

Возможности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов при разных фенотипах бронхиальной астмы

ГБОУ ВПО "Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова" Минздрава России: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

N.P.Knyazhetskaya

Leukotriene receptor antagonists in different phenotypes of bronchial asthma

Summary

Cysteinyl leukotrienes which are products of lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism play an important role in all phenotypes of bronchial asthma (BA). They are involved in immune and non-immune stimulation of different cells and inflammatory mechanisms in BA. Leukotrienes cause bronchoconstriction, increase vascular permeability and bronchial mucosa oedema, stimulate mucus secretion. Knowledge of leukotriene as inflammation mediators has allowed development leukotriene receptor antagonists and their implementation in clinical practice. Antiinflammatory properties of leukotriene receptor antagonists facilitate achievement asthma control while using both as monotherapy in mild asthma and in combinations with other antiasthmatic drugs in more severe disease. Currently, ongoing research of asthma phenotypes could define certain phenotypes with more important role of leukotrienes.

Key words: leukotrienes, leukotriene receptor antagonists, asthma phenotypes, montelukast.

Резюме

Цистеиниловые лейкотриены (Lt) – продукт липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты – играют важную роль при всех фенотипах бронхиальной астмы (БА). Их высвобождение связано с иммунологической и неиммунологической стимуляцией различных клеток, им отводится значительная роль в формировании воспаления при БА. Lt вызывают бронхоконстрикцию, при которой увеличивается сосудистая проницаемость, усиливается отек слизистой бронхов, повышается секреция слизи. Изучение особенностей Lt как медиаторов воспаления позволило разработать и внедрить в клиническую практику антагонисты Lt-рецепторов. Их противовоспалительное действие позволяет достичь контролируемого течения БА как в виде монотерапии при легком течении БА, так и в комбинации с другими противоастматическими препаратами при более тяжелых формах заболевания. В настоящее время на основании изучения фенотипов БА определены те из них, в которых именно Lt имеют ключевое значение.

Ключевые слова: лейкотриены, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, монтелукаст, фенотипы астмы.

Бронхиальная астма (БА) определяется как хроническое иммунное воспаление бронхов с развитием гиперреактивности и возникновением вследствие этого симптомов бронхообструкции. БА – гетерогенное заболевание, имеющее различные клинкопатогенетические варианты, подходы к диагностике и лечению которых зависят от многих факторов: возраста, провоцирующих агентов, особенностей клинического течения, выраженности воспаления и ответа на проводимую терапию [1]. При анализе важности этих факторов выделены различные фенотипы БА. Ранее эти подходы были достаточно субъективными и основаны только на эмпирических данных, в настоящее время для определения клинических фенотипов применяются молекулярные и статистические методы. Ведутся непрерывные исследования, позволяющие найти связи между фенотипом, генотипом, механизмом развития заболевания и ответом на терапию, что позволит сделать правильный выбор лекарственных средств с учетом особенностей течения БА. Наиболее часто встречается аллергический (атопический) фенотип БА, связанный с гиперпродукцией иммуноглобулина (Ig) E и формированием аллергического ответа на бытовые, грибковые, эпидермальные, пыльцевые и пищевые аллергены. В ≈ 40 % случаев формируется клинкопатогенетический вариант течения БА, связанный с гиперпро-

дукцией цистеиновых лейкотриенов (Lt) [2, 3]. В реальной клинической практике у 1 пациента могут быть и атопический, и лейкотриеновый варианты течения БА. Следует также отметить, что цистеиниловые Lt – продукты липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты (АК) – играют важную роль при всех фенотипах заболевания [2, 3].

