

И.В.Лещенко<sup>1</sup>, Н.Д.Пономарева<sup>2</sup>

## Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов при лечении больных бронхиальной астмой

1 – ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия Росздрава", г. Екатеринбург;

2 – Областная клиническая больница № 1, г. Екатеринбург

*I.V.Leshchenko, N.D.Ponomareva*

## Antagonists of leukotriene receptors in treatment of patients with bronchial asthma

Известно, что в группу лекарственных препаратов, назначаемых для устранения и предотвращения симптомов и обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА), входят базисные, контролирующие течение заболевания, и симптоматические средства [1, 2]. В настоящее время вместо ранее существовавшего термина "противовоспалительные средства" употребляется "средства длительного контроля над персистирующей БА". Одной из причин этого, по-видимому, является отсутствие точного указания в рамках *Food and Drug Administration* (FDA) о том, что в действительности означает "золотой стандарт" противовоспалительной терапии при БА.

Созданные в последние годы препараты для лечения БА, казалось, предоставили возможность полного контроля над заболеванием. Однако на практике этого не произошло. По данным *K.F.Rabe et al.* [3], только у 5 % пациентов БА хорошо контролируется. Результаты недавно завершенных, тщательно организованных контролируемых клинических испытаний свидетельствуют о том, что при использовании ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) положительного эффекта удается достичь не у всех, а лишь у 70–80 % больных, низким остается их качество жизни [4, 5]. По данным Российского исследования качества жизни у больных БА [6] установлено, что чаще контролируемое течение БА достигается у больных с легкой БА. Установлено, что процент больных с тяжелой БА увеличивался с возрастом, при этом во всех возрастных группах преобладали пациенты с неконтролируемым течением заболевания [6].

Одной из причин неконтролируемого течения БА может быть небрежное отношение больного к приему базисных препаратов, несоблюдение предписанной схемы лечения и низкая комплаентность. Так, в Великобритании только 41,1 % пациентов регулярно применяют базисную терапию [7, 8], в Нидерландах эта цифра составляет 31 % [7, 8], в США – 21 % [9]. По данным *S.M.Sawyer et al.* [10], в Австралии 45 % взрослых не используют противоастматические препараты для контроля заболевания.

В некоторых работах авторами отмечена низкая приверженность пациентов противоастматическим средствам [11]. Во многих исследованиях констатируется нерегулярность выполнения пациентами врачебных назначений, особенно в отношении ингаляционных лекарственных препаратов и, прежде всего, ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), которые вызывают у больных настороженное отношение [12]. Значительные проблемы у них возникают во время ингаляций лекарственных средств. Многие пациенты плохо владеют техникой ингаляций. Только около 15 % больных БА правильно пользуются противоастматическими препаратами.

В некоторых случаях неконтролируемое течение БА связано с истинной неэффективностью ГКС (например, при развитии устойчивости к ним) [13], недостаточным поступлением препаратов в бронхи или сочетанием этих факторов. Имеются сведения, что в организме человека кортикостероиды не подавляют синтез лейкотриенов [11, 14]. Существует обеспокоенность в отношении безопасности длительного применения иГКС, особенно в высоких дозах, детьми и пожилыми людьми [15]. Актуальной остается и проблема стероидофобии. Среди пациентов с БА широко распространено предубеждение перед лечением кортикостероидными препаратами [16, 17].

### Новые лекарственные препараты и схемы лечения БА

Нерешенные проблемы побуждают исследователей к поиску альтернативных фармакологических средств, воздействующих на воспалительные изменения в дыхательных путях, эффективных и обладающих хорошей переносимостью. По мере углубления знаний о патофизиологии БА для решения этих терапевтических задач были разработаны новые модели заболевания (*in vitro* и в экспериментах на животных), синтезированы и изучены новые классы лекарственных препаратов. Проведены клинические испытания антилейкотриеновых препаратов (АЛП), блокаторов фактора активации тромбоцитов и тромбосана, антител к иммуноглобулину E, лимфоцитам CD4,

интерлейкину-4, интерлейкину-5, фактору некроза опухоли, растворимых рецепторов интерлейкина-4, ингибиторов триптазы, антагонистов рецептора NK-2 (рецептор клеток-киллеров).

