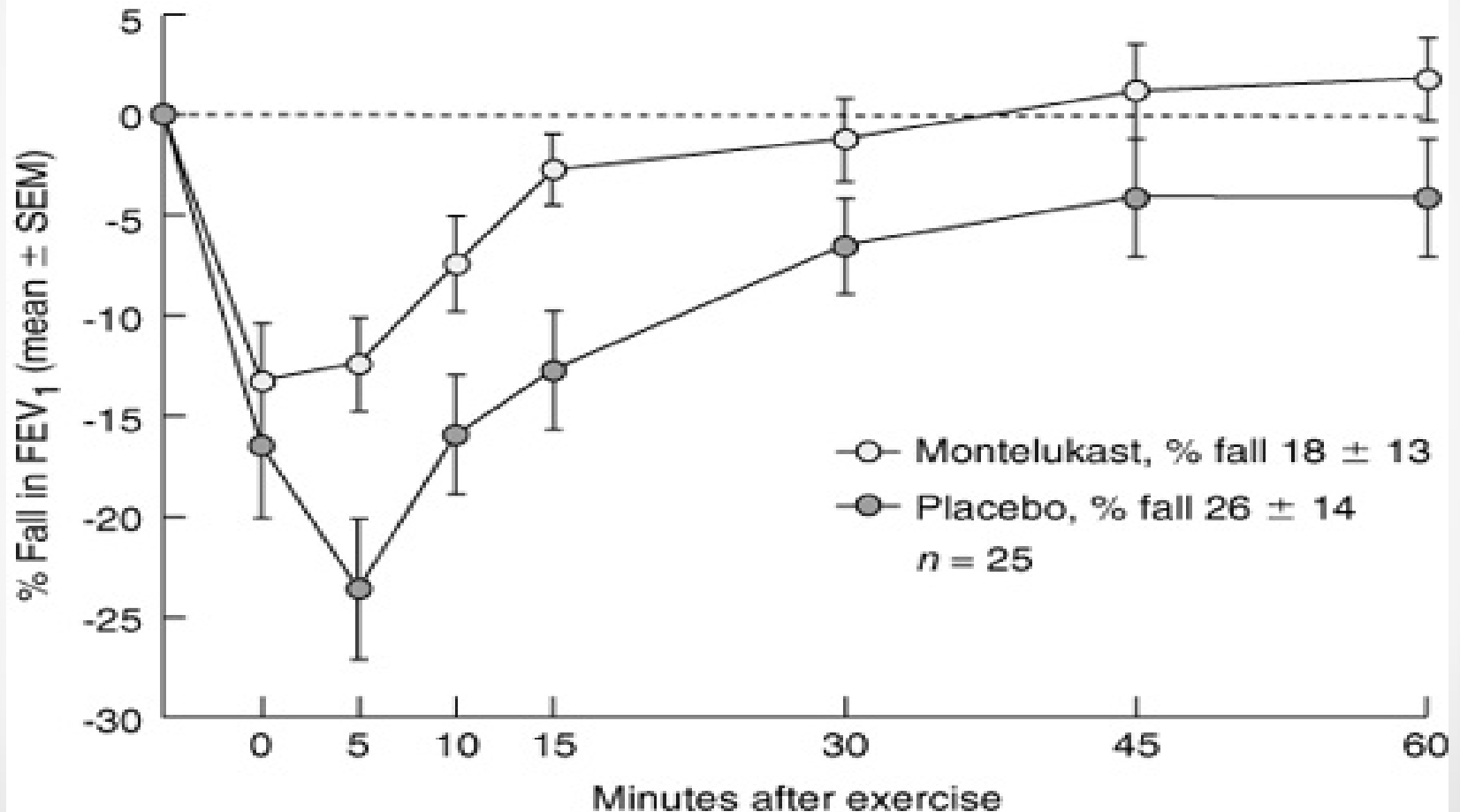


Дистрофия ядер реснитчатого эпителия



**эозинофилия индуцированной
мокроты (25 %)**

Монтелукаст уменьшает постнагрузочный бронхоспазм у детей с БА



Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 2008; 133: 424-428. <PubMed>

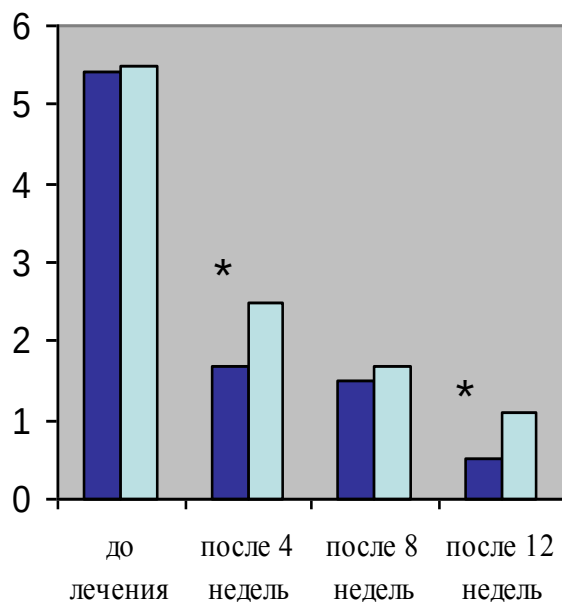
Y. Wasfi, J. P. Kemp, C. Villarán et al. Protection against Exercise-Induced Bronchoconstriction Two Hours after a Single Dose of Montelukast in Children/*Allergy Clin Immunol* February, 2011; 127(2 S1):318

Фенотип-специфическая фармакотерапия БА физического напряжения

Препараты	Маркеры эффективности	Фенотипы БА
Антилейкотриеновые препараты 	Ранний возраст, короткая длительность болезни, повышение LTE₄/NO ; Сопутствующий АР, молодой возраст, короткая длительность БА, предыдущее лечение ИГКС (но не + БДД) ;	БА у детей БА у взрослых
ИГКС	Раннее начало заболевания	БА аллергическая, эозинофильная
Анти- IL-9	высокое содержание IL-9	БА у взрослых