В 1938 г. *W.Felberg* и *C.Kellaway* установлено, что в яде кобры содержится медленно реагирующая субстанция анафилаксии (МРС-А). При введении этой субстанции в легкие лабораторных животных наблюдался бронхоспазм, не связанный с действием гистамина, который возникал медленно и длился долго [4]. Изучение полученной субстанции продолжилось. В 1960-х годах *W.Brockehurst et al.* сделали вывод о том, что МРС-А является исключительно важным медиатором аллергии. *B.Samuelsson et al.* с помощью качественных аналитических методов расшифрована структура МРС-А. Выяснилось, что на самом деле МРС-А является Lt, который синтезируется из АК [3] (см. рисунок). Lt – очень сильные медиаторы, оказывающие действие уже в наномолярных концентрациях. Были предприняты значительные усилия в исследовании биологических свойств Lt, их роли в патогенезе БА и разработке лекарственных препаратов, являющихся их антагонистами или ингибиторами синтеза.

Особенности БА с повышенным метаболизмом Lt

Следует еще раз подчеркнуть, что цистеиниловые Lt как продукт липоксигеназного метаболизма АК играют роль при всех клинико-патогенетических вариантах БА. Но есть особые фенотипы болезни, при которых резко возрастает уровень Lt, и именно они играют основную роль в формировании воспалительной реакции. К этим вариантам течения БА в первую очередь относится аспириновая БА (АБА). Повышенный синтез Lt также характерен для БА физического напряжения (БА ФН) (постнагрузочная бронхоконстрикция), холодовой и атопической БА, особенно в сочетании с аллергическим ринитом (АР) [3]. Lt также играют значительную роль в патогенезе самого АР (и круглогодичного, и сезонного). Установлено, что у пациентов с тяжелым персистирующим АР обнаруживается высокое содержание цистеиниловых Lt в назальном секрете [5]. Подчеркивается роль цистеиниловых Lt в патогенезе БА у тучных пациентов [6], а также у курильщиков [7]. В данной работе рассматриваются некоторые особенности патогенеза, клинического течения и ответа на лечение указанных фенотипов БА.

АБА

Для АБА характерна триада симптомов – полипозный риносинусит, приступы затрудненного дыхания и непереносимость нестероидных противовоспалительных

препаратов (НПВП). Нередко АБА сочетается с атопической БА, однако может наблюдаться и изолированная форма заболевания. Непереносимость больными АБА НПВП проявляется приступами удушья, покраснением лица, потерей сознания, кашлем, АР и конъюнктивита, уртикарными высыпаниями, отеком Квинке, подъемом температуры, диареей, болью в животе, сопровождающейся тошнотой и рвотой. Наиболее тяжелыми проявлениями реакции на ацетилсалициловую кислоту являются астматический статус, остановка дыхания и шок [8, 9].

Ацетилсалициловая кислота внедрена в клиническую практику в 1899 г. как анальгезирующее и жаропонижающее средство. В 1903 г. *Dr. Franke* (Германия) описал у себя аллергическую реакцию на прием ацетилсалициловой кислоты в виде ларингоспазма и шока. В 1905 г. *Barnett* описаны и опубликованы 2 случая затрудненного дыхания на фоне приема ацетилсалициловой кислоты. В 1919 г. *Francis* выявлена зависимость между полипозным ринитом и гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте. В 1922 г. *Widal* впервые установлена зависимость между непереносимостью ацетилсалициловой кислоты, полипозным ринитом и БА. В 1968 г. *Samter* и *Beers* снова описали этот симптомокомплекс, названный "аспириновой триадой" [3, 8, 9]. С этого времени стало известно много нового об эпидемиологии, клинических проявлениях и патофизиологии непереносимости ацетилсалициловой кислоты