АЛП относятся к новому классу лекарственных препаратов, которые одобрены для практического применения при лечении больных БА [1, 2, 18, 19]. Известно, что лейкотриены являются наиболее важными медиаторами воспаления дыхательных путей при БА. Это биологически активные жирные кислоты, образующиеся из арахидоновой кислоты под действием 5-липоксигеназы [19, 20]. Цистеиниловые лейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) открыты и описаны в конце 70-х гг. XX в., являются мощными провоспалительными медиаторами и вызывают бронхоконстрикторный эффект, повышают продукцию слизи, вызывают отек и гиперреактивность дыхательных путей и ремоделирование стенки бронхов, полностью соответствуя активности медленно действующей субстанции анафилаксии. Важная роль в воспалении дыхательных путей при БА принадлежит цистеиниловому лейкотриену LTD<sub>4</sub>, который, взаимодействуя со специфическими рецепторами, вызывает бронхоконстрикцию, усиливает сосудистую проницаемость и секрецию слизи [21].

Поскольку доказана важная роль лейкотриенов и, в частности, LTD<sub>4</sub> в патогенезе БА, фармацевтические компании сосредоточились на разработках соединений, способных подавлять продукцию лейкотриенов или их действие на ткань. Клинические испытания АЛП продолжались более 10 лет. В 1996 г. комиссия FDA одобрила для широкого применения первый препарат этой группы — антагонист рецепторов цистеиниловых лейкотриенов зафирлукаст. Затем на рынок поступили ингибитор синтеза лейкотриенов (ингибитор синтеза 5-липоксигеназы) zileuton и антагонист рецептора цистеиновых лейкотриенов монтелукаст [21, 22]. Все перечисленные препараты предназначены для приема внутрь. В России зарегистрированы антагонисты рецепторов LTD<sub>4</sub> зафирлукаст и монтелукаст. К их достоинствам можно отнести высокую биодоступность при пероральном применении, возможность одно- или двукратного ежедневного приема, низкую частоту развития побочных эффектов. АЛП эффективны не во всех случаях БА, что можно объяснить различными патогенетическими механизмами этого заболевания и различными механизмами действия самих препаратов. Имеющиеся данные свидетельствуют, что антилейкотриены оказывают лечебное действие не менее чем у 50 % больных с БА разной этиологии, но чаще всего при БА, связанной с непереносимостью аспирина [23].

В международных согласительных документах по БА [1, 2] при легком персистирующем течении заболевания ингибиторы лейкотриеновых рецепторов рассматриваются как альтернатива ИГКС, поскольку они обладают высокой биодоступностью при пероральном приеме, противовоспалительным эффектом, уменьшают выраженность симптомов заболевания, безопасны и не требуют длительного обучения

больного [24–26]. Согласно рекомендациям по БА [1, 2] ИГКС и длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты следует назначать начиная со средней степени тяжести заболевания. Вероятность их положительного эффекта в подобных ситуациях выше по сравнению с монотерапией высокими дозами ИГКС. Перевод на высокие дозы ИГКС почти не улучшает контроль БА и повышает риск побочных эффектов [27]. Присоединение к лечению базисного препарата из другого класса предпочтительнее по сравнению с увеличением дозы ИГКС [1, 2]. Системные побочные действия ингаляционных длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов, таких как стимуляция сердечно-сосудистой системы, тремор скелетных мышц и гипокалиемия, являются основанием для ограничения их применения. Возможно сочетание ИГКС и ингибиторов лейкотриеновых рецепторов [1, 2]. В научной литературе имеются доказательства использования АЛП в качестве дополнения к лечению ИГКС, что позволяет улучшить контроль БА у больных, для которых монотерапия ИГКС оказалась неэффективной, и снизить их суточную дозу [28, 29]. АЛП хорошо переносятся, и побочные эффекты при их применении встречаются чрезвычайно редко. Лечение зафирлукастом сопровождалось явлениями гепатотоксичности, поэтому в ходе приема этого препарата рекомендуется проводить мониторинг функциональных печеночных проб. Есть сообщения о развитии синдрома *Churg–Strauss* на фоне лечения перечисленными препаратами (1 случай в год на 25–150 тысяч пациентов) [30]. В большинстве эпизодов развития синдрома *Churg–Strauss* сопутствовало уменьшению дозы системных ГКС у больных с не верифицированным первичным системным васкулитом [31]. Этиологическая связь между приемом АЛП и синдромом *Churg–Strauss* не выявлена [32–34].

### Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии у больных персистирующей БА

Систематических обзоров литературы о применении антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии у больных персистирующей БА не найдено. Три рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, в которых участвовали 1 300 пациентов с неконтролируемым течением БА, использующих только  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, показали, что применение в течение 13 недель АЛП, по сравнению с плацебо, значительно уменьшает клинические симптомы заболевания и снижает потребность в коротко действующих  $\beta_2$ -агонистах [35–37]. В данных работах установлено, что терапия зафирлукастом (20 мг ежедневно 2 раза в день) по сравнению с плацебо, значительно сокращает дневные и ночные симптомы БА и суточную потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия. В рандомизированном контролируемом исследовании (762 человека с персистирующей БА) [35] выявлено, что лечение зафирлукастом, по сравнению с плацебо, приводит к значительному уменьшению частоты

дневных симптомов, пробуждения в ночное время и потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия. Утреннее значение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов, получающих зафирлукаст, достоверно превышало данный показатель у больных, принимающих плацебо. В систематическом обзоре *F. Ducharme* показано, что АЛП безопасны в использовании, и только превышение стандартной дозы лекарственного средства приводило к достоверному увеличению частоты гиперперментемии печени с 0,7 до 5 % [38].

## АЛП и иГКС

### Сравнение эффективности АЛП и иГКС

В рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивалась эффективность АЛП и иГКС в течение периода от 4 до 37 недель у пациентов с персистирующей легкой и среднетяжелой БА в возрасте  $\geq 2$  лет [39]. Оценивались количество обострений, требующих применения системных ГКС, функция внешнего дыхания (ФВД), индексы контроля течения БА, неблагоприятные эффекты и число выбывших из исследования. Суточная доза иГКС составляла 400 мкг эквивалента беклометазона. У пациентов, получавших АЛП, на 60 % чаще развивалось обострение БА, требующее назначения системных ГКС, по сравнению с пациентами, которые применяли иГКС. Установлены клинические преимущества и достоверно лучшие показатели ФВД у больных, регулярно использующих иГКС по сравнению с пациентами, принимающими АЛП. Риск побочных эффектов не различался между группами сравнения, но терапия АЛП у 30 % больных приводила к выбыванию из исследования вследствие слабого контроля над течением БА [40]. По результатам систематического обзора терапия иГКС в суточной дозе 400 мкг эквивалента беклометазона более эффективна, чем лечение АЛП, назначенными в обычной суточной дозе [39, 40]. По нашему мнению, в настоящее время точная эквивалентность доз АЛП и иГКС не установлена.

В 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, посвященных сравнительной оценке эффективности беклометазона (400–800 мкг в сутки) и монтелукаста (10 мг в сутки), назначаемых пациентам с легкой персистирующей и среднетяжелой БА в течение 6–12 недель, установлена клиническая эффективность, снижение бронхиальной гиперреактивности и улучшение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) в группах больных, принимающих беклометазон или монтелукаст, по сравнению с пациентами, получающими плацебо [41–43]. В работе *R.A. Baumgartner et al.* [42] у больных БА установлен равнозначный прирост показателя ОФВ<sub>1</sub> через 6 недель лечения беклометазоном (400 мкг в сутки) или монтелукастом (10 мг в сутки) по сравнению с группой плацебо. В исследовании *G. Riccioni et al.* [43] 12-недельная терапия беклометазоном в суточной дозе 800 мкг обеспечила более выраженное уменьшение бронхиальной гиперреактивности и более вы-

раженный прирост ОФВ<sub>1</sub> у больных с БА по сравнению с лечением монтелукастом в дозе 10 мг в сутки. В приведенных исследованиях было показано, что монтелукаст обладает противовоспалительным эффектом и снижает бронхиальную гиперреактивность у больных с легкой персистирующей и среднетяжелой БА. Он оказался сопоставим по эффективности с низкими дозами беклометазона, предотвращая обострения БА, однако беклометазон превосходил монтелукаст по влиянию на показатели ФВД. Мнение о противовоспалительной активности АЛП, высказанное в приведенных выше исследованиях, согласуется с систематическим обзором [40] и рядом других работ, показавшими, что использование АЛП в качестве монотерапии легкой персистирующей БА менее эффективно, чем применение беклометазона 400 мкг в сутки [43].

