



# Пути достижения контроля бронхиальной астмы. Стратегия двойной противовоспалительной терапии

*Современная концепция лечения бронхиальной астмы (БА) рассматривает в качестве основной цели терапии достижение контроля БА в каждом случае заболевания. Немаловажное значение при решении этой задачи имеет рациональная фармакотерапия. С высокой вероятностью контроля удастся достичь с помощью комбинированной терапии, включающей ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в сочетании с бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА) или антилейкотриеновыми препаратами (АЛТР). В последнее время все большее значение в патогенезе бронхиальной астмы придается лейкотриеновому пути воспаления и роли антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении заболевания. Эти и другие вопросы подробно рассматривались на симпозиуме компании MSD «Пути достижения контроля бронхиальной астмы. Стратегия двойной противовоспалительной терапии», состоявшемся в рамках XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания.*

## Что такое контроль бронхиальной астмы и почему не всегда его удается достичь

Как отметил д.м.н., профессор кафедры пульмонологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, главной целью терапии бронхиальной астмы является контроль над заболеванием. О том, что контроль БА достижим, стали говорить после публикации в 2004 г. результатов двойного слепого годичного исследования GOAL, которое показало, что у больных, получавших комбинированную терапию, вероятность достижения контроля была выше, чем у пациентов, находившихся на монотерапии. Международные документы рекомендуют применять методы терапии БА, ориентированные на уровень контроля, а не на степень тяжести заболевания (которая определяется до начала лечения заболевания). Под контролем понимается степень уменьшения или исчезновения различных проявлений клинической астмы под влиянием проводимого лечения. В последние годы особое внимание уделяется



Профессор А.В. Емельянов



## Сателлитный симпозиум компании MSD

не только контролю текущей ситуации, но и оценке будущего риска: возможность развития обострений, нестабильного течения, снижения легочной функции, побочных эффектов лекарственных препаратов и т.д. Другой важный вопрос: можно ли прогнозировать состояние больного в будущем на основании того, насколько успешно контролировалась астма вчера и сегодня? В зависимости от частоты возникновения симптомов (как дневных, так и ночных), потребности больных в ингаляциях короткодействующих бронхолитиков, показателей функции внешнего дыхания выделяют контролируемую, частично контролируемую и неконтролируемую БА. J. Bousquet и P. Kuna использовали математическую модель А. Маркова, позволяющую прогнозировать вероятность какого-либо события в будущем. Полученные результаты показывают: у 70% пациентов с контролируемой астмой заболевание будет контролируемым и в дальнейшем, у 20% может перейти в частично контролируемую БА, у небольшой части больных – в неконтролируемую БА. У 70% больных с частично контролируемой астмой сохранится тот же уровень контроля, у 10% заболевание будет контролируемым, у 18% – перейдет в неконтролируемую астму. Если исходно астма не контролируется, то в 90% случаев контроль остается на том же низком уровне, без лечения вероятность перехода такой астмы в контролируемую очень мала. Таким образом, чем лучше контролируется заболевание, тем ниже риск развития обострения у пациентов в будущем. Отечественные и зарубежные исследования убедительно демонстрируют, что, к сожалению, в большинстве случаев полный контроль БА не достигается. Так, исследование AIRE (2000) показало, что в 94,7% случаев контроль не отвечает критериям контроля GINA. Исследование INSPIRE выявило, что у 51% больных контроль астмы не отвечает критериям GINA, несмотря на применение ИГКС (в виде монотерапии) и даже комбинированной терапии ИГКС и ДДБА. Негативную роль играют неправильный подбор дозы препарата, невозможность больных посещать специалистов. В результате отсутствие контроля ведет к повышению стоимости лечения и снижает качество жизни. В реальной клинической практике оценка контроля БА должна быть простой и универсальной, чтобы можно было быстро оценить эффект от применения различных способов лечения и лекарственных препаратов. Очень важно, чтобы такую оценку могли выполнить не только специалисты-пульмонологи, но и терапевты. За рубежом разработаны два специальных опросника, которые переведены на русский язык и валидированы у пациентов. Опросник Asthma Control Test (ACT) состоит из пяти основных вопросов. Чем больше пациент набирает баллов по этому опроснику, тем выше контроль течения заболевания. ACT