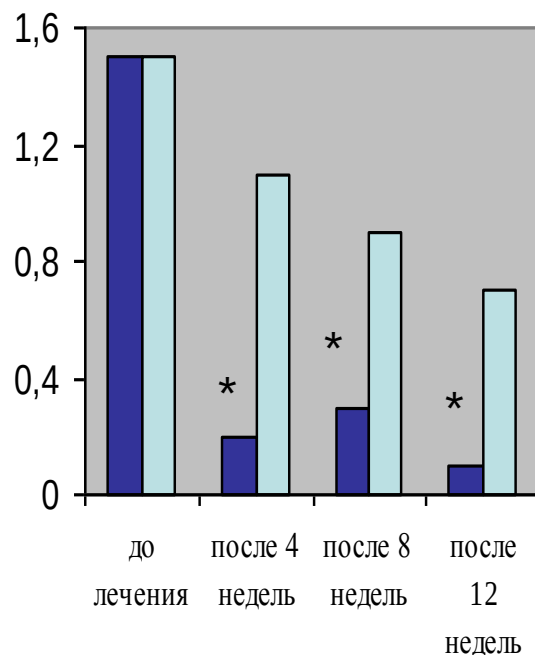
Эффективность Монтелукаста у детей с БА

Дневные симптомы

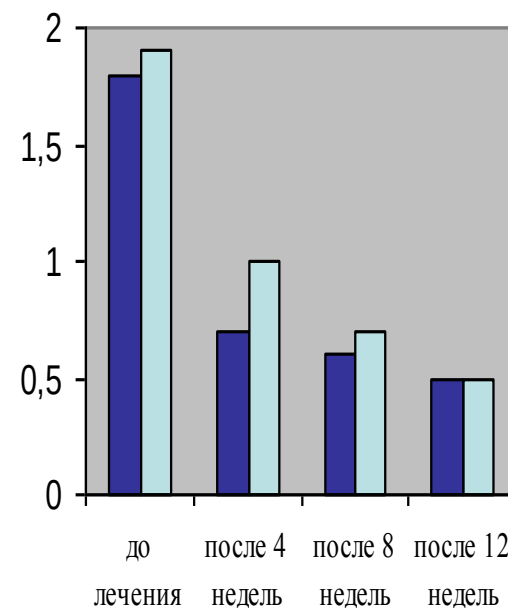


■ Основная группа
□ Группа сравнения

Потребность в сальбутамоле, количество вдохов



Ночные симптомы



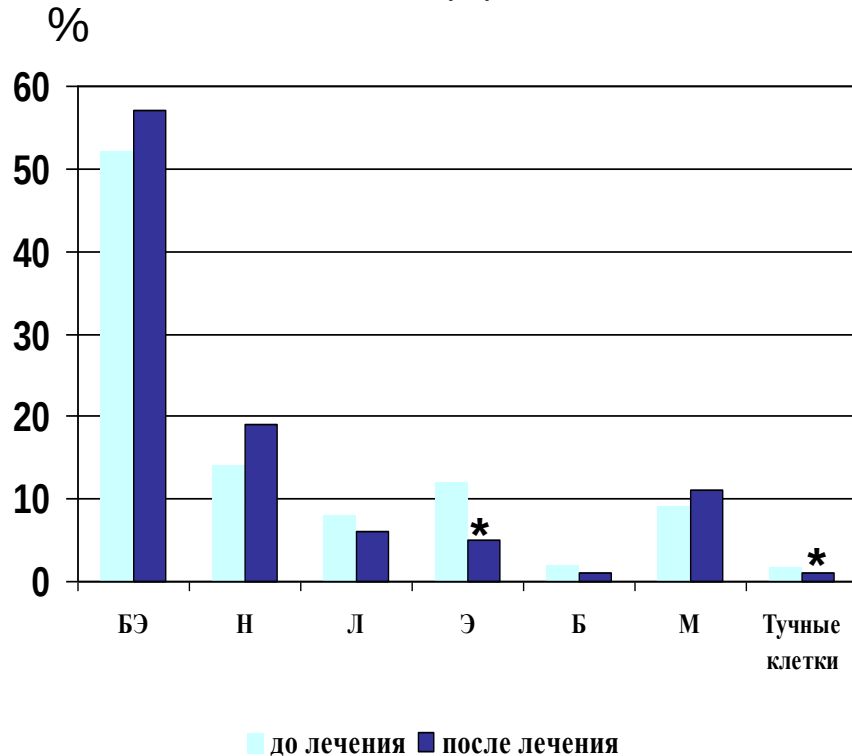
Антипкін Ю.Г., Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф. Роль антилейкотриєнів в лікуванні бронхіальної астми фізичного навантаження у дітей // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2014. – Т. 77, № 1. – с.14-19
3. Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф. Нові стратегічні напрямки в лікуванні бронхіальної астми у дітей: роль антагоністів лейкотриєнів // Дитячий лікар. – 2014. - № 3-4 (32-33). – с. 34-36

Динамика показателей ФВД у детей с БА

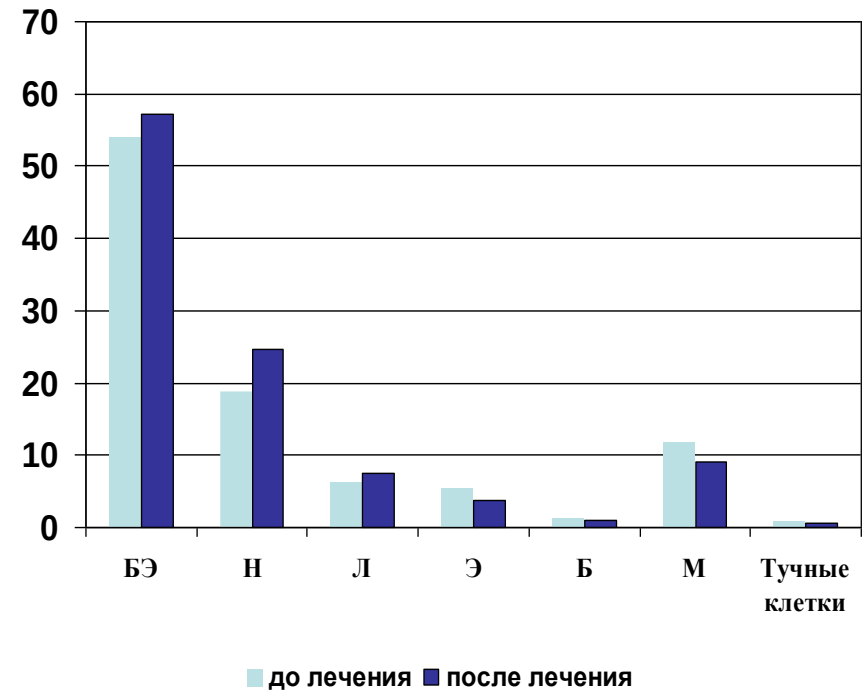
Спирометрический показатель, % от должного	Основна группа (n=45)		Группа сравнения (n=40)	
	до лечения	После лечения	до лечения	После лечения
FVC	88,1±1,1	108,6±1,5	87,9±1,2	97,8±1,2
FEV1	86,2±1,7	110,5±1,6	85,9±1,5	101,4±1,3
FEV1%VC	87,4±1,4	100,9±1,5	87,5±1,3	100,8±1,3
PEF	77,5±1,6	106,3±1,7	77,8±1,5	93,9±1,6
MEF50	78,1±1,7	105,2±1,5	77,9±1,8	91,1±1,6
MEF25	84,7±1,9	103,3±1,6	83,9±1,8	95,7±1,9
MEF 75	83,6±6,90	93,75±4,18	91,75±4,38	97,4±6,4
Показатель пикфлоуметрии - PEF, л/хв	198,0±73,0	(250,0±70,0)*,**	196,0±75,0	(208,0±72,0)*

Динамика клеточного состава индуцированной мокроты у детей с БА на фоне лечения монтелукастом

АФН (+)



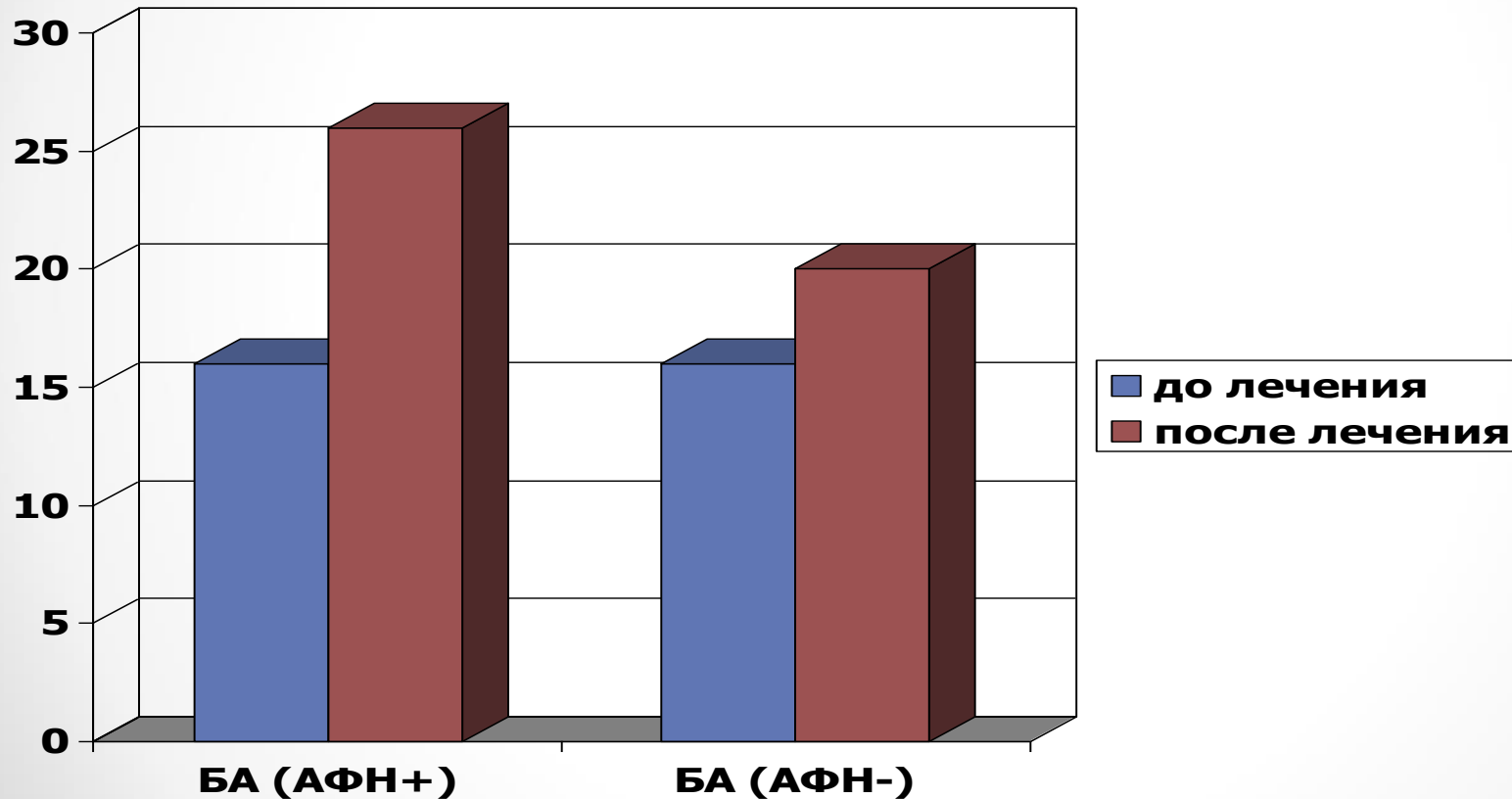
АФН (-)



Антипкін Ю.Г., Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф. Роль антилейкотриєнів в лікуванні бронхіальної астми фізичного навантаження у дітей // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2014. – Т. 77, № 1. – с.14-19