Доказано, что иГКС, оказывая эффективное противовоспалительное действие на слизистую дыхательных путей, имеют небольшое влияние на цистеиниловые лейкотриены [44]. Кроме того, исследования бронхиальной реактивности в популяции показали, что имеются индивидуальные различия в степени ответа бронхов на препараты: около 40 % пациентов более чувствительны к беклометазону по сравнению с монтелукастом, что объясняется генетическими факторами, регулирующими экспрессию 5-липоксигеназы [45].

*G. Riccioni et al.* считают, что монтелукаст может использоваться для монотерапии больных легкой персистирующей БА [43]. Пероральный прием этого препарата имеет значительное преимущество перед ингаляционной формой доставки противоастматических лекарственных средств. Режим приема таблетированных АЛП 1–2 раза в сутки улучшает комплаенс и повышает частоту выполнения назначений врача до 80 %, особенно среди детей, пожилых и недисциплинированных больных [46].

В проведенных исследованиях не установлены различия в частоте побочных эффектов между группами больных, принимающих иГКС, монтелукаст и плацебо [41–43]. В мире насчитывается более 2 млн пациентов с БА, у которых отмечена безопасность и хорошая переносимость АЛП. Полученные результаты 3 рандомизированных контролируемых исследований коррелируют с данными систематического обзора [47].

### Комбинированное применение АЛП и иГКС

Большинство работ, посвященных применению АЛП при лечении БА, отражают результаты их комбинированного использования с иГКС. В 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у > 3 000 больных БА изучена эффективность комбинированного применения АЛП и иГКС по сравнению с двойной суточной дозой иГКС в течение 4 и 16 недель лечения, а также возможность уменьшения суточной дозы иГКС на фоне приема АЛП. Так, показано достоверное повышение утренней ПСВ, сокращение применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия и числа эозинофилов в индуцированной

мокроте у больных, которым назначалась комбинированная терапия АЛП и беклометазоном в сравнении с комбинированным лечением плацебо и беклометазоном [29, 48, 49]. Исследования *M.J.Vaquerizo et al.* [44] и *D.B.Price et al.* [47] подтверждают эффективность комбинированной терапии беклометазоном и монтелукастом и свидетельствуют, что добавление монтелукаста к терапии будесонидом в средней суточной дозе 800 мкг у больных со средне-тяжелой БА может быть альтернативой удвоению дозы иГКС. Дополнение к иГКС более высоких доз АЛП снижало частоту обострений БА, требующих назначения системных ГКС, на 66 %, приводило к улучшению показателей ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ [29, 50]. При использовании АЛП в комбинации с иГКС отмечается выраженный спарринг-эффект, что позволяет уменьшить их дозу, а прием двойной дозы иГКС связан с более высоким риском кандидоза полости рта по сравнению с приемом АЛП.

В то же время в ряде работ получены отрицательные результаты эффективности комбинированной терапии БА. Так, в плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [28, 51] у больных с БА, контролируемой различными дозами беклометазона (от 300 до 3 000 мкг в сутки), добавление к иГКС в течение 12 недель АЛП не позволило снизить суточную дозу иГКС и обеспечить контролируемое течение БА. Сходные данные представлены *S.O'Sullivan et al.* [52], которые в плацебо-контролируемом исследовании не обнаружили усиления противовоспалительного действия в результате комбинированной терапии в течение 16 недель флутиказоном в сочетании с монтелукастом у больных с легкой персистирующей БА. В другом плацебо-контролируемом исследовании доказана возможность сохранения контролируемого течения БА на фоне значительного снижения дозы иГКС (на 200 мкг в сутки) при дополнении терапии монтелукастом по сравнению с монотерапией ГКС [28].

Полученные противоречивые данные не позволяют сделать однозначное заключение о противовоспалительной эффективности любого АЛП. Мнение о незначительной противовоспалительной активности АЛП, высказанное в приведенном выше исследовании, согласуется с рядом других работ, показавших, что использование АЛП как единственного противовоспалительного средства для лечения БА менее эффективно, чем применение беклометазона (400 мкг в сутки) [53].

