

И.А.Баранова

Современные возможности применения антилейкотриеновых препаратов в лечении бронхиальной астмы у взрослых

ГОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Росздрава: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

I.A. Baranova

Current administration of antileukotrienes in adults with asthma

Key words: asthma, antileukotrienes, montelukast, aspirin-induced asthma, allergic rhinitis, exercise-induced asthma.

Ключевые слова: бронхиальная астма, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст, аспириновая бронхиальная астма, аллергический ринит, астма физического усилия.

Бронхиальная астма (БА) — одно из распространенных заболеваний. По данным *Global Initiative for Asthma* (GINA), в мире этим заболеванием страдают 300 млн человек, т. е. 1 из 20. Целью лечения является уменьшение тяжести заболевания и достижение контроля над его течением с использованием оптимальных доз лекарственных препаратов при минимально возможных побочных эффектах терапии. Лечение направлено на уменьшение риска обострений и предупреждение снижения функциональных легочных показателей.

Концепция о роли воспаления как основного патологического процесса при БА появилась > 100 лет назад при исследовании морфологических и гистологических изменений крупных дыхательных путей (ДП) [1]. В хронический воспалительный процесс при БА вовлекаются различные клетки, цитокины и медиаторы. К ключевым воспалительным липидным медиаторам относятся цистеиниловые лейко-

триены (LT) — продукты превращения арахидоновой кислоты. Под действием 5-липоксигеназы арахидоновая кислота конвертируется в LT A₄, который затем превращается в LT C₄ или B₄. LT C₄ может метаболизироваться с образованием LT D₄ и E₄. Цистеиниловые LT — A₄, C₄, D₄ — продуцируются многими воспалительными клетками (эозинофилами, макрофагами, базофилами и тучными клетками) при воздействии триггеров, взаимодействии антиген-антитело, влиянии физических факторов (холода) и повышении внутриклеточной концентрации кальция. Эти LT индуцируют бронхоспазм, причем бронхоспастический эффект в ДП человека *in vivo* и *in vitro* больше, чем у гистамина или метахолина, вызывают гиперсекрецию слизи, повреждение микрососудов, хемотаксис эозинофилов и ремоделирование стенки ДП (см. рисунок).

Учитывая роль цистеиниловых LT в качестве основных медиаторов воспаления, для лечения БА