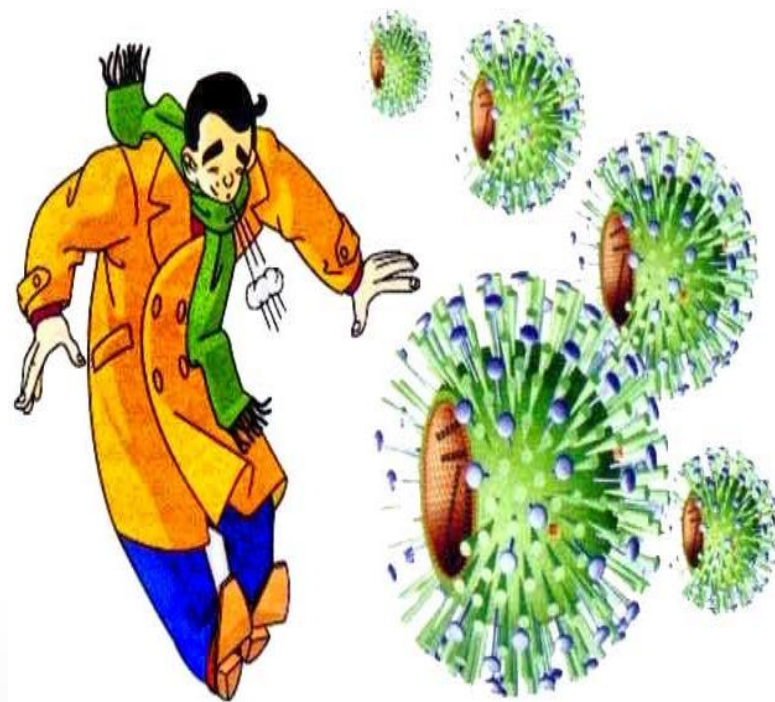
3. Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф. Нові стратегічні напрямки в лікуванні бронхіальної астми у дітей: роль антагоністів лейкотриєнів // Дитячий лікар. – 2014. - № 3-4 (32-33). – с. 34-36

Эффективность Монтелукаста у обследованных детей (по данным АСТ)



- «АФН у детей»– клинический предиктор положительного ответа на монтелукаст

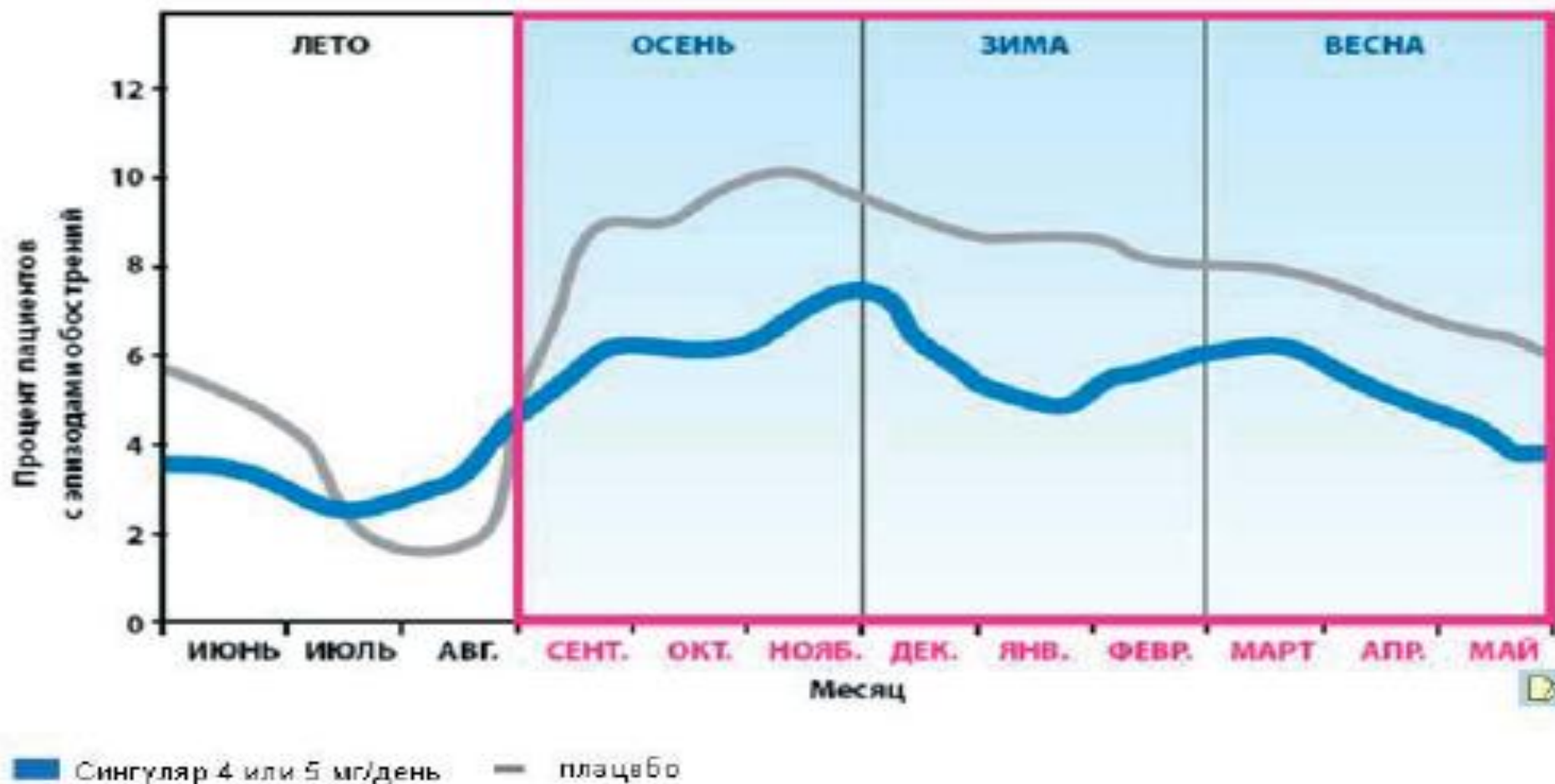
Ученые признают, что при БА практически невозможно управлять тем воспалением (по выражению известного американского профессора Szefer S.— «вулканом»), которое запускается
вирусной инфекцией



Эффективность монтелукаста в профилактике обострений БА в сезон ОРВИ



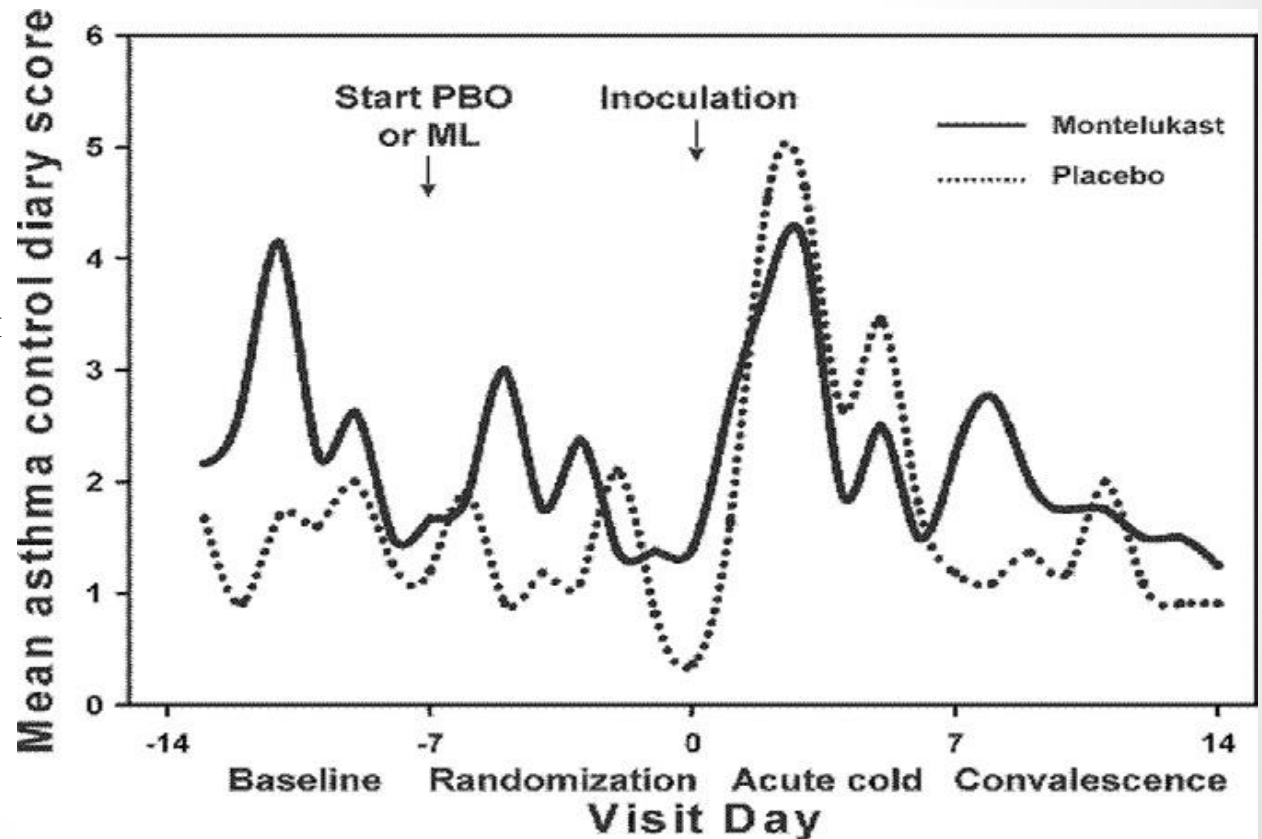
PREVIA (Prevention of Viral-Induced Asthma).