На основании данных литературы можно предположить, что дополнение АЛП терапии иГКС может улучшить контроль за течением БА по сравнению с монотерапией иГКС. Немногочисленные публикации свидетельствуют о возможности использования АЛП в качестве альтернативы увеличения суточной дозы иГКС.

#### Комбинированное применение АЛП и $\beta_2$ -агонистов длительного действия с иГКС

В соответствии с программами *Global strategy for asthma diagnosis and management* (GINA) [1, 2] АЛП рас-

сматриваются в качестве альтернативных препаратов ингаляционным  $\beta_2$ -агонистам длительного действия при комбинированной терапии с использованием иГКС. В ряде работ отмечается дополнительное противовоспалительное действие при комбинированном применении АЛП и иГКС, которое отсутствует при лечении длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами и иГКС [49, 51, 53–56].

Так, например, в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивали эффективность комбинированного лечения иГКС с длительно действующим  $\beta_2$ -агонистом и иГКС с АЛП, в которых участвовало > 2 500 пациентов с неконтролируемой БА на протяжении 12–52 недель [57–60]. Оценивались результаты терапии при добавлении к иГКС сальметерола или монтелукаста. Дополнительное применение сальметерола обеспечивало более значительное улучшение показателей ФВД и снижения выраженности симптомов БА по сравнению с комбинированной терапией иГКС и монтелукастом. В исследовании *A.M.Wilson et al.* [60] установлен дополнительный противовоспалительный эффект монтелукаста на основании снижения уровня эозинофилов периферической крови. В наиболее продолжительной работе (52-недельное наблюдение 1 490 больных БА, не контролируемой приемом флутиказона) установлено, что дополнение терапии иГКС монтелукастом обеспечивает клинический контроль заболевания, эквивалентный дополнительной терапии сальметеролом [57]. В этом же исследовании показано, что в результате комбинированной терапии флутиказоном и сальметеролом ОФВ<sub>1</sub> и утренняя ПСВ увеличились больше, чем при комбинированной терапии флутиказоном и монтелукастом.

В то же время у больных, которые лечились флутиказоном и монтелукастом, отмечалось более значимое уменьшение числа эозинофилов крови по сравнению с группой пациентов, которые применяли сальметерол и флутиказон, что могло свидетельствовать о более выраженном противовоспалительном действии комбинации иГКС и АЛП по сравнению с терапией иГКС в сочетании с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами.

В работе *N.Ringdal et al.* [59] дана сравнительная клиничко-функциональная оценка 12-недельного курса лечения больных с неконтролируемой БА фиксированной комбинацией сальметерола / флутиказона в дозе 50 / 100 мкг, назначаемой 2 раза в сутки и комбинацией флутиказона 100 мкг 2 раза в сутки и монтелукаста 10 мг в сутки. Применение сальметерола / флутиказона привело к более выраженной положительной динамике течения болезни, чем терапия флутиказоном, дополненная монтелукастом. Аналогичные результаты получены и в другом исследовании [58]. Комбинированная терапия сальметеролом и иГКС значительно улучшила показатели ФВД и клинические проявления болезни по сравнению с терапией монтелукастом в сочетании с иГКС. Авторами отмечено отсутствие разницы в частоте обострений БА при использовании обеих



схем лечения. Частота побочных эффектов также существенно не различалась.

### Применение АЛП при аспириновой БА

Аспириновая БА представляет собой определенный клинико-патогенетический вариант заболевания, когда одним из бронхоконстрикторных факторов являются нестероидные противовоспалительные препараты, в т. ч. аспирин. Аспириновая БА относится к тяжелым формам и нередко является стероидозависимой. Среди стероидозависимых больных БА ее распространенность составляет > 19 % [61]. Считается доказанным, что проявления аспириновой БА связаны с активацией метаболизма арахидоновой кислоты по 5-липооксигеназному пути и появлением ее провоспалительных дериватов — цистеиновых лейкотриенов. Определение ключевой роли лейкотриенов в патогенезе аспириновой БА расширило возможности ее специфической терапии. Установлено, что ингибиторы синтеза лейкотриенов и антагонисты лейкотриеновых рецепторов подавляют ответ на провокацию аспирином [62].