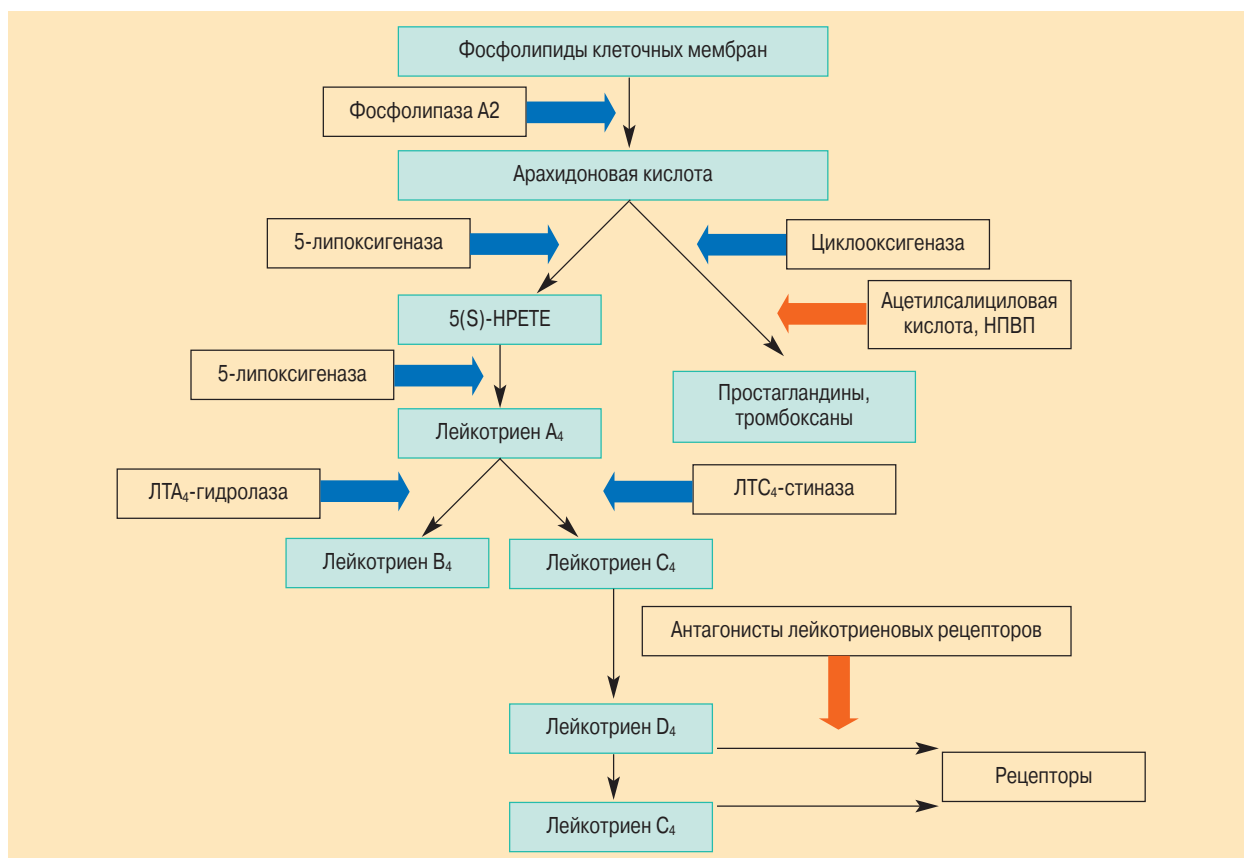


Рисунок. Метаболизм АК

и других НПВП у больных БА. Ключевой вопрос о том, почему только у части больных БА наблюдается непереносимость НПВП, объясняется особенностями патогенеза АБА.

Патогенез АБА

Lt синтезируются из АК, которая высвобождается при иммунологической и неиммунологической стимуляции различных клеток, участвующих в процессе воспаления. Затем АК подвергается дальнейшим метаболическим превращениям как с помощью циклооксигеназной (ЦОГ) системы (с образованием простагландинов и тромбоксанов), так и с помощью системы ферментов 5-липоксигеназы (с образованием Lt) (см. рисунок). Патогенез АБА в настоящее время связывается с блокированием НПВП синтеза простагландинов по ЦОГ-пути. Это приводит к повышенному образованию цистеиновых Lt, которые являются потенциальными медиаторами бронхоспазма. Подчеркивая роль цистеиновых Lt в патогенезе АБА по сравнению с другими вариантами БА, следует отметить значительное повышение (в \approx 3–6 раз) содержания Lt C4 и D4 в бронхиальном лаваже, Lt E4 – в моче, Lt C4 – в назальном секрете. При провокации лизин-ацетилсалициловой кислотой резко повышается количество Lt E4, C4 и D4 в моче, назальном секрете и бронхиальном лаваже [3, 4].