Адаптировано из Bisgaard H. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171:315-322

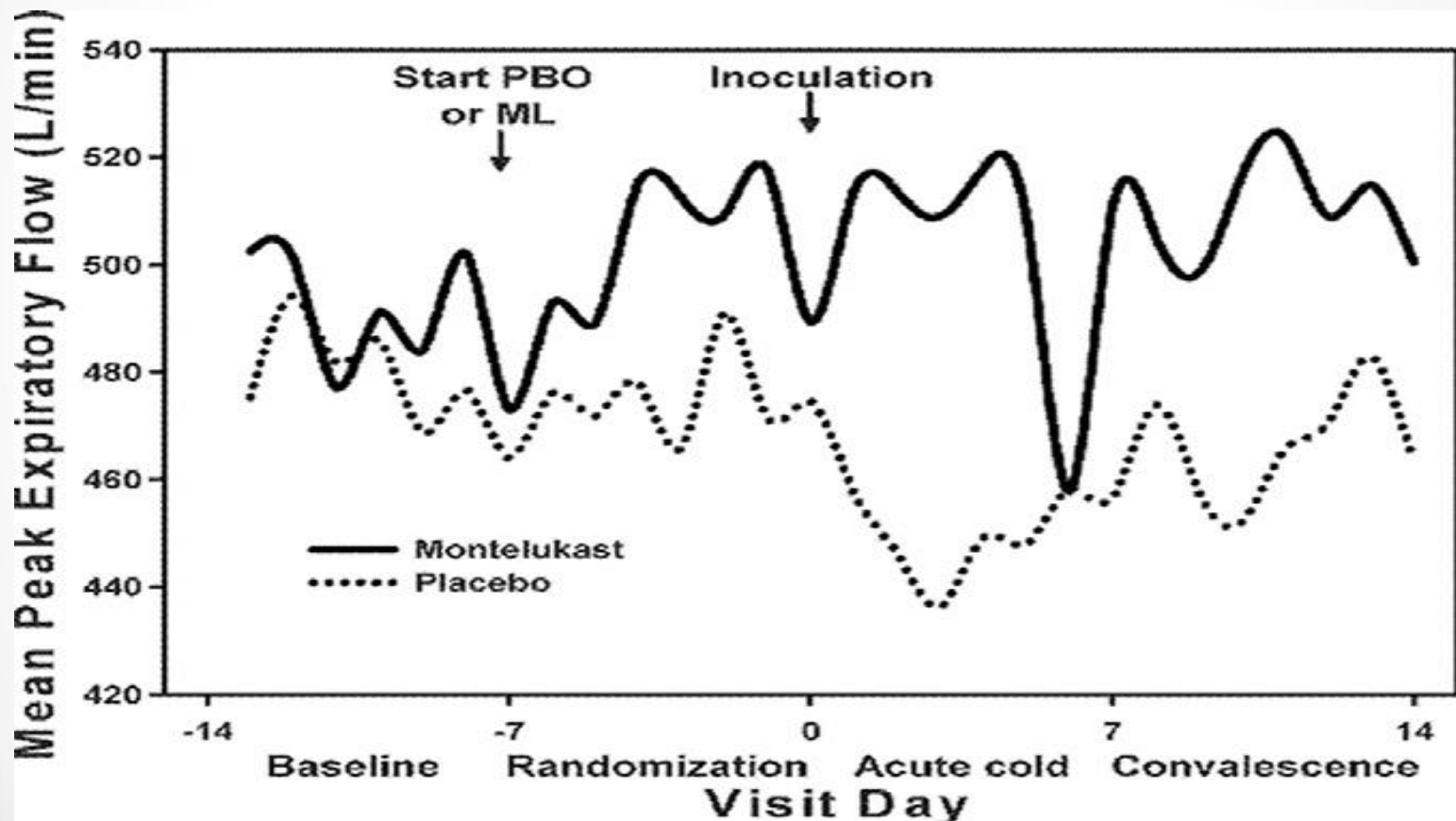
Исчезновение симптомов астмы при приеме монтелукаста по сравнению с плацебо

Воздействие
монтелукаста у
пациентов с астмой
после
эксперименталь-
ной прививки
человеческим
риновирусом 16



Kirsten M. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011, Effects of montelukast on patients with asthma after experimental inoculation with human rhinovirus 16

Изменение пиковой скорости выдоха при приеме монтелукаста по сравнению с плацебо



Kirsten M. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011, Effects of montelukast on patients with asthma after experimental inoculation with human rhinovirus 16

Исследования эффективности монотерапии монтелукастом или в комбинации с ИГКС у детей дошкольного возраста с визинг –синдромом

Схемы лечения	Авторы	«За»	«Против»
Монтелукаст коротким курсом	Bisgaard, 2000 Hakim, 2007 Straub, 2005 Robertson, 2007 Szeffler, 2007	↓ Индуц холодом ГРБ Метахолин-индуц. ГРБ ГР и NO Улучшение ФВД и NO Улучшение симптомов, посещения школы Отсутствие разницы во времени появления обострения по сравнению будесонидом	Не влияет на частоту госпитализаций, продолжительность симптомов, потребности в β_2 или стероидах Высокая частота обострений
Монтелукаст длительным курсом	Kooi, 2008 Allen-Ramey, 2006 Davies, 2005 Bisgaard, 2005 Bacharier, 2008	По сравнению с флютиказоном и плацебо - ↓ симптомов, эоз. ↓ вызовов КСП = эффективность с кромонами, ИГКС < частота обострений, длительность первого обострения, курса ИГКС	Нет разницы в ФВД Нет разницы в частоте госпитализаций и β_2 Отсутствии симптомов (дни), оральных стероидах, потребления ресурсов
Монтелукаст +ИГКС	Jonston, 2007	↓ Риска симптомов	

Эффективность Монтелукаста у детей дошкольного возраста с визинг-синдромом



Доказательная база «ЗА»	Противоречивые результаты – «НЕТ»
Эпизодический (вирусный) визинг	Интермиттирующий рецидивирующий визинг тяжелого течения
Мультитриггерный визинг	Комбинированная терапия +ИГКС
Уменьшение воспаления ДП	После тяжелого RSV-бронхиолита
Высокий профиль безопасности	В острый период
Хороший комплайнс	Критерии включения при моно- и комбинированной терапии с ИГКС

Монтелукаст улучшает аспирин-индуцированную астму

У 10% астматиков обострение астмы развивается после приема аспирина или других НПВП*.



у этих пациентов отмечается более высокий уровень лейкотриенов, особенно после приема аспирина



АРЛ эффективно блокирует аспирин-индуцированную бронхоконстрикцию¹

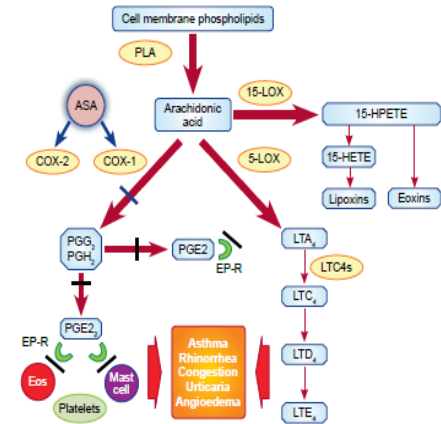
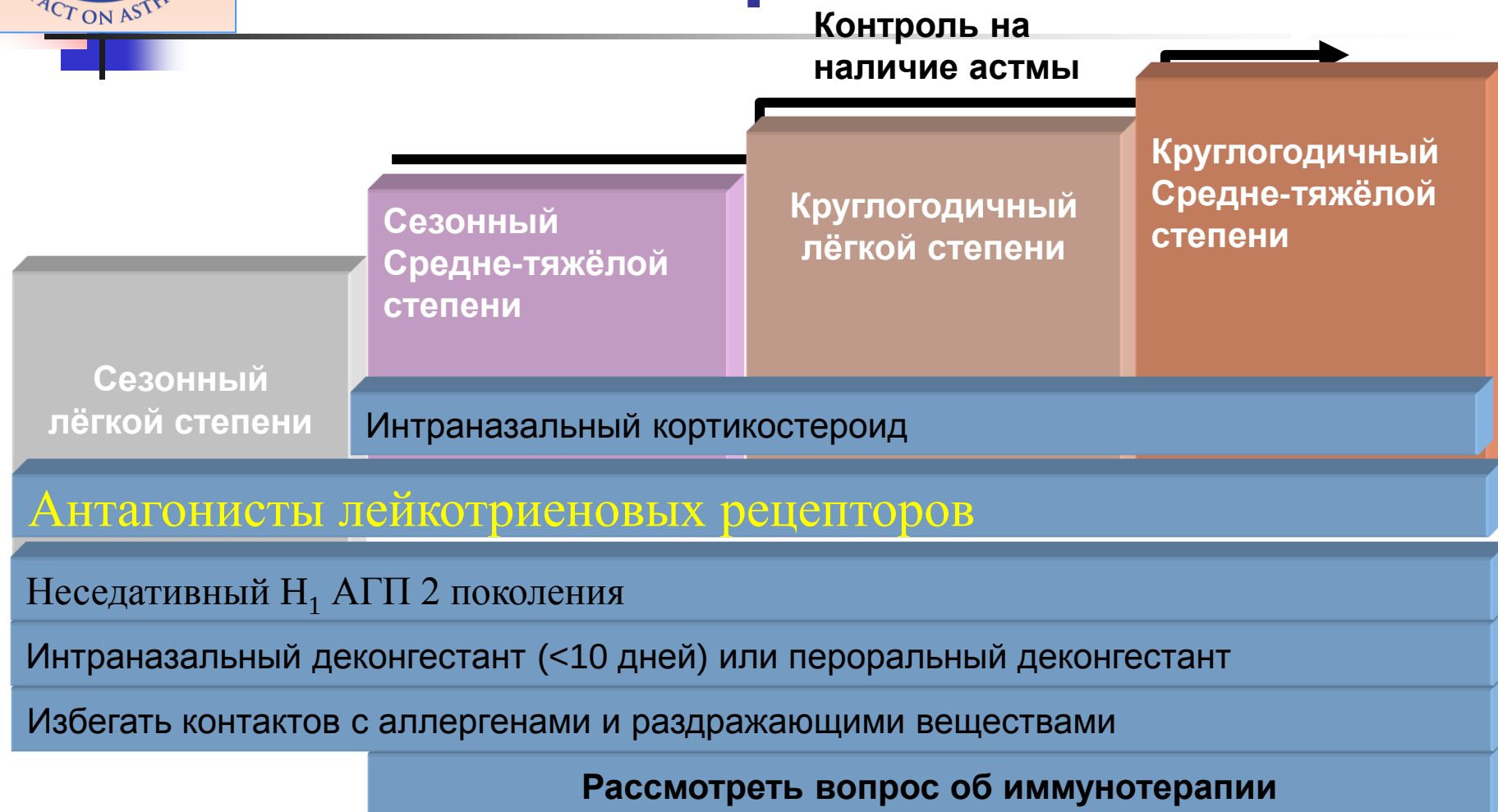