Безусловно, основными препаратами для лечения аспириновой БА являются топические глюкокортикостероиды [1, 2]. С учетом особенностей патогенеза этого заболевания представляется оправданной возможность расширения спектра противовоспалительных препаратов за счет АЛП. Имеется значительное число клинических исследований, подтверждающих их эффективность в терапии аспириновой БА [63–67].

В цитируемых выше двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях установлено положительное влияние монтелукаста на течение аспириновой БА. Доказано, что его применение в течение 3–6 месяцев в дозе 10 мг в сутки улучшает показатели ФВД. В работе *L. Mastalerz et al.* [65] показано, что после 3-недельной терапии монтелукастом в дозе 10 мг в сутки по сравнению с плацебо установлена достоверная положительная динамика клинико-функциональных показателей в группах больных с аспириновой ( $n = 26$ ) и неаспириновой ( $n = 33$ ) БА. Достоверных различий в изучаемых показателях между 2 группами пациентов БА не было, что позволило сделать вывод о том, что АЛП могут оказывать противовоспалительное действие при различных формах БА.

Нами проведено открытое проспективное сравнительное исследование клинико-функциональной и лабораторной эффективности АЛП у 210 больных БА различной тяжести [68–70]. В течение 6 месяцев 119 пациентам, распределенным по 4 группам, назначался монтелукаст в дозе 10 мг 1 раз в сутки внутрь: в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА контролируемого течения, достигнутого посредством иГКС (1-я группа;  $n = 27$ ); при легкой персистирующей БА неконтролируемого течения (2-я группа;  $n = 35$ ); при БА средней тяжести в сочетании с иГКС (3-я группа;  $n = 40$ ); при тяжелом течении БА в сочетании с ингаляционными и системными ГКС (4-я группа;  $n = 17$ ).

У пациентов 1-й группы при достигнутом ранее посредством иГКС контролируемом течении легкой БА последующее назначение в течение 6 месяцев в качестве монотерапии монтелукаста обеспечивает дальнейшее благоприятное течение заболевания. При неконтролируемом течении легкой БА (2-я группа больных) стартовая терапия монтелукастом не позволяет добиться достаточного контроля над течением заболевания. У больных БА средней степени тяжести (3-я группа) клинико-функциональная эффективность комбинации монтелукаста и иГКС менее выражена по сравнению с применением ингаляционных форм  $\beta_2$ -агониста и ГКС, однако применение монтелукаста в сочетании с иГКС вызывает более выраженное снижение числа эозинофилов в индуцированной мокроте. В результате терапии монтелукастом в сочетании с ингаляционным и системным ГКС в течение 6 месяцев у больных с тяжелой БА (4-я группа) достоверно улучшаются клинико-функциональные и лабораторные показатели и достигается контроль заболевания.

Таким образом, данные литературы подтверждают дополнительное противовоспалительное действие АЛП у больных БА и влияние этих препаратов на улучшение контроля над течением заболевания.

### Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы М.: Атмосфера; 2002.
2. Global strategy for asthma diagnosis and management. The updated 2006 report is available on [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
3. *Rabe K.F., Pizzichini E., Stallberg B.* Single inhaler therapy with budesonide / formoterol provides superior asthma control compared with fixed dosing with budesonide plus terbutaline as needed. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 116.
4. *Lane S.J.* Leucotriene antagonists in asthma and rhinitis. *Respir. Med.* 1998; 92: 795–809.
5. *Malmstrom K., Rodriguez-Gomez G., Guerra J. et al.* Oral Montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/ Beclomethasone Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 487–495.
6. *Чучалин А.Г.* (ред.). Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Атмосфера; 2004.
7. *Van Staa T.P., Cooper C., Leufkens H.G.* The use of inhaled corticosteroids in the United Kingdom and the Netherlands. *Respir. Med.* 2003; 97 (5): 578–585.
8. *Van der Palen J., Klein J.J., Rovers M.M.* Compliance with inhaled medication and self-treatment guidelines following self-management programme in adult asthmatics. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 652–657.
9. *Jones P.W.* Testing health status ("quality of life") questionnaires for asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 1998; 11(1): 5–6.
10. *Sawyer S.M., Fardy H.J.* Bridging the gap between doctors' and patients' expectations of asthma management. *J. Asthma* 2003; 40 (2): 131–138.
11. *Holgate S.T.* What is the place of leukotriene receptor antagonist in clinical practice? *Eur. Respir. Rev.* 2001; 11 (79): 41–46.
12. *Buist A.S.* Development of evidence based guidelines for inhaled therapeutic interventions in asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 58: 322–323.