Lt C4, D4, E4 являются бронхоконстрикторами, которые увеличивают сосудистую проницаемость и усиливают отек слизистой бронхов, а также вызывают повышенную секрецию слизи бронхиальными железами с нарушением клиренса бронхиального содержимого. Конкретный биохимический дефект у больных АБА до настоящего времени не обнаружен, однако известно, что при приеме НПВП, являющихся ингибиторами ЦОГ, происходит "переключение" метаболизма АК преимущественно на липоксигеназный путь. Причем чем выше ЦОГ-активность препарата, тем выше интенсивность приступа удушья, вызванного приемом НПВП [10].

Поэтому в настоящее время в терапии больных АБА большое значение придается антагонистам Lt-рецепторов. Доказана клиническая эффективность препаратов монтелукаста и зафирлукаста в терапии больных АБА. В проведенных исследованиях добавление антагонистов Lt к терапии БА приводит к выраженному в сравнении с плацебо возрастанию объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, улучшению показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) в утренние и вечерние часы, уменьшению ночных приступов удушья [11, 12]. Иммунопатологические исследования показали, что полипы, слизистая оболочка носа и придаточных пазух, а также слизистая оболочка бронхов у больных БА с непереносимостью НПВП содержат значительное число эозинофилов и тучных клеток. Кроме эозинофилии крови и тканей, в бронхоальвеолярной жидкости и смывах носовой полости у таких пациентов наблюдается высокий уровень эозинофильного катионного протеина, высвобождаемого активирован-

ными эозинофилами. Итак, в эозинофильное воспаление вовлекается не только слизистая оболочка бронхиального дерева, но и верхних дыхательных путей (ДП). Следует отметить, что неконтролируемый синусит осложняет течение БА, а при адекватном лечении риносинусита улучшается контроль над БА. Применение антагонистов Lt также улучшает течение риносинусита [5, 13].

БА ФН

Наиболее часто встречается в детском возрасте, но этот фенотип характерен и для взрослых. Это неизолированная форма БА. Для обозначения состояния, которое возникает у больных БА в ответ на физическую нагрузку, наряду с термином БА ФН используется термин "бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой" – острое преходящее сужение просвета ДП, возникающее во время или чаще после физической нагрузки [14]. Чаще всего фенотип БА ФН наблюдается у пациентов с фенотипом аллергической (IgE-опосредованной) БА.

Особенностями патогенеза БА ФН являются затраты энергии системы ДП на нагревание и увлажнение воздушного потока. При вдыхании сухого воздуха происходит подсушивание и охлаждение слизистой оболочки ДП за счет избыточного испарения с нее жидкости. При вдыхании холодного воздуха усиливается охлаждение слизистой оболочки, что вызывает высвобождение медиаторов воспаления из эффекторных клеток (в частности, тучных) слизистой оболочки бронхов – гистамина, Lt и т. д., обладающих бронхоконстрикторным эффектом. Эндотелин, продуцируемый клетками бронхиального эпителия и эндотелия, также может усиливать ответ ДП на физическую нагрузку за счет увеличения тонуса гладких мышц и повышения проницаемости микроциркуляторного русла. У большинства больных БА под влиянием физической нагрузки развивается типичная клиническая картина с ощущением тяжести в грудной клетке, появлением свистящего дыхания, одышки и кашля. Симптомы появляются, как правило, в конце физической нагрузки и могут прогрессировать после ее завершения. Максимум симптомов наблюдается через 8–15 мин после завершения нагрузки и проходит самостоятельно в течение 1 ч [15, 16].