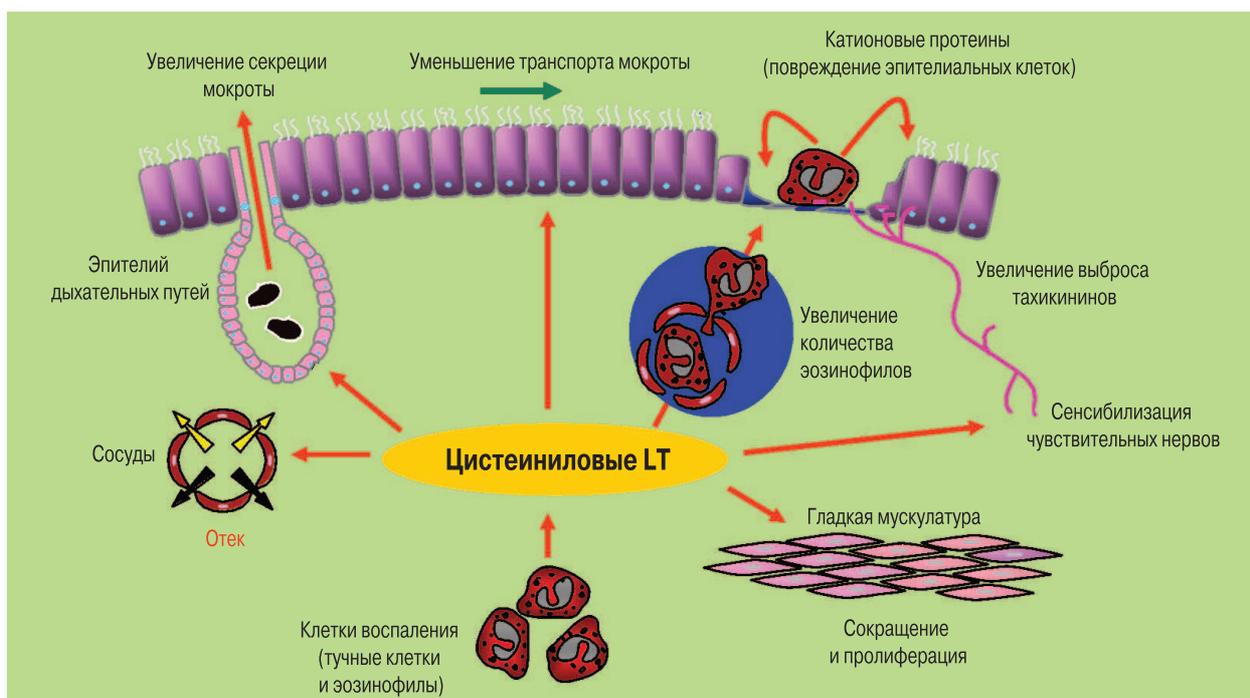


Рисунок. Воспалительное действие LT в ДП [2]

были разработаны ингибиторы ЛТ – лекарственные препараты с различными механизмами действия, предотвращающие активность ЛТ. К ним относятся антагонисты рецепторов цистеиниловых ЛТ 1-субтипа – препараты, препятствующие взаимодействию ЛТ с их рецепторами (монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст), а также ингибитор синтеза ЛТ, блокирующий активность 5-липоксигеназы, – zileйтон.

Место ингибиторов ЛТ в клинических рекомендациях по лечению БА

По данным рандомизированных клинических исследований, при использовании ингибиторов ЛТ, обладающих бронхорасширяющим эффектом, уменьшается активность воспаления, выраженность симптомов БА и потребность в использовании короткодействующих бронходилататоров, снижается частота обострений БА [3–5]. Они оказывают менее выраженный эффект, чем ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) [6]. Использование ингибиторов ЛТ в дополнение к иГКС позволяет уменьшить дозу последних, необходимую для лечения БА средней или тяжелой степени, и улучшить контроль над БА у пациентов с недостаточной эффективностью низких или высоких доз иГКС [7]. Комбинация иГКС и антилейкотриенового препарата (АЛП) уступает по своему эффекту комбинации иГКС с ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия [8–11].

Назначение ингибиторов ЛТ рассматривается на всех этапах ступенчатой терапии БА (кроме 1-й степени) в качестве препаратов 2-го выбора для контроля течения БА. Они могут применяться при монотерапии как альтернатива иГКС у взрослых пациентов с легкой персистирующей БА на 2-й степени, в сочетании с низкими дозами иГКС – на 3-й степени и в дополнение к комбинации средних / высоких доз иГКС с ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия – на 4-й степени [7].

Унифицированный подход клинических рекомендаций не позволяет полностью рассмотреть преимущества АЛП в лечении БА. Обладая системным воздействием, они способны оказать влияние на воспалительный процесс в мелких ДП, недоступных воздействию обычных ингаляционных препаратов. Рассматривается роль АЛП при сочетании БА и заболеваний верхних ДП (аллергический ринит – АР, полипозный риносинусит) и при других фенотипах БА, не полностью контролируемых стандартной терапией и имеющих отличия в характере воспалительного процесса (астма физического усилия – АФУ, БА у курящего человека, аспириновая БА, кашлевой вариант БА).

Воспаление мелких ДП

БА длительное время рассматривалась как воспалительное заболевание центральных ДП, что делало логичным использование обычных ингаляционных препаратов с противовоспалительным и бронходилатирующим действием. Развитие новых методов

получения образцов тканей и физиологических исследований позволило определить, что тяжелые воспалительные процессы и структурные изменения происходят также в мелких (< 2 мм) ДП и затрагивают легочную паренхиму [12]. Поскольку мелкими ДП определяется < 10 % общей резистентности ДП, они оказывают слабое влияние на показатели стандартного измерения дыхательной функции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ и пиковая скорость выдоха) и называются "молчащей зоной". Однако суммарный объем и поверхность мелких ДП намного больше, чем крупных и средних, поэтому изменения, происходящие в дистальных ДП и паренхиме легких, оказывают значимое влияние на течение БА. Неконтролируемое воспаление мелких ДП приводит к их ремоделированию и прогрессированию заболевания, поэтому воздействие на периферическое воспаление необходимо для достижения оптимального контроля над БА [13]. Воспаление мелких ДП имеет большое значение для таких фенотипов заболевания, как АФУ, ночная БА, трудноконтролируемая БА, БА с высоким риском повторных обострений.