может быть использован как у взрослых, так и у детей. При использовании другого опросника – Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) – чем выше сумма баллов, тем хуже контроль. Сравнительные исследования показали, что между этими опросниками существует высокая корреляция – 0,9. Таким образом, в практике можно использовать оба варианта. На достижение контроля астмы отрицательно влияет наличие сопутствующих заболеваний (аллергический ринит, синусит, ожирение). Так, аллергический ринит снижает качество жизни больных, способствует развитию обострений, увеличивает частоту обращений за неотложной помощью и может стать причиной госпитализации. Столь же вредное воздействие способны оказать сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, хроническая обструктивная болезнь легких, которая у части пациентов может сочетаться с БА, и курение. Большое значение имеет дисциплинированность больных, а именно соблюдение врачебных рекомендаций (в настоящее время распространен термин «комплаентность», или «комплаенс»).

Комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов с Сингуляром предпочтительна у детей до 4 лет; у больных с сочетанием БА и аллергического ринита; у пациентов с аспириновой БА (встречается в основном у взрослых людей); у курильщиков; при наличии побочных эффектов от ДДБА; при отсутствии контроля астмы, несмотря на использование ингаляционных стероидов и ДДБА.

Широко используемый сегодня метод лечения БА – применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Другим распространенным способом лечения является комбинированная терапия ИГКС и длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА). Клинические исследования показывают, что такая комбинированная терапия повышает эффективность лечения пациентов, страдающих БА. В последнее время все чаще используют сочетание ИГКС, а также комбинаций ИГКС + ДДБА, и антилейкотриеновых препаратов, например монтелукаста (Сингуляра). Такая комбинация позволяет повысить эффективность лечения.

пульмонология



## XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания

Комбинация ИГКС с Сингуляром предпочтительна в следующих случаях:

- у детей до 4 лет;
- у больных с сочетанием астмы и аллергического ринита;
- у пациентов с аспириновой БА (встречается в основном у взрослых людей);
- у курильщиков;
- при наличии побочных эффектов от ДДБА;
- при отсутствии контроля астмы, несмотря на использование ингаляционных стероидов и ДДБА.

Монтелукаст (Сингуляр) может быть использован у больных в качестве монотерапии и в комбинации с ИГКС либо в тройной комбинации с ИГКС и ДДБА.

В заключение профессор А.В. Емельянов еще раз подчеркнул, что достижение контроля астмы – основная цель лечения этого заболевания. В этом врачам могут помочь опросники АСТ и АСQ-5. При неконтролируемой астме важно проанализировать причины, которые препятствуют достижению контроля, включая правильность диагноза, степень дисциплинированности больных, наличие сопутствующих заболеваний. Комбинированная терапия, включающая ИГКС или ИГКС и ДДБА или антилейкотриеновые препараты, в сравнении с монотерапией ИГКС или комбинацией ИГКС + ДДБА, позволяет достичь контроля астмы у большего числа больных.

### Результат применения монтелукаста в базисной терапии больных бронхиальной астмой различной степени тяжести

Продолжил тему подбора рациональной фармакотерапии д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральской государственной медицинской академии, президент Российского респираторного общества И.В. ЛЕЩЕНКО. Он отметил, что лечение БА только путем применения ИГКС невозможно. Гораздо эффективнее использовать комбинацию ИГКС с ДДБА или двойную противовоспалительную терапию ИГКС с антилейкотриеновыми препаратами.