Установлено, что БА ФН характерна для высококлассных спортсменов с БА, занимающихся разными видами спорта (бег, плавание, лыжные гонки и т. д.). Распространенность БА среди спортсменов, занимающихся летними, а особенно зимними видами спорта, выше, чем в общей популяции. Даже при тренировках в помещении приступы БА учащаются именно зимой после интенсивной нагрузки. Важным условием для выявления БА ФН у спортсменов является наличие не только постнагрузочного бронхоспазма, но и других критериев БА. Отмечено, что среди соревнующихся лыжников диагноз БА значительно выше (до 24 %) по сравнению с лицами из групп контроля, имеющими нормальный уровень физической активности [29]. В то же время правильное лечение

заболевания и профилактика бронхоконстрикции позволяют спортсменам с БА хорошо переносить физические нагрузки. При хорошо контролируемой БА можно достичь высоких спортивных результатов – это доказано многими олимпийскими чемпионами с диагнозом БА [17–20].

Рекомендациями по ведению пациентов с БА ФН предусматриваются общие мероприятия, обеспечивающие рациональный режим физической активности, вдыхание теплого воздуха после завершения физической нагрузки. В холодную погоду пациентам рекомендуется дышать через закрытые шарфом рот и нос, занятия физкультурой и спортом следует проводить в теплом помещении с достаточной влажностью. Но основным условием лечения является адекватная фармакотерапия для оптимального контроля над БА, включающая в т. ч. назначение антагонистов L_t , влияющих на механизмы развития после-нагрузочного бронхоспазма [21].

БА у курящих пациентов

У курящих пациентов с БА альвеолярными макрофагами выделяется значительно больше L_t , чем у некурящих. Тем самым создаются условия для развития выраженного воспаления и симптомов БА. Следует помнить, что при курении значительно снижается активность ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) – основных противовоспалительных противоастматических препаратов [22–25]. У курящих пациентов с легкой БА антагонисты L_t -рецепторов могут оказывать положительный эффект у курильщиков в качестве монотерапии. По данным исследования, в котором у активных курильщиков с БА сравнивалась эффективность флутиказона 500 мкг в сутки, монтелукаста 10 мг в сутки и плацебо, показано, что при приеме 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 [26].

БА у людей с избыточной массой тела

При висцеральном ожирении у пациентов с БА сама жировая ткань является источником формирования факторов воспаления, в т. ч. L_t . По результатам исследований показано, что именно L_t являются важнейшими медиаторами воспаления при БА у тучных людей, что и определяет их назначение у данной категории пациентов [27].

БА и АР

Как уже было сказано, L_t также играют значительную роль в патогенезе не только аллергической БА, но и АР. У пациентов с тяжелыми персистирующими и сезонными АР обнаруживается высокое содержание цистеиновых L_t в назальном секрете [5, 13]. В рамках рандомизированного клинического исследова-

ния СОМРАСТ проводилось сравнение эффективности добавления препарата монтелукаст к ингаляционному будесониду (400 мкг 2 раза в день) по сравнению с удвоенной дозой будесонида (800 мкг 2 раза в день) у взрослых пациентов с БА. Как при применении монтелукаста в комбинации с будесонидом, так и при использовании только будесонида наблюдалось прогрессивное улучшение утренних значений ПСВ в течение 12 нед. исследования. При добавлении монтелукаста к будесониду терапия оказалась по крайней мере столь же эффективной, как и терапия удвоенной дозой будесонида в течение последних 10 из 12 нед. терапии. Кроме того, в первые 3 дня терапии изменения утренних значений ПСВ свидетельствовали о более быстром развитии эффекта и значительно большей эффективности комбинации монтелукаста и будесонида ($p < 0,001$). По завершении исследования был проведен вторичный анализ данных для изучения дополнительного положительного эффекта терапии монтелукастом и будесонидом по сравнению с терапией только будесонидом у пациентов с БА и сопутствующим АР, использующих лекарственные препараты (включая интраназальные кортикостероиды). Оказалось, что у пациентов с БА и сопутствующим АР добавление монтелукаста к будесониду позволяет значительно в большей степени улучшить функцию легких по сравнению с удвоенной дозой будесонида ($p < 0,05$) [28].