Современные исследования показывают, что "золотой стандарт" терапии (монотерапия иГКС или в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами) не всегда позволяет достичь оптимального контроля у всех больных БА, частично из-за того, что обычные иГКС не могут достичь всех отделов ДП. В связи с этим появилась необходимость в разработке улучшенных ингаляционных технологий доставки противовоспалительных препаратов в дистальные отделы легких или системного назначения противоастматических препаратов (АЛП) [14].

Цистеиниловые рецепторы 1-субтипа определены как в проксимальных, так и в дистальных ДП. В отличие от центральных, воспаление в дистальных отделах ДП сопровождается увеличением числа тучных клеток [15] и высокой афинностью рецепторов цистеиниловых ЛТ 1-субтипа [14]. При тяжелой стероидзависимой БА, по сравнению с легкой и средне-тяжелой БА, определено увеличение концентрации ЛТ в эндобронхиальных и трансbronхиальных биоптатах, бронхоальвеолярном лаваже [16].

Монотерапия ингибиторами ЛТ оказывает влияние на воспаление мелких ДП. Эти препараты также дополняют эффект иГКС, оказывая влияние на такие показатели, как толщина стенки ДП, концентрация альвеолярного оксида азота, резистентность ДП, уровень эозинофильного катионного белка и количество эозинофилов в поздней фазе индуцированной мокроты [17, 18]. В исследованиях на экспериментальных животных введение монтелукаста и беклометазона предотвращало ремоделирование ДП – гиперплазию слизистых клеток, увеличение толщины эпителия, содержания коллагена, повышение трансформирующего фактора роста β_1 [19].

БА и сопутствующий АР

Хотя БА и АР являются разными заболеваниями, они тесно взаимосвязаны. Ринит является фактором

риска развития БА независимо от наличия или отсутствия аллергии [20]. По данным неинвазивных исследований доказано наличие воспаления нижних ДП (повышение эозинофилов в мокроте и NO в выдыхаемом воздухе) у пациентов с АР как в сезон пыльцы, так и вне его [20]. У $\geq 50\%$ больных АР имеется сезонная гиперреактивность ДП или верифицированный диагноз БА, в то же время $> 80\%$ пациентов с БА страдают от сопутствующего АР [20, 21]. Это послужило поводом к созданию концепции "единые ДП – единая болезнь" [20]. Сопутствующий АР может быть причиной плохого контроля над БА, развития обострения, госпитализации, и наоборот, потеря контроля над БА утяжеляет течение ринита. В современных клинических рекомендациях подчеркивается важность комбинированной стратегии диагностики и лечения БА с сопутствующим АР [7, 20].

Имеется достаточно доказательств, что БА и АР имеют одинаковые патогенетические и иммунологические механизмы. АР характеризуется хроническим воспалением слизистой носа, которое во многом схоже с воспалением ДП при БА, включая накопление тучных клеток и эозинофилов, активацию Т-лимфоцитов и увеличение продукции цитокинов. Как и при БА, цистеиниловые ЛТ играют важную роль в патофизиологии АР. В исследованиях у больных сезонным АР в сочетании с БА при использовании монтелукаста снижались выраженность назальных проявлений и симптомов БА, а необходимость применения β_2 -агонистов короткого действия сводилась к минимуму [22, 23]. Более значимый эффект наблюдался у пациентов с активным и клинически выраженным течением заболевания. Это согласуется с данными, полученными в крупном исследовании, в котором сравнивались комбинированная терапия монтелукастом (10 мг в сутки) и будесонидом (800 мкг в сутки) в сравнении с увеличением в 2 раза дозы будесонида (1 600 мкг в сутки). В подгруппе пациентов с БА и сопутствующим АР комбинированная терапия оказывала более значимое положительное влияние на проявления АР и функцию легких, чем высокая доза иГКС [24].