13. Wenzel S. New approaches to anti-inflammatory therapy for asthma. *Am. J. Med.* 1998; 104 (3): 287–300.
14. Boulet L.P. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest* 1998; 113 (3): 587–592.
15. Finkelstein J.A., Lozano P., Farber H.J. Underuse of controller medications among Medicaid-insured children with asthma. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002; 156 (6): 562–567.
16. Белевский А.С. Образовательные программы для больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1999; прил.: Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (формулярная система): 28–33.
17. Barnes N.C., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1–53.
18. Krawiec M.E., Wenzel S.E. Use of leucotriene antagonists in childhood asthma. *Curr. Opin. Pediatr.* 1999; 11: 540–547.
19. Dixon R.A., Diehl R.E., Opas E. Requirement of a 5-lipoxygenase-activating protein for leukotriene synthesis. *Nature* 1990; 343: 282–284.
20. Dahel S.E., Rodger I., Botting J.L., eds. Leucotrienes. New concepts and targets for therapy. London: William Harvey Press; 1998.
21. Smith L.J. Newer asthma therapies. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 531–532.
22. Stevenson D.D., Simon R.A., Mathison D.A., Christiansen S.C. Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann. Allergy.* 2000; 85: 477–482.
23. Dahlen B., Nizankowska E., Szczeklik A. et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor Zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 4: 1187–1194.
24. Barnes N.C., Miller C.J. Effect of Leucotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of Zafirlukast trials. *Thorax* 2000; 55: 478–483.
25. Drazen J.M., Israel E., O'Byrne P.M. Treatment of asthma with drugs modifying the Leucotriene pathway. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 197.
26. Lipworth B.J. Leucotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57–62.
27. Busse W.W., Chervinsky P., Condemni J. et al. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1998; 101: 457–463.
28. Lofdahl C.G., Reiss T.F., Leff J. et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of Leucotriene receptor antagonist, Montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *Br. Med. J.* 1999; 319: 87–90.
29. Virchow J.C., Prasse A., Naya I. et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 578–585.
30. Kalyoncu A., Karakaya G., Sahin A. Experience of 10 years with Churg-Strauss syndrome: An accompaniment to or a transition from aspirin-induced asthma? *Allergol. Immunopathol.* 2002; 29 (5): 185–190.
31. Wechsler D., Finn D., Gunawardena R. et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000; 117: 708–713.
32. Franco J. Pulmonary eosinophilia associated with Montelukast. *Thorax* 1999; 54 (6): 558–560.
33. Hosker H.S., Tuggey J.M. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2001; 56 (3): 244.
34. Keogh K.A. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and Leucotriene receptor antagonists. *Am. J. Med.* 2003; 115 (4): 284–290.
35. Fish J.E., Kemp J.P., Lockey R.F. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: A 13-week multicenter study. *Clin. Ther.* 1997; 19: 675–690.
36. Nathan R.A., Bernstein J.A., Bielory L. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 935–942.
37. Suissa S., Dennis R., Ernst P. Effectiveness of the Leucotriene receptor antagonist Zafirlukast for mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 177–183.
38. Ducharme F. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *The Cochrane Library* 2001; Issue 4.
39. Ducharme F.M. Inhaled glucocorticoids versus Leucotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *Br. Med. J.* 2003; 326 (7390): 621.
40. Ducharme F.M., Hicks G.C. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2004; Issue 1.
41. Chervinsky P.S., Friedman B., van Bavel J. et al. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110 (6): 847–854.
42. Baumgartner R.A., Martinez G., Edelman J.M. et al. Montelukast Asthma Study Group. Distribution of therapeutic response in asthma control between oral montelukast and inhaled beclomethasone. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 123–128.
43. Riccioni G., Vecchia R.D., D'Orazio N. et al. Comparison of montelukast and budesonide on bronchial reactivity in subjects with mild-moderate persistent asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16 (2): 111–114.
44. Vaquerizo M.J. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58(3): 204–210.
45. Israel E., Rubin P., Kemp J.P. The effects of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild to moderate asthma. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 1059.
46. Чучалин А.Г., Астафьева Н.Г., Княжеская Н.П. и др. Диагностика и лечение аспириновой астмы. В кн.: Чучалин А.Г.(ред.). Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Атмосфера; 2002. 209–229.
47. Price D.B., Hernandez D., Magyar P. et al. Adding Montelukast is at least as efficacious as doubling the Budesonide dose in persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (8): 211–216.
48. Simons F.E.R., Villa J.R., Lee B.W. et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J. Pediatr.* 2001; 138: 694–698.
49. Laviolette M., Malmstrom K., Lu S. et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1862–1868.
50. Tamaoki J., Kondo M., Sakai N. et al. Leucotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1235–1240.
51. Laitinen L.A., Zetterstrom O., Holgate S.T. et al. Effects of Accolate in permitting reduced therapy with inhaled steroids: a multicenter trial in patients with doses of inhaled