В исследовании СОМРАСТ и т. п. продемонстрирована высокая эффективность монтелукаста в лечении БА и сезонного и круглогодичного АР, уменьшении основных симптомов АР при АБА. Следует особо подчеркнуть, что монтелукаст хорошо сочетается с другими препаратами, применяемыми для лечения АР (с антигистаминными и топическими стероидами) [5, 12, 28, 29].

L_t и воспаление мелких ДП при БА

В большом количестве исследований установлено, что тяжелые воспалительные процессы и структурные изменения происходят не только в крупных и средних бронхах, но и в мелких – диаметром < 2 мм. 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. Кроме того, воспаление в мелких бронхах имеет большое значение для формирования таких фенотипов БА, как БА ФН, ночная БА, трудноконтролируемая БА, тяжелая БА с высоким риском повторных обострений [30]. Установлено, что L_t -рецепторы обнаружены как в проксимальных, так и в дистальных ДП. Поэтому применение антилейкотриеновых препаратов оправданно и при этом фенотипе БА [31]. Безусловно, что этот вопрос будет изучаться еще прицельнее.

Особенности препарата монтелукаст

В конце 1990-х годов в России были зарегистрированы и широко внедрены в практику здравоохранения 2 препарата из группы антагонистов Lt — зафирлукаст и монтелукаст. Они применяются перорально, что позволяет избежать возможных проблем с нежеланием пациентов проводить ингаляционную терапию или с техникой самой ингаляции. В результате экспериментов показано, что назначение иГКС и даже системных ГКС достоверно не влияет на экскрецию Lt с мочой, поэтому была выдвинута гипотеза о необходимости сочетанной терапии иГКС и антагонистов Lt у пациентов со значимыми формами БА [3]. Поэтому применение антагонистов Lt-рецепторов является важным аспектом противовоспалительной терапии БА. Их применение позволяет достичь контроля при легкой персистирующей БА в виде монотерапии и в качестве аддитивной терапии — при более тяжелых вариантах течения.

Опубликованы результаты исследования CASIO-PEA, целью которого было изучение влияния антагонистов Lt-рецепторов (монтелукаст) на эффективность терапии БА в сочетании с иГКС. В плацебо-контролируемом исследовании, проводимом согласно принятым критериям GCP (хорошая клиническая практика), принимали участие пациенты ($n \approx 700$) с легкой персистирующей и среднетяжелой БА, принимающие постоянную терапию будесонидом. Получены следующие результаты:

- Монтелукаст обладает противовоспалительным эффектом при БА.
- Комбинация монтелукаста и иГКС обеспечивает более выраженный противовоспалительный эффект, чем монотерапия иГКС.
- Комбинация монтелукаста и иГКС значительно улучшает контроль над БА ($p \leq 0,05$) при сочетании как с высокими, так и с низкими дозами будесонида.
- При комбинированном применении монтелукаста и иГКС противовоспалительный эффект развивается быстрее, чем при монотерапии будесонидом.
- Комбинация монтелукаста с будесонидом обладает хорошей переносимостью [32].

В настоящее время опубликованы данные популяционных и когортных исследований, в которых показана эффективность монтелукаста как в комбинации с иГКС и иГКС + длительно действующие β -агонисты при более тяжелых формах заболевания, а также при сочетании БА и АР [29, 33].