Нейтрофильное воспаление

При тяжелом течении БА возможно снижение чувствительности к иГКС. Это связано с изменением типа воспаления (увеличение числа и процентного содержания нейтрофилов) [25, 26], а также такими механизмами, как нарушение функции глюкокортикоидного рецептора и / или уменьшение экспрессии деацетилазы гистонов [27]. Схожие изменения происходят у курильщиков с БА [28].

Провоспалительная активность нейтрофилов, как и других иммунных и провоспалительных клеток, подавляется при помощи фармакологических препаратов, повышающих внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [29]. У таких клеток имеются β_2 -адренорецепторы, и β_2 -агонисты (в т. ч. селективные длительного действия), активируя эти рецепторы и повы-

шая цАМФ, оказывают противовоспалительное воздействие [30, 31]. По данным исследования *in vitro*, монтелукаст также может влиять на нейтрофильное воспаление по механизму, не связанному с блокадой цистеиниловых ЛТ-рецепторов 1-субтипа. Показано, что его применение приводит к неспецифическому ингибированию циклических нуклеотидных фосфодиэстераз, особенно фосфодиэстеразы-4, результатом которого является цАМФ-зависимое подавление провоспалительной активности нейтрофилов [32]. Комбинация формотерола и монтелукаста оказывает аддитивный противовоспалительный эффект, повышая внутриклеточную концентрацию цАМФ через активацию β_2 -адренорецепторов и ингибирование фосфодиэстераз [33], что может объяснять эффективность комбинированной терапии иГКС с β_2 -агонистами длительного действия и антагонистами рецепторов ЛТ при лечении тяжелой БА.

Аналогичный механизм действия антагонистов антилейкотриеновых рецепторов возможен при лечении БА у курильщиков. По сравнению с некурящими у курильщиков БА протекает тяжелее и плохо контролируется базисными препаратами. Оптимальная терапия для таких больных не разработана, но предварительные данные позволяют предположить, что антагонисты ЛТ-рецепторов могут оказывать положительный эффект у курильщиков с БА легкой степени [34]. По данным исследования, в котором сравнивалась эффективность флутиказона 500 мкг в сутки, монтелукаста 10 мг в сутки и плацебо у активных курильщиков с БА, при использовании флутиказона более эффективно, чем при использовании монтелукаста контролировалось течение заболевания при анамнезе курения ≤ 11 пачко-лет, и, наоборот, монтелукаст был эффективнее флутиказона при анамнезе курения > 11 пачко-лет [35].

Кашлевой вариант БА

При кашлевом варианте БА течение заболевания характеризуется гиперреактивностью ДП, эозинофильным воспалением и кашлем, как доминирующим или единственным симптомом БА. Кашель частый, интенсивный, сухой или с незначительным количеством мокроты, досаждаст самому пациенту и вызывает тревогу у окружающих, нарушает повседневную активность и сон больного. В мокроте таких пациентов повышен уровень цистеиниловых ЛТ. Антагонисты ЛТ-рецепторов оказывают противовоспалительный эффект при этом варианте течения БА, обладают противокашлевым эффектом и уменьшают количество эозинофилов в мокроте [36].

Аспириновая БА

До 28 % взрослых больных и небольшая часть детей страдают обострениями БА, вызванных приемом ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). От 36 до 96 % пациентов с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты страдают полипозом носа, а у 29–70 %

больных с полипами может развиваться БА. Этот синдром чаще встречается при тяжелой БА [7]. По сравнению с больными, толерантными к ацетилсалициловой кислоте, у больных аспириновой БА определяются повышение уровня цистеиниловых ЛТ в ДП и крови [37] и гиперреактивность ДП в ответ на ингаляцию цистеиниловыми ЛТ [38]. Основой терапии БА по-прежнему остаются ГКС, но в качестве дополнительного средства, улучшающего контроль основного заболевания, могут применяться АЛП [7]. По данным проведенных исследований, назначение этих препаратов приводило к повышению ОФВ₁, снижению выраженности симптомов, в т. ч. ночных приступов, уменьшению потребности в бронходилататорах короткого действия и более редкому развитию обострений по сравнению с плацебо [39]. Показана эффективность АЛП в предупреждении развития бронхообструкции, вызванной ацетилсалициловой кислотой и НПВП [40]. В исследованиях с участием небольшого числа больных БА и сопутствующим полипозным риносинуситом показано, что при терапии АЛП в качестве монотерапии или в комбинации с иГКС уменьшались размеры полипов и концентрация воспалительных медиаторов в назальном лаваже, значительно снижалась выраженность назальных симптомов [41, 42].