В подтверждение своих слов профессор Лещенко привел результаты собственного исследования, целью которого была оценка клинико-функциональной и лабораторной эффективности антагонистов лейкотриеновых рецепторов при БА различной степени тяжести. Участники исследования, страдающие БА, были разделены на группы с учетом тяжести заболевания и терапии, полученной ранее:

- 1) больные с легкой персистирующей астмой (n = 23), ранее получавшие терапию низкими дозами ингаляционных стероидов;



Профессор И.В. Лещенко

- 2) больные с легкой персистирующей астмой (n = 32), не принимавшие лекарственных средств;
- 3) больные с астмой средней тяжести (n = 77), ранее принимавшие средние дозы ИГКС;
- 4) больные с тяжелой астмой (n = 33), получавшие предшествующую терапию высокими дозами ИГКС.

В клиническом исследовании группе 1 назначили монтелукаст (10 мг/сут), суточную дозу ИГКС в первый месяц сократили вдвое, а затем отменили. Группу 2 получала монтелукаст (10 мг/сут) в качестве монотерапии. Группу 3 разделили на 2 подгруппы – основную, в которой больные в дополнение к ИГКС принимали монтелукаст, и контрольную, пациентам которой были назначены ИГКС в сочетании с ДДБА. Группу 4 также разделили на основную подгруппу (ИГКС, системный стероид и монтелукаст) и контрольную (ИГКС, системный стероид и ДДБА). Было проведено сравнение групп 1 и 2, в группах 3 и 4 сопоставлялись результаты основных и контрольных подгрупп. Оценка проводилась 1 раз в месяц в течение полугода.

Группу 1 с контролируемым течением астмы перевели с ИГКС на монтелукаст с целью выяснить, поддерживает ли монтелукаст контролируемое течение заболевания. По результатам исследования, в группе 1 контролируемое течение заболевания сохранялось, интенсивность воспаления была невысокой, но имела тенденцию к увеличению. Монотерапия монтелукастом поддерживала контролируемое течение болезни в данной небольшой группе пациентов, но оказывала не столь мощный противовоспалительный эффект, как ИГКС. В группе 2 оценивались клинико-функциональные показатели.





## Сателлитный симпозиум компании MSD

Так, у всех больных было выявлено улучшение состояния, однако уровень эозинофилов в мокроте был выше, чем у больных 1-й группы. Он снизился через 6 месяцев, но не до уровня, определяемого у пациентов 1-й группы.

В группе 3 исходные показатели были хуже, чем в первых двух группах. Через три месяца и в основной, и в контрольной подгруппах удалось достичь контролируемого течения заболевания. Однако уровень эозинофилов, отражающий интенсивность воспаления, был достоверно ниже в основной группе (получавшей монтелукаст), тогда как потребность в применении бета-2-агонистов короткого действия оказалась ниже у пациентов контрольной группы, где применялось сочетание ИГКС с ДДБА.

У больных 4-й группы с тяжелым течением астмы в начале исследования частота суточного использования короткодействующих бета-2-агонистов достигала 4–5 раз в сутки. Повышенный уровень эозинофилов отмечен и в основной, и в контрольной подгруппах. Через 3 месяца наблюдалось его достоверное уменьшение. В подгруппе, получавшей тройную противовоспалительную терапию, уровень эозинофилов был ниже, чем в контрольной группе, получавшей двойную терапию.

«Таким образом, – подвел итог профессор И.В. Лещенко, – антагонисты лейкотриеновых рецепторов (в частности монтелукаст) в некоторых случаях (при легкой астме) могут назначаться в виде монотерапии как альтернатива низким дозам ИГКС. В исследованных нами небольших группах достигался определенный клинический эффект при менее выраженном действии на уровень эозинофилов. При оценке результатов всегда важно принимать во внимание и размер группы пациентов, и исходное состояние, и фенотип заболевания, и многие другие факторы. Наши данные также показали, что монтелукаст можно рассматривать как эффективное дополнение к терапии ингаляционными или системными ГКС у больных среднетяжелой и тяжелой БА соответственно».