Figure 2 Pathomechanism of aspirin induced hypersensitivity reactions in AERD patients. (Reproduced and modified from Kowalski ML. Diagnosis of aspirin sensitivity in aspirin exacerbated respiratory disease. In: Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ, editors. Allergy frontiers: diagnosis and health economics. New York: Springer, 2009; 349-372, with kind permission of Springer Science + Business Media.)

*НПВП - Нестероидные противовоспалительные препараты



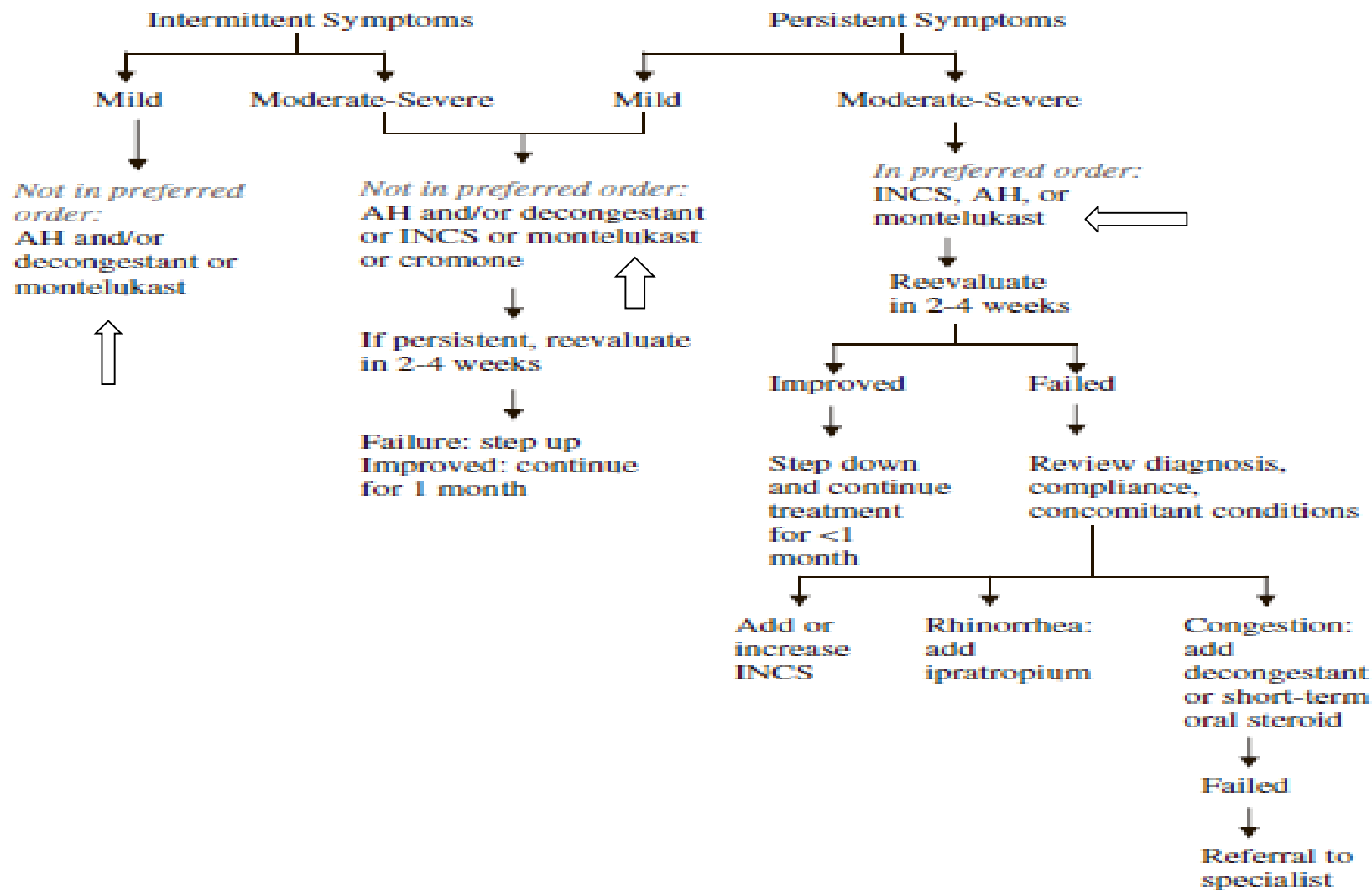
Руководство ARIA : Рекомендации по лечению аллергического ринита



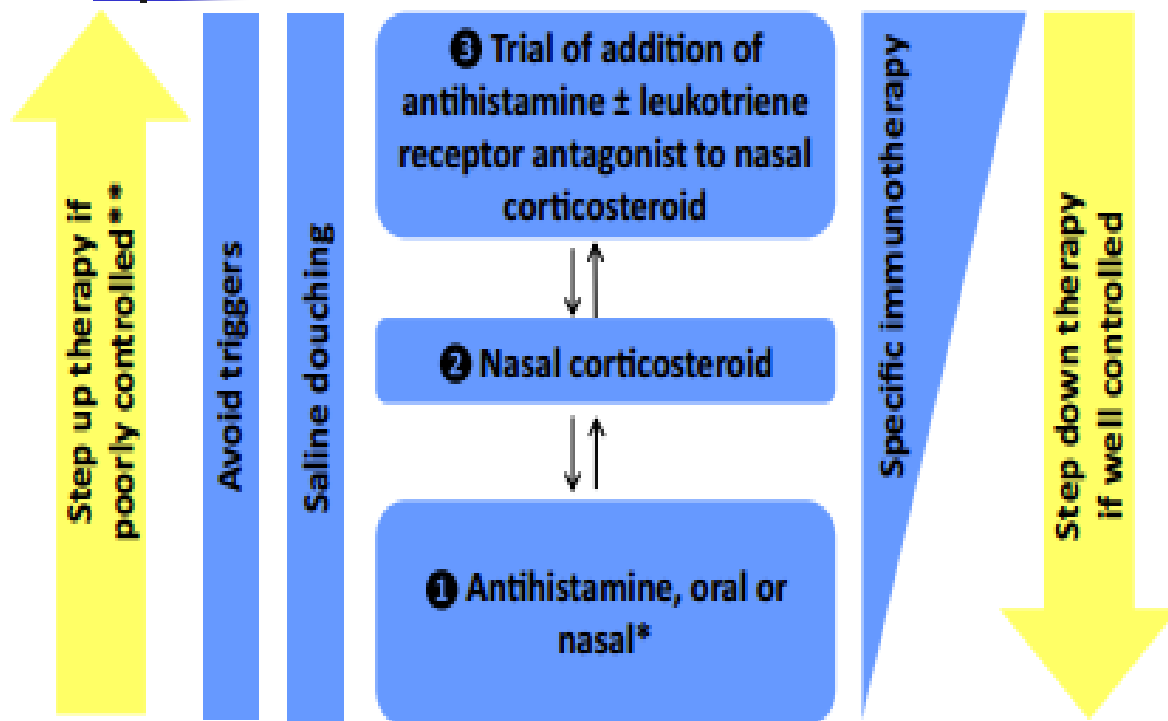
ARIA = Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (аллергический ринит и его влияние на астму).

Bousquet et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;108 (5 suppl):S147. At: <http://www.whiar.org>.

Руководство ARIA : Рекомендации по лечению аллергического ринита



Ступенчатый подход к лечению АР у детей



Монотерапия Монтелукаст эффективна в лечении КАР и САР (2 РКИ у детей и 2 мета-анализа у взрослых)

Allergy

EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY



POSITION PAPER

Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology

G. Roberts^{1,2}, M. Xatzipsalti³, L. M. Borrego^{4,5}, A. Custovic⁶, S. Halken⁷, P. W. Hellings⁸, N. G. Papadopoulos⁹, G. Rotiroti^{10,11}, G. Scadding¹⁰, F. Timmermans¹² & E. Valovirta¹³

Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines 2010 Revision

Jan L. Brożek, MD, PhD,^a Jean Bousquet, MD, PhD,^{b,c,d} Carlos E. Baena-Cagnani, MD,^e Sergio Bonini, MD,^{f,g} G. Walter Canonica, MD,^h Thomas B. Casale, MD,ⁱ Roy Gerth van Wijk, MD, PhD,^j Ken Ohta, MD, PhD,^k Torsten Zuberbier, MD,^l and Holger J. Schünemann, MD, PhD, MSc^a *Hamilton, Ontario, Canada, Montpellier, France, Córdoba, Argentina, Rome, Naples, and Genoa, Italy, Omaha, Neb, Rotterdam, The Netherlands, Tokyo, Japan, and Berlin, Germany*

Следует применять АРЛ для лечения аллергического ринита ?
Ответ : Монтелукаст -у взрослых и детей с сезонным АР и у детей дошкольного возраста с персистирующим АР

16. Should oral leukotriene receptor antagonists be used for treatment of AR?. Recommendation. We suggest oral leukotriene receptor antagonists in adults and children with seasonal AR (conditional recommendation | high-quality evidence) and in preschool children with persistent AR (conditional recommendation | low-quality evidence). In adults with persistent AR, we suggest that clinicians do not administer and patients do not use oral leukotriene receptor antagonists (conditional recommendation | high-quality evidence).