АФУ

Бронхообструкция, вызванная физической нагрузкой, встречается у 90 % больных БА, не получающих противовоспалительной терапии, и у 40 % больных АР [43]. Триггерами являются осмотические изменения в респираторном эпителии, вызванные гипервентиляцией. При АФУ наблюдается повышение сопротивления в периферических ДП [44]. Обычно перед физической нагрузкой больные АФУ используют короткодействующие β_2 -агонисты, а для увеличения длительности эффекта — пролонгированные β_2 -агонисты [45]. В плацебо-контролируемых исследованиях доказана эффективность монтелукаста при однократном применении и регулярном приеме у больных АФУ [46]. В отличие от сальметерола, длительное применение монтелукаста не приводило к развитию толерантности [46–48]. У больных БА, не контролируемой приемом иГКС, добавление к лечению монтелукаста более длительно и клинически значимо предупреждало развитие бронхообструкции, вызванной физической нагрузкой, чем применение сальметерола [49].

Обострение

Эффективность монтелукаста была оценена у 600 взрослых больных с обострением БА и ОФВ₁ ≤ 50 %_{долж}. Препарат в дозе 7 мг или плацебо вводился внутривенно в дополнение к стандартной терапии. Назначение монтелукаста по сравнению с плацебо привело к значимому повышению ОФВ₁ через 10 мин после начала лечения, и эффект сохранялся на протяжении 2 ч наблюдения [50]. В недавно опубли-

кованном систематическом обзоре Кокрановской электронной библиотеки суммированы данные 8 исследований у детей и взрослых с обострением различной тяжести. При пероральном и внутривенном введении монтелукаста у взрослых отмечено увеличение ОФВ₁. По данным 2 исследований определена тенденция к снижению риска госпитализаций при внутривенном введении препарата, однако она не достигала критериев значимости. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дополнительных исследований для оценки эффективности и отработки режимов введения монтелукаста при обострении БА [51].

Приверженность терапии

Нерегулярно противовоспалительные препараты принимают 30–70 % больных БА, 20 % — не принимают вообще [52]. Методы повышения приверженности терапии включают обучение больных, назначение 1 ингалятора вместо нескольких, упрощение техники ингаляции, назначение препаратов с более редким введением, использование перорального приема вместо ингаляционного.

Использование монотерапии АЛП в качестве альтернативы иГКС в лечении БА легкого течения может рассматриваться у пациентов, которые не желают использовать иГКС, или у больных, у которых иГКС вызывают плохо переносимые побочные эффекты (например, постоянную охриплость голоса) [7]. Они также могут быть препаратами выбора у больных, которые не могут правильно ингалировать лекарственные препараты. К ним, например, относятся пожилые пациенты с артритом мелких суставов, тремором рук и низкой координацией движений. Стоимость лечения антагонистами ЛТ-рецепторов может быть снижена при использовании генерических препаратов с доказанной биоэквивалентностью оригинальным средствам. Так, совсем недавно появился препарат Синглон® (монтелукаст) венгерской фармацевтической компании "Гедон Рихтер", который биоэквивалентен по всем формам выпуска оригинальному препарату. Он применяется перорально 1 раз в сутки. Синглон® выпускается в 3 дозировках: 4, 5 и 10 мг по 28 таблеток в 1 упаковке, для детей с 2 лет и взрослых. Синглон® предотвращает развитие бронхоспазма, обеспечивает эффективный контроль над БА в течение 24 ч, уменьшает активность воспаления в ДП, уменьшает выраженность симптомов БА, включая кашель, улучшает функцию легких, снижает частоту обострения БА.

Безопасность применения и возможность использования во время беременности

АЛП хорошо переносятся, побочные эффекты этого класса препаратов немногочисленны. Например, по данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований фазы Ib / III, прекращение терапии вследствие развития нежелательных эффек-

тов наблюдалось у 3,7 % больных при лечении монтелукастом и у 5,2 % больных, принимавших плацебо [53]. Не выявлено связи между развитием синдрома Черджа—Стросс и АЛП, однако определить даже слабую взаимосвязь невозможно, поскольку синдром Черджа—Стросс встречается редко и сильно коррелирует со степенью тяжести БА [7].