### Бронхиальная астма сегодня. Приоритетные задачи диагностики и лечения

**А**кадемик РАМН, директор НИИ пульмонологии А.Г. ЧУЧАЛИН отметил, что середина 1990-х гг. – период, когда во многом изменились подходы к терапии БА. Была разработана программа «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA) с целью развития взаимодействия между врачами, лечебными учреждениями и официальными инстанциями и распространения информации о подходах к лечению больных БА, а также для того, чтобы обеспечить внедрение результатов научных исследований в стандарты лечения БА. Впервые на международном уровне было принято современное



Академик А.Г. Чучалин

положение о том, что астма – хроническое заболевание, в основе которого лежит воспаление дыхательных путей. Такой подход привел к формированию концепции базисной противовоспалительной терапии, включающей комбинацию ИГКС и ДДБА.

Академик А.Г. Чучалин подчеркнул, что Россия – первая страна в мире, разработавшая национальную программу лечения астмы (1995–2005). Большое внимание было уделено правильной трактовке болезни, диагностическим критериям, определению степени тяжести БА, международным рекомендациям по лечению и образовательным программам для врачей и пациентов. Были приняты важные документы формулярной системы и выработаны рекомендации по различным аспектам БА. За очень короткое время наши специалисты быстро освоили и внедрили современные международные рекомендации, которые позволили изменить качество жизни больных астмой. С 1995 г. российские медики сформулировали около 40 клинических рекомендаций по аспириновой астме, методам гипосенсибилизации, медикаментозной терапии, определению инвалидности и др. Начиная с 2007 г. российские врачи принимали участие в симпозиумах по определению уровня контроля течения бронхиальной астмы и других болезней. Академик А.Г. Чучалин призвал пульмонологов не останавливаться на достигнутом. Перед специалистами стоит серьезная проблема – индивидуализировать лечение больных. «Это означает, что нужно учитывать абсолютно все – общее состояние больного, качество дыхания, функции дыхания, объем медикаментозной терапии», – подчеркнул А.Г. Чучалин.

пульмонология



## XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания

К сожалению, результаты монотерапии глюкокортикостероидами и комбинированной терапии ИГКС и ДДБА оказались недостаточными для полного подавления воспаления. В последнее время все активнее применяется комбинация ИГКС и ДДБА с антилейкотриеновым препаратом – монтелукастом (Сингуляром). А.Г. Чучалин выразил уверенность в появлении в клинической практике новых, еще более совершенных лекарственных препаратов.

### Почему АЛТР заняли свое место рядом с ИГКС в терапии астмы

Все больше внимания при разработке подходов к лечению бронхиальной астмы уделяется самостоятельному лейкотриеновому пути воспаления, который имеет важное значение в патогенезе БА. Профессор, зав. кафедрой клинической аллергологии РМАПО Л.А. ГОРЯЧКИНА напомнила, что лейкотриены способны вызвать сокращение гладкой мускулатуры стенки бронха, отек дыхательных путей, гиперсекрецию слизи, гиперреактивность дыхательных путей.

Профессор Л.А. Горячкина отметила, что ИГКС блокируют синтез практически всех медиаторов воспаления и эффекты медиаторов, чувствительных к кортикостероидам. Однако и при системном, и при местном, в том числе ингаляционном, применении их влияние на лейкотриеновый путь воспаления и опосредованные лейкотриенами симптомы БА не до конца изучено и, по-видимому, незначительно. Применение же АЛТР патогенетически обосновано тем, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов, селективно блокируя цистеинил-лейкотриеновый рецептор 1, подавляют множественные эффекты медиаторов аллергии, активированных клеток, формирующих как локальное, так и системное воспаление. Одним из наиболее современных, удобных, хорошо изученных в клинических исследованиях антагонистов лейкотриеновых рецепторов, с наименьшим количеством побочных эффектов, является монтелукаст (Сингуляр). Этот препарат в России разрешен к применению детям с 2 лет, в США и странах Европы – детям с 6 месяцев при бронхиальной обструкции. В клинических исследованиях доказано, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов обеспечивают дополнительный терапевтический эффект у больных, у которых не достигается полный эффект при применении ГКС. При достижении стабилизации состояния возможно снижение дозы ингаляционных стероидов. У некоторых пациентов с астмой Сингуляр (монтелукаст) может являться альтернативой низким дозам топических стероидов. Так, в проведенном в Германии исследовании MONICA, в котором приняли участие 290 клиник и 1681 человек, пациентам, у которых не было эффекта от приема топических стероидов или комбинированных препаратов, к текущей терапии до-