- steroids optimised between 800 and 2 000 mcg per day. *Allergy* 1995; 50 (suppl. 26): 320.
52. O'Sullivan S., Akveld M., Burke C.M., Poulter L.W. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (5): 745–750.
  53. Ducharme F. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *Br. Med. J.* 2002; 324: 1545.
  54. Lipworth B.J., Dempsey O.J., Aziz I. Effects of adding a leukotriene antagonist or a long-acting beta 2-agonist in asthmatic patients with the glycine-16 beta2-adrenoceptor genotype. *Am. J. Med.* 2001; 109: 114–121.
  55. McIvor R.A., Pizzichini E., Turner M.O. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 924–930.
  56. Solans R., Bosch J.A., Selva A. *et al.* Related Articles, Links Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2002; 57 (2): 183–185.
  57. Kemp J.P. Related Articles, Links Role of leukotriene receptor antagonists in pediatric asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 30 (2): 177–182.
  58. Louis R. Medication of the month. Montelukast (Singulair). *Rev. Med. Liege* 2001; 56(6): 460–462.
  59. Ringdal N., Pruzinec R., Weber H.H. *et al.* Related Articles, Links The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. International Study Group. *Respir Med.* 2003; 97 (3): 234–241.
  60. Wilson A.M., Dempsey O.J., Sims E.J., Lipworth B.J. Related evaluation of salmeterol or montelukast as second-line therapy for asthma not controlled with inhaled corticosteroid. *Chest* 2001; 119 (4): 1021–1026.
  61. Weber R.W., Hoffman M., Reine D.A., Nelson H.S. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 59.
  62. Lane S.J. Leucotriene antagonists in asthma and rhinitis. *Respir. Med.* 1998; 92: 795–809.
  63. Mastalerz L., Nizankowska E., Sanak M. *et al.* Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a Leucotriene receptor antagonist. *Eur. J. Clin. Invest. Relat. Articl.* 2002; 32 (12): 949–955.
  64. Paganin F., Poubeau P., Yvin J.L. The effectiveness of Leucotriene antagonists in the treatment of aspirin-intolerant asthmatic patient. *Presse Med.* 2003; 14: 978–984.
  65. Mastalerz L., Gawlewicz-Mroccka A., Nizankowska E. *et al.* Protection against exercise-induced bronchoconstriction by Montelukast in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32 (9): 1360–1365.
  66. Stevenson D.D., Simon R.A., Mathison D.A. Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85: 477–482.
  67. Volkman J.A., Pontikes P.J. Leukotriene modifiers to prevent aspirin-provoked respiratory reactions in asthmatics. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36 (9): 1457–1461.
  68. Новикова Н.Д., Лещенко И.В. Эффективность монтелукаста при 6-месячной терапии больных бронхиальной астмой. *Атмосфера: Пульмонолог. и аллергол.* 2003; 4: 54–56.
  69. Novikova N.D., Leshchenko I.V. Application Montelukast at patients with a mild persistent bronchial asthma. *Pulmonology* 2004; suppl.: 777.
  70. Novikova N.D., Leshchenko I.V. Application Montelukast at patients with moderate persistent bronchial asthma. *Pulmonology* 2004; suppl.: 778.

Поступила 27.08.07  
 © Лещенко И.В., Пономарева Н.Д., 2008  
 УДК 616.248-085.234