Underlying values and preferences. The recommendation to use oral leukotriene receptor antagonists in adults and children with seasonal AR and in preschool children with persistent AR places a relatively high value on their safety and tolerability and a relatively low value on their limited efficacy and high cost.

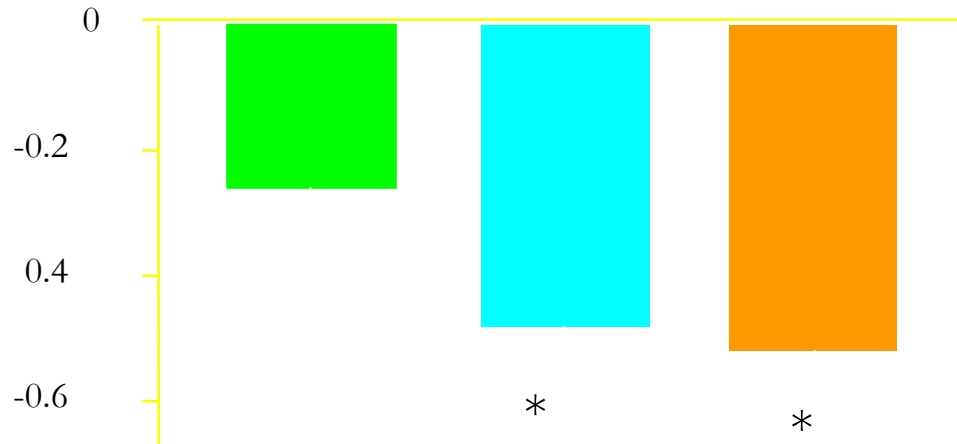
The recommendation not to use oral leukotriene receptor antagonists in adults with persistent AR places a relatively high value on their very limited efficacy and high cost and a relatively low value on a potential small benefit in few patients.

Remarks. Evidence is available only for montelukast. This recommendation refers to the treatment of rhinitis, not to the treatment of asthma in patients with concomitant AR (see recommendation 45).

Эффективность антагонистов рецепторов CysLT1 у больных с сезонным АР

Daytime Nasal Symptoms Score
(0-3 point scale)

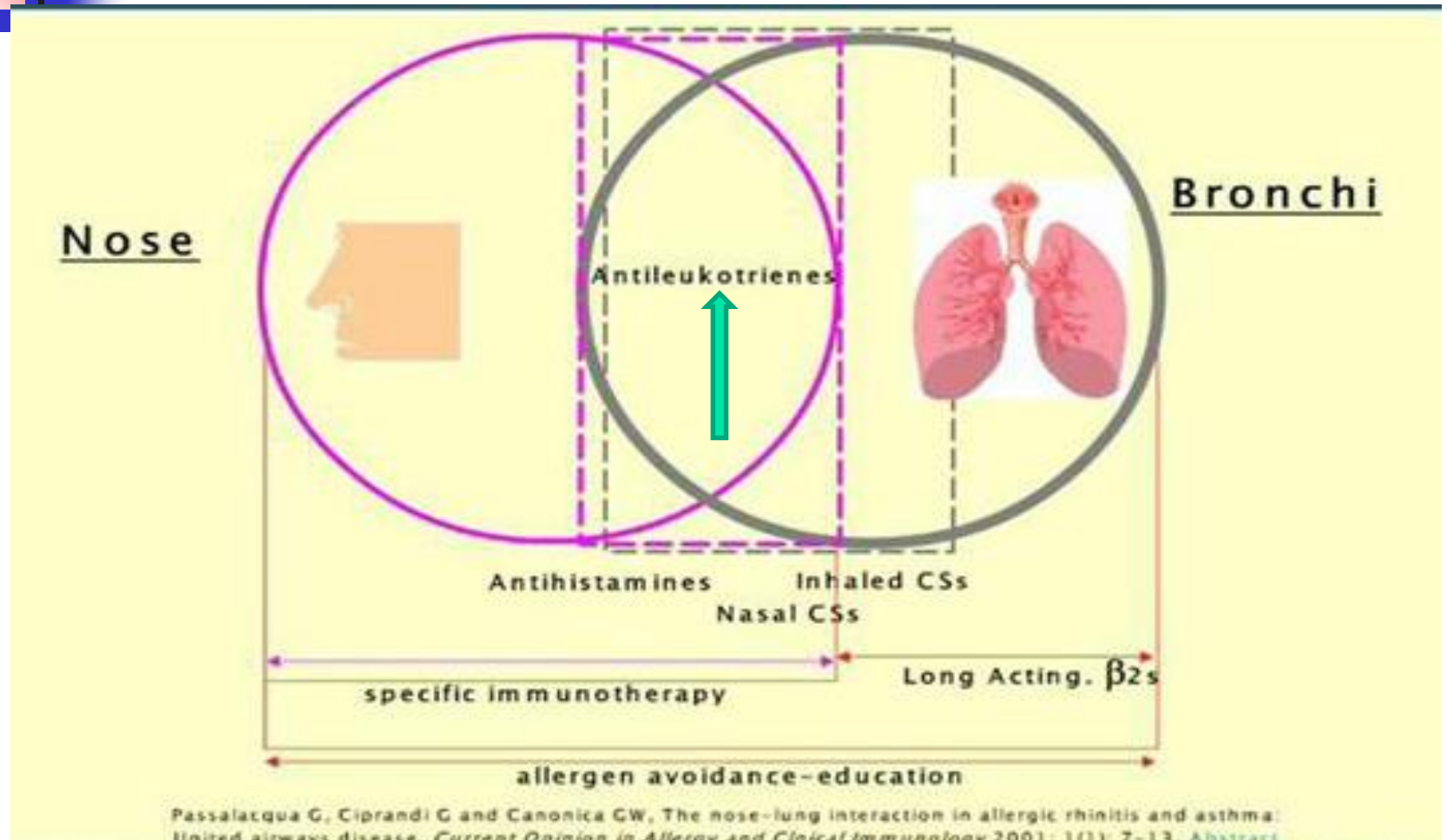
Change from
baseline
(mean, 95% CI)



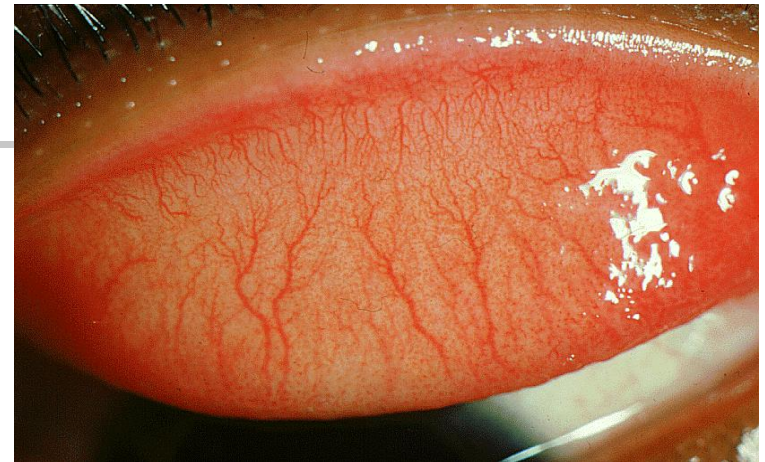
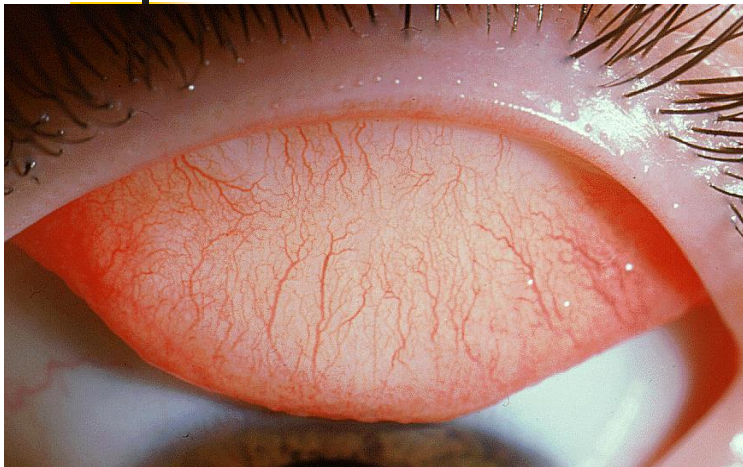
■ placebo, N=149
■ montelukast, N=155
■ loratadine, N=301

mean baseline=2.0
* $p < 0.01$ vs placebo

Лечение аллергического ринита и бронхиальной астмы



Аллергический конъюнктивит сезонный/круглогодичный



Сезонный

>30% пациентов в общей популяции

- у 80% больных с АР
- у 10% больных без АР

Круглогодичный

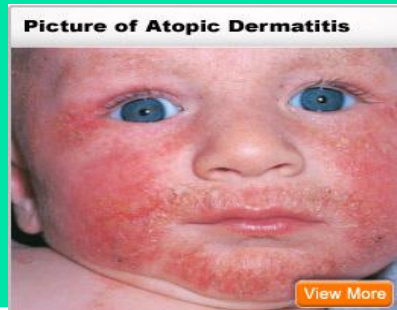
Монтелукаст существенно уменьшал глазные симптомы у больных БА и сезонным АК.