Профессор Л.А. Горячкина

бавляли антагонист лейкотриеновых рецепторов. У 83,2% больных отмечалось улучшение контроля заболевания. Л.А. Горячкина привела результаты другого исследования, проведенного в Великобритании. Была отобрана группа пациентов, у которых монотерапия топическими стероидами оказалась неэффективной. Одним пациентам добавляли к терапии антагонисты лейкотриеновых рецепторов, другим – длительно ДДБА. Оценка результатов производилась по мини-опросникам, которые заполняли больные. После 2 месяцев лечения было показано, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов и ДДБА были эквивалентны друг другу при назначении в качестве дополнительной терапии к ИГКС.

В заключение профессор Горячкина еще раз подчеркнула, что АЛТР могут использоваться в монотерапии при легкой БА, являясь альтернативой низким дозам ИГКС. При любой степени тяжести астмы добавление монтелукаста у пациентов, получающих ИГКС, и даже у пациентов, получающих комбинированную терапию ИГКС и ДДБА, обеспечивает дополнительный терапевтический эффект. При достижении стабилизации состояния возможно постепенное снижение дозы ИГКС. Следует также помнить о высоком профиле безопасности монтелукаста и совместимости его с любыми препаратами, рекомендованными в лечении БА. Кроме того, приверженность детей к лечению Сингуляром значительно выше, чем к лечению ИГКС, поскольку это таблетированная форма, а не ингалятор, и частота применения препарата – всего один раз в сутки. ☺

Подготовил Г. Ермаченков



# КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ<sup>3\*</sup>

**НОВОЕ:  
СИНГУЛЯР<sup>®†</sup>**  
**для пациентов  
с астмой  
и аллергическим  
ринитом<sup>1,2</sup>**



**Для лечения пациентов с астмой  
и аллергическим ринитом,  
которым показан СИНГУЛЯР<sup>®†</sup>**

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ  
**СИНГУЛЯР<sup>®</sup>**  
(монтелукаст натрия, MSD)

**Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного  
препарата СИНГУЛЯР<sup>®†</sup> / SINGULAIR<sup>®†</sup>**

**Торговое название:** СИНГУЛЯР<sup>®</sup>.

**Международное непатентованное название:** монтелукаст.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

**Состав.** 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

**Активное вещество:** монтелукаст – 10 мг, 5 мг, 4 мг.

**Фармакотерапевтическая группа:** лейкотриеновых рецепторов блокатор.

**Код АТХ:** R03DC03.

**Показания к применению.** Профилактика и длительное лечение бронхальной астмы у взрослых и детей начиная с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение гиперчувствительных пациентов с бронхальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет).

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет.

**Применение при беременности и лактации.** СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

**Способ применения и дозы.** Внутри 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯРа один раз в сутки вечером.

**Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом.** Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. **Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами.** Дозировка для детей в возрасте 2-5 лет составляет одну жевательную таблетку 4 мг в сутки.

**Общие рекомендации.** Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

**Назначение СИНГУЛЯРа одновременно с другими видами лечения астмы.**

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

**Побочное действие.** В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно вызывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯРа, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

**Передозировка.** Данных о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРа пациентами с бронхальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРа у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхальной астмы.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** СИНГУЛЯР не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

**Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами.** Данных, свидетельствующих о том, что прием СИНГУЛЯРа влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

\* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15–85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР<sup>®†</sup> назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получили 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

**Литература:** 1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org. 2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086–1096. 3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

**Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.**



ООО «МСД Фармасьютикалс»: Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.merck.com  
Copyright © Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус-Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены.  
†СИНГУЛЯР<sup>®</sup> – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, 02-2013-SGA-02-2011-RUS-014-JA