Возможно использование АЛП (монтелукаст, зафирлукаст) при беременности, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (согласно рекомендациям *Food and Drug Administration* — Управления по контролю за продуктами и лекарствами, США — действию на плод присвоена категория В). Проспективные контролируемые исследования не выявили больших структурных аномалий плода и повышение риска других нежелательных перинатальных событий у больных БА, применявших АЛП (монтелукаст или зафирлукаст) во время беременности по сравнению с пациентками с БА, использовавшими только β_2 -агонисты, или беременными женщинами, не страдающими БА [54, 55]. Однако результаты этих исследований следует интерпретировать с осторожностью вследствие небольшого числа наблюдений.

Заключение

В настоящее время роль АЛП в лечении БА доказана большим количеством проведенных исследований. Они обладают высоким профилем безопасности, эффективны в качестве монотерапии и дополняют действие стандартной терапии для улучшения контроля над БА. Эти препараты воздействуют на верхние отделы респираторного тракта и мелкие периферические ДП, оказывают влияние на воспаление, которое недостаточно контролируется ГКС. Назначение АЛП позволяет улучшить приверженность больных лечению и персонализировать терапию, в т. ч. при различных вариантах течения БА.

Литература

1. *Curschmann H.* Ueber Bronchiolitis exsudative und ihr Verhältniss zum Asthma nervosum. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1882; 32: 1–34.
2. *Hay D.W.* Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. More than inhibitors of bronchoconstriction. *Chest* 1997; 111 (2, Suppl.): 35S–45S.
3. *Lipworth B.J.* Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353 (9146): 57–62.
4. *Drazen J.M., Israel E., O'Byrne P.M.* Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (3): 197–206.
5. *Barnes N.C., Miller C.J.* Effect of leukotriene 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 (6): 478–483.
6. *Chauhan B.F., Ducharme F.M.* Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and / or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 5: CD002314.
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г.: Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество; 2012.
8. *Nelson H.S., Busse W.W., Kerwin E. et al.* Fluticasone propionate / salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (6): 1088–1095.
9. *Fish J.E., Israel E., Murray J.J. et al.* Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001; 120 (2): 423–430.
10. *Ringdal N., Eliraz A., Pruzinec R. et al.* The salmeterol / fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir. Med.* 2003; 97 (3): 234–241.
11. *Deykin A., Wechsler M.E., Boushey H.A. et al.* Combination therapy with a long-acting beta-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (3): 228–234.
12. *Kraft M., Djukanovic R., Wilson S. et al.* Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (5): 1505–1510.
13. *Bjerner L.* The role of small airway disease in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (1): 23–30.
14. *Bjerner L.* History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease. *Respir. Med.* 2001; 95 (9): 703–719.
15. *Balzar S., Chu H.W., Strand M., Wenzel S.* Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (5): 431–439.
16. *Wenzel S.E., Szeffler S.J., Leung D.Y. et al.* Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, Pt 1): 737–743.
17. *Chen X., Wang K., Jiang M., Nong G.M.* Leukotriene receptor antagonists for small-airway abnormalities in asthmatics: a systematic review and meta-analysis. *J. Asthma* 2013; 50 (7): 695–704.
18. *Yasui H., Fujisawa T., Inui N. et al.* Impact of add-on pranlukast in stable asthma; the additive effect on peripheral airway inflammation. *Respir. Med.* 2012; 106 (4): 508–514.
19. *Abdel Aziz R.R., Helaly N.Y., Zalata K.R., Gameil N.M.* Influence of inhaled beclomethasone and montelukast on airway remodeling in mice. *Inflammopharmacology* 2013; 21 (1): 55–66.
20. *Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
21. *Greisner W.A. 3rd, Settignano R.J., Settignano G.A.* Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc.* 1998; 19 (4): 185–188.
22. *Philip G., Nayak A.S., Berger W.E. 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.
23. *Busse W.W., Casale T.B., Dykewicz M.S. et al.* Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96: 60–68.
24. *Price D.B., Swern A., Tozzi C.A. et al.* Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006; 61 (6): 737–742.