АРЛ >эффективны чем плацебо, но < чем АГП

*Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности АРЛ/
АРЛ+АГП в лечении аллергических заболеваний глаза*

Роль антилейкотриенов в лечении аллергических заболеваний

Атопический дерматит



Точка зрения-ранее назначение АРЛ как модификация течения «аллергического марша»

- клинические случаи/ case report
(монтелукаст, зафирлукаст)

Роль АРЛ еще не определена

**Эозинофильный
эзофагит
Эозинофильный
гастроэнтерит**



Единичные исследования:

Улучшение симптомов

Отсутствие гистологических изменений

**Хроническая
спонтанная
крапивница**

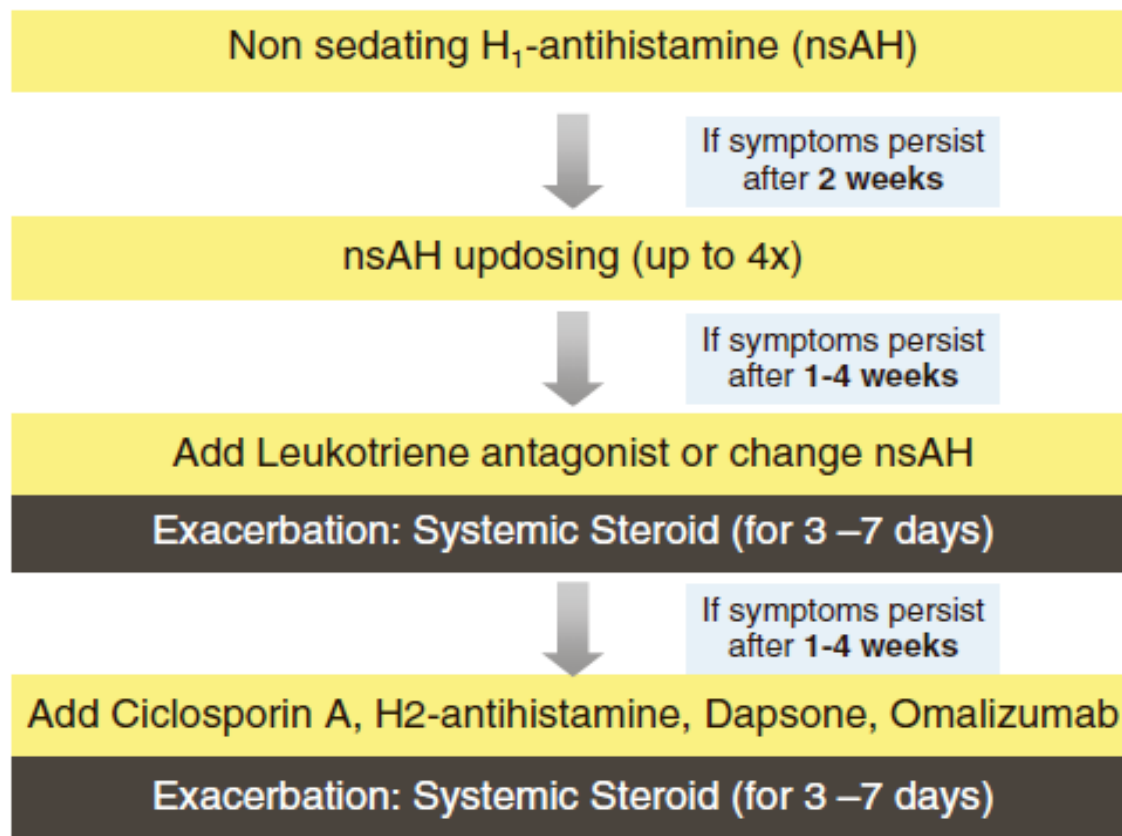


Могут быть использованы как монотерапия или комбинация с АГП при ХК, индуцированной приемом аспирина или НСПВ

Алгоритм лечения больных с хронической крапивницей



Guideline: management of urticaria



Уровни доказательности применения АРЛ у больных с хронической крапивницей



Table 4. Quality of evidence and strength of recommendation not to use this intervention should not be administered because the downsides outweigh the potential benefit clearly

Type of urticaria	Intervention	Quality of evidence ^b	Strength of recommendation against that therapy	Reference
b. Chronic spontaneous urticaria	H ₁ -combination of sedating AH and H ₂ -AH cimetidine	Very low	All strong	(116)
	Sedating H ₁ -AH and β-sympathomimetic terbutaline	Very low		(117, 175)
	⇒ Leukotriene antagonist montelukast alone	Low		(176)
	⇒ Addition of montelukast to nonsedating H ₁ -AH (desloratadine)	Low		(176)
	⇒ Leukotriene antagonist zafirlukast	Low		(177)
	Tranexamic acid	Very low		(65)
	Sodium cromoglicate	Very low		(64)
c. Physical urticaria				
Delayed pressure urticaria	Colchicine	Very low	All strong	(67)
	Indomethacin	Very low		(68)
Symptomatic dermatographism/ Urticaria factitia	Addition of H ₂ -AH to Sedating H ₁ -AH or nonsedating H ₁ -AH	Very low	All strong	(178, 179)
	Nifedipine	Very low		(66)

Следует отметить



Монтелукаст имеет наибольшую доказательную базу и одобрен в Европе и США

FDA-APPROVED INDICATIONS

Drug	Manufacturer	Indication(s)
montelukast (Singulair®) ¹	Merck, generic	- Prophylaxis and chronic treatment of asthma in adults and children one year of age and older - Acute prevention of exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in patients 6 years of age and older - Relief of symptoms of seasonal allergic rhinitis (SAR) patients two years of age and older - Relief of symptoms of perennial allergic rhinitis (PAR) in patients 6 months of age and older
zafirlukast (Accolate®) ²	generic	Prophylaxis and chronic treatment of asthma in adults and children five years of age and older
zileuton (Zyflo®) ³	Cornerstone Therapeutics	prophylaxis and chronic treatment of asthma in adults and children 12 years of age and older
zileuton ER (Zyflo CR®) ⁴	Cornerstone Therapeutics	Prophylaxis and chronic treatment of asthma in adults and children 12 years of age and older



Leukotriene Modifiers
Therapeutic Class Review (TCR)
May 2, 2014



Превосходный профиль безопасности



- * Монтелукаст отлично переносится взрослыми пациентами и детьми. (1-3)
- * У пациентов, леченных монтелукастом в течение 2 лет, изредка отмечались головная боль и боль в животе с более частым возникновением, чем у пациентов, леченных плацебо. (3)
- * Противопоказания практически отсутствуют, а также клинически важные лекарственные взаимодействия с другими препаратами. (4)



Европейский подход – стимулирование генериков*

Комиссия ЕС по внутреннему фармацевтическому рынку в рекомендациях по развитию и регулированию **фармрынка стран ЕС** отметила необходимость стимулирования рынка генериков:

- процедура разрешения к медицинскому применению регуляторными органами должна осуществляться достаточно быстро, в кратчайшие сроки после окончания действия патентной защиты
- создавать благоприятные условия для ценовой конкуренции между препаратами;
- вести информационную работу среди врачей и провизоров/фармацевтов по вопросу генериков

[*http://health-ua.com/articles/444.html](http://health-ua.com/articles/444.html)



Задача врача - выбрать для пациента ОПТИМАЛЬНЫЙ (с клинических и экономических позиций) препарат

...Рынок генерических лекарственных средств
...даёт возможность доступа к новым
высокоэффективным препаратам широких слоев
населения*...

ВАЖНО:

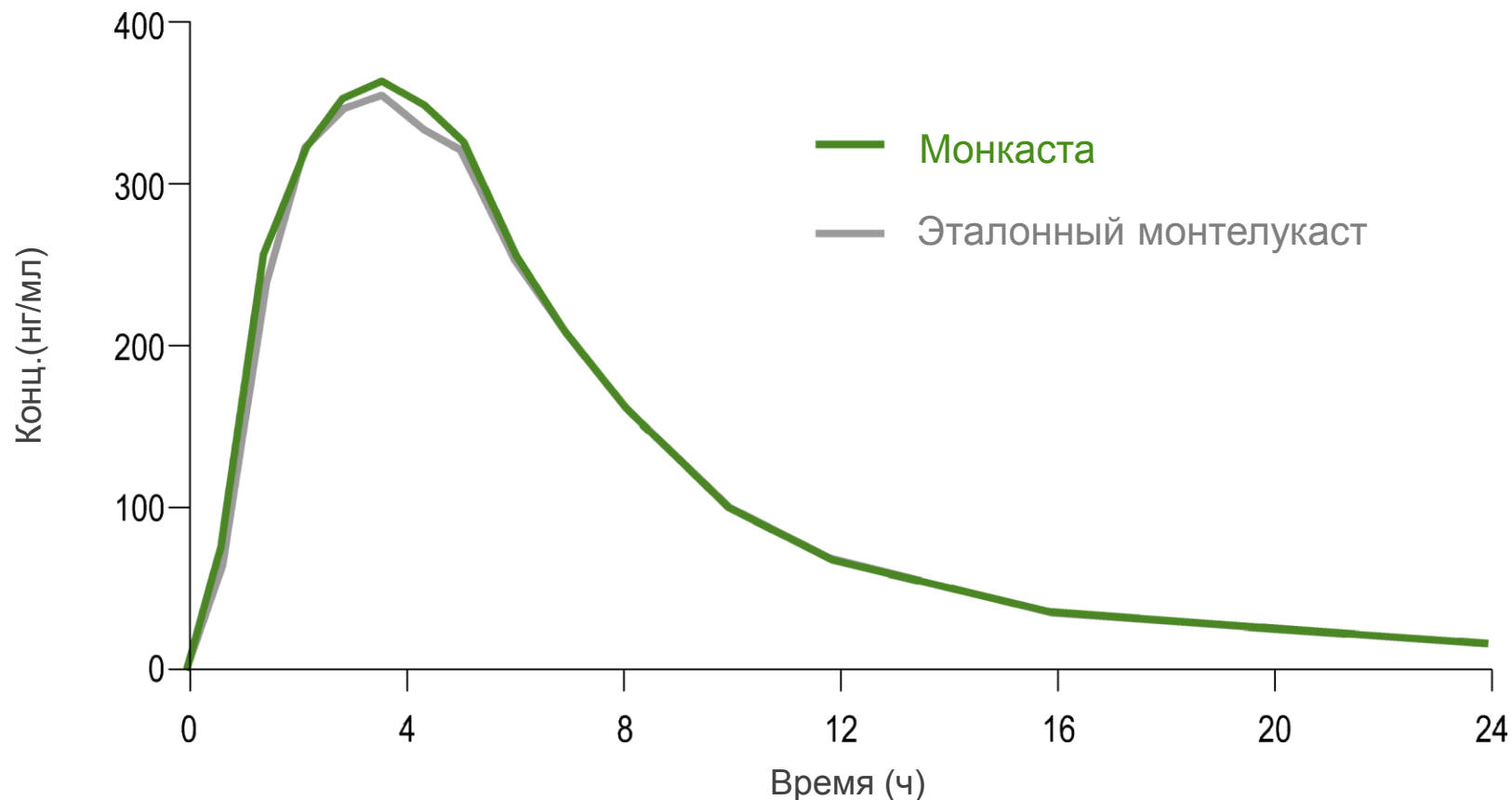
- ✓ сертифицированные GMP производства
- ✓ доказанная биоэквивалентность



<http://pda.apteka.ua/article/298852> Бездетко Н. В.

«Генерики и оригинальные препараты: взгляд фармаколога» #949 (28) 21.07.2014

Таблетки 10 мг Монкаста биоэквивалентны эталонному монтелукасту

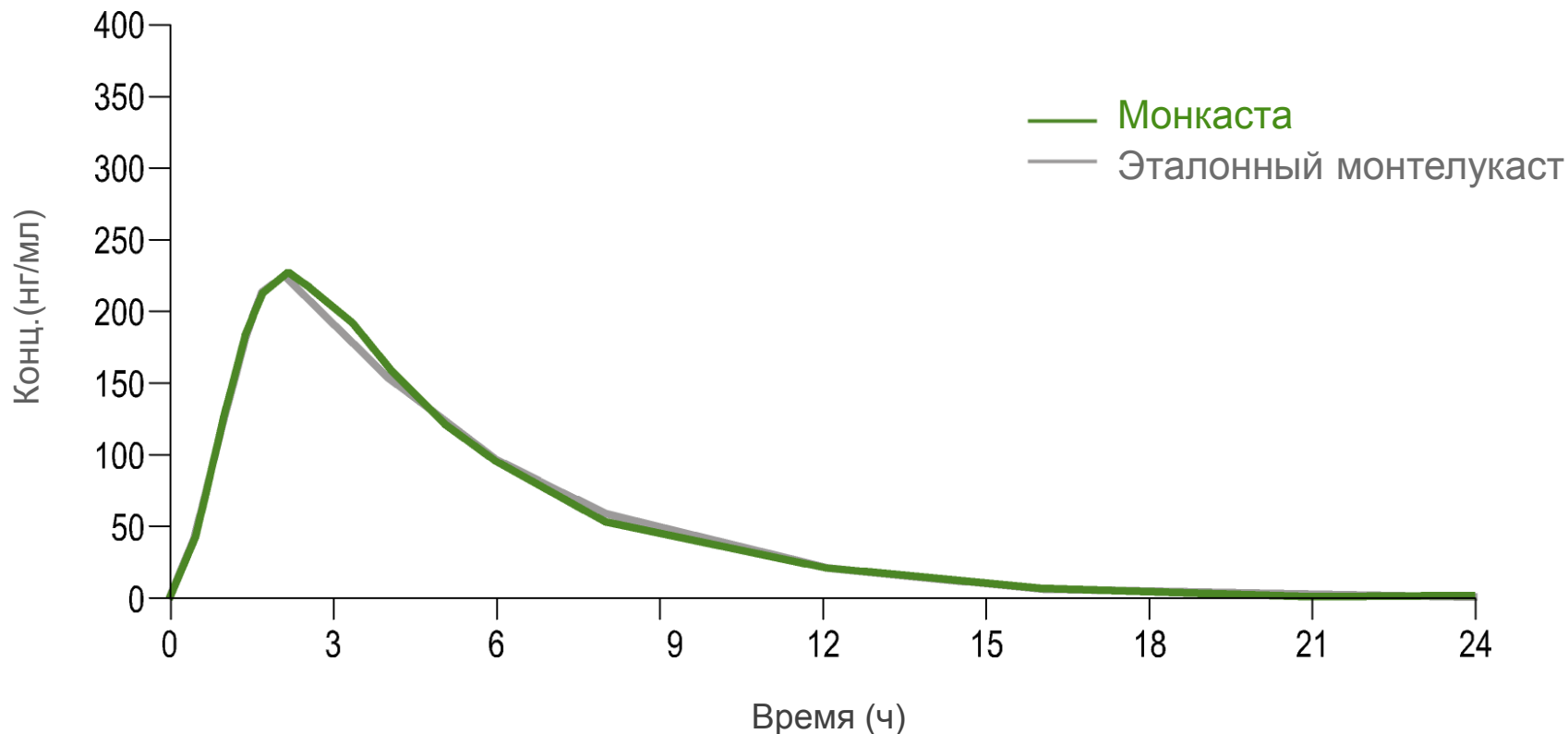


Сравнительное, рандомизированное, однократное, перекрестное исследование биоэквивалентности 10 мг таблеток монтелукаста натрия компании Крка и оригинального производителя на здоровых добровольцах. Data on file, Krka, d. d., Novo mesto, 2006.

Конфиденциально



Жевательные таблетки 5 мг Монкаста также биоэквивалентны эталонному монтелукасту



Монакта одобрена к применению в 30 Европейских странах



Качество Монаксты®
гарантировано несколькими
международными
стандартами (5)

**Принимая решение
о назначении
монтелукаста,
выберите Монаксту®.**



Монкаста выпускается в трех различных дозировках:



Таблетки

- покрытые пленочной оболочкой, 10 мг
Абрикосового цвета, круглые, слегка двояковыпуклые со скошенными краями
- Жевательные таблетки, 5 мг и 4 мг
Розового цвета, слегка двояковыпуклые со скошенными краями, вкус черной вишни



Размер упаковки
28 таблеток

* Монкаста

* 4 мг – дети 2-5 лет

* 5 мг – дети 5-14 лет

* 10 мг – взрослые и подростки с 15 лет

* Прием 1 раз в сутки

* Для лечения астмы – прием вечером

* Для лечения аллергического ринита – в любое время

* Для лечения астмы в сочетании с АР – прием вечером

МОНКАСТА - представитель нового класса препаратов (ингибиторы лейкотриенов), используемых для базисной терапии бронхиальной астмы.



- * Клинический эффект достигает максимума в первый же день лечения
- * Бронходилатация наступает в пределах двух часов после перорального приема одной дозы
- * После отмены Монкасты не наблюдается рикошетного усиления симптомов астмы

Монкаста эффективна в различных клинических ситуациях



Лечение астмы у взрослых и детей старше 2 лет в качестве **дополнительной терапии** для больных с **слабой или умеренной персистирующей астмой**, неадекватно леченных ингаляционными кортикостероидами, у которых β -агонисты короткого действия не обеспечили адекватного клинического контроля над астмой.

Профилактика астмы у взрослых и детей старше 15 лет, где **главной компонентой** является **бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой**.

У взрослых и детей, **которым монтелукаст** показан для лечения астмы, препарат может также обеспечить **облегчение симптомов сезонного аллергического ринита**.

Монтелукаст также может назначаться в качестве **альтернативного лечения при низких дозах ингаляционных кортикостероидов** детям в возрасте от 2 до 14 лет с легкой персистирующей астмой, не имеющим в недавнем прошлом серьезных приступов астмы, которые требовали бы приема пероральных кортикостероидов; а также детям, испытывающим трудности при применении ингаляционных кортикостероидов.

CAP - сезонный аллергический ринит* у больных в возрасте 15 лет и старше



Благодарю за внимание



**ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
НАМН Украины"**