25. Wenzel S.E., Szefler S.J., Leung D.Y. et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156(3, Pt 1): 737–743.
26. Green R.H., Brightling C.E., Woltmann G. et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57 (10): 875–879.
27. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 636–645. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1564.
28. Thomson N.C., Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009; 15 (1): 39–45.
29. Moore A.R., Willoughby D.A. The role of cAMP regulation in controlling inflammation. *Clin. Exp. Immunol.* 1995; 101: 387–389.
30. Johnson M. Effects of b2-agonists on resident and infiltrating inflammatory cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110 (Suppl.): S282–S290.
31. Tintinger G.R., Theron A.J., Anderson R. et al. Comparison of the effects of selective and non-selective b-adrenergic agonists on the pro-inflammatory activities of human neutrophils in vitro. *Inflammation* 2000; 24: 239–249.
32. Anderson R., Theron A.J., Gravett C.M. et al. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 156: 105–115.
33. Gravett C.M., Theron A.J., Steel H.C. et al. Interactive inhibitory effects of formoterol and montelukast on activated human neutrophils. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1417–1424.
34. Thomson N.C., Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009; 15 (1): 39–45.
35. Price D., Popov T.A., Bjermer L. et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 763–771.
36. Takemura M., Niimi A., Matsumoto H. et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma. *Respiration* 2012; 83 (4): 308–315.
37. Picado C. Aspirin-intolerant asthma: role of cyclo-oxygenase enzymes. *Allergy* 2002; Suppl. 72: 58–60.
38. Arm J.P., O'Hickey S.P., Spur B.W., Lee T.H. Airway responsiveness to histamine and leukotriene E4 in subjects with aspirin-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 148–153.
39. Dahlen S.E., Malmstrom K., Nizankowska E. et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (1): 9–14.
40. Park J.S., Jang A.S., Park S.W. et al. Protection of leukotriene receptor antagonist against aspirin-induced bronchospasm in asthmatics. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2010; 2 (1): 48–54.
41. Schäper C., Noga O., Koch B. et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21 (1): 51–58.
42. Nonaka M., Sakanushi A., Kusama K. et al. One-year evaluation of combined treatment with an intranasal corticosteroid and montelukast for chronic rhinosinusitis associated with asthma. *J. Nippon Med. Sch.* 2010; 77 (1): 21–28.
43. de Benedictis F.M., Vaccher S., de Benedictis D. Montelukast sodium for exercise-induced asthma. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44 (11): 845–855.
44. Kaminsky D.A., Bates J.H., Irvin C.G. Effects of cool, dry air stimulation on peripheral lung mechanics in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 179–186.
45. Kemp J.P., Dockhorn R.J., Busse W.W. et al. Prolonged effect of inhaled salmeterol against exercise-induced bronchospasm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (6, Pt 1): 1612–1615.
46. de Benedictis F.M., Vaccher S., de Benedictis D. Montelukast sodium for exercise-induced asthma. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44 (11): 845–855.
47. Villaran C., O'Neill S.J., Helbling A. et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Montelukast / Salmeterol Exercise Study Group. J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (3, Pt 1): 547–553.
48. Edelman J.M., Turpin J.A., Bronsky E.A. et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. *Exercise Study Group. Ann. Intern. Med.* 2000; 132 (2): 97–104.
49. Storms W., Chervinsky P., Ghannam A.F. et al. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respir. Med.* 2004; 98 (11): 1051–1062.
50. Camargo C.A. Jr, Gurner D.M., Smithline H.A. et al. A randomized placebo-controlled study of intravenous montelukast for the treatment of acute asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (2): 374–380.
51. Watts K., Chavasse R.J. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 5: CD006100.
52. Wilson S.R., Strub P., Buist A.S. et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 566–577.
53. Storms W., Michele T.M., Knorr B. et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged > or = 6 years. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31 (1): 77–87.
54. Bakhireva L.N., Jones K.L., Schatz M. et al. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (3): 618–625.
55. Sarkar M., Koren G., Kalra S. et al. Montelukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65 (12): 1259–1264.

Информация об авторе

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: baranova@ro.ru

Поступила 14.02.14
© Баранова И.А., 2014
УДК 616.248-053.8-085.27