Безопасность монтелукаста

Особенности препарата монтелукаст — не только в его высокой эффективности, но и в уникальном профиле безопасности. Проводились исследования с дозировками 5, 10, 50, 100 и 200 мг препарата. Установлено, что наиболее эффективные дозы — 5 мг у детей до 12 лет и 10 мг — у детей старше 12 лет и взрослых. При этом следует особо подчеркнуть,

что безопасность дозировки оставалась одинаковой во всем исследуемом диапазоне доз. Учитывая такую высокую безопасность препарата, расширился диапазон его показаний при применении у детей с 2-летнего возраста — 4 мг в сутки. В рамках проведенных клинических исследований и в реальной клинической практике количество побочных эффектов на прием монтелукаста минимально и сопоставимо с плацебо. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием ≥ 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии и высоком профиле безопасности монтелукаста как у взрослых и детей, так и у пожилых пациентов [33, 34].

Сразу после внедрения антагонистов Lt в реальную клиническую практику были описаны случаи синдрома Черджа—Стросса у очень небольшого числа пациентов. Было установлено, что во всех рассматриваемых случаях возникновение этого синдрома явилось следствием отмены терапии системными стероидами, что, в свою очередь, привело к манифестации легочного васкулита, который ранее расценивался как вариант течения БА. Предполагается, что имеющийся васкулит маскировался приемом преднизолона и был установлен в результате снижения дозы преднизолона или его полной отмены после начала терапии антагонистами Lt-рецепторов [35–38].

Монтелукаст зарегистрирован в России в 1997 г. Наиболее часто препарат применяется в педиатрии (высокий уровень безопасности и удобная форма лекарственного препарата). При использовании у взрослых также продемонстрирована его высокая эффективность, чаще всего в сочетании с иГКС или с комбинированными препаратами. В настоящее время зарегистрирован генерик монтелукаста под торговым названием Синглон (Гедеон Рихтер). Проведены необходимые клинические исследования и подтверждена его эквивалентность оригинальному препарату. Дозировка препарата для детей 2–5 лет — жевательные таблетки по 4 мг; 6–14 лет — жевательные таблетки по 5 мг, от 15 лет и старше — таблетки по 10 мг. Препарат принимается 1 раз в сутки. Появление еще одной формы монтелукаста будет способствовать более широкому применению данного препарата у взрослых и детей, нуждающихся в длительной терапии антагонистами Lt.

Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2011. <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>
2. Holgate S., Dahlen S-E., eds. SRS-A to Leukotrienes: The Dawning of a New Treatment. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd; 1997.
3. O'Byrne P.M. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. Chest. 1997; 111: 27S–34S.
4. Feldberg W., Kellaway C.H. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. J. Physiol. (Lond.). 1938; 94 (2): 187–226.
5. Выегжанина Т.Г. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы. Consilium Medicum. 2001; 3 (12): 579–581. / Vylegzhanina T.G. A relationship between aller-

- gic rhinitis and bronchial asthma. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (12): 579–581 (in Russian).
6. Shore S. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J. Appl. Physiol*. 2007; 102: 516–528.
 7. Hernandez-Alvirez E., Alba-Reyes G., Munoz-Cedillo B.C. et al. Passive smoking induces leukotriene production in children: influence of asthma. *J. Asthma*. 2013; 50 (4): 347–353.
 8. Hedman J., Kaprio J., Poussa T. et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in population-based study. *Int. J. Epidemiol*. 1999; 28: 717–722.
 9. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J. Clin. Immunol*. 1999; 104: 5–13.
 10. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur. Respir. J*. 1990; 3: 588–593.
 11. McMains K.C., Kountakis S.E. Medical and surgical considerations in patients with Samter's triad. *OceanSide Publications, Inc. Am. J. Rhinol*. 2006; 20 (6): 573–576.
 12. Paganin F., Poubeau P., Yvin J.L. Arvin-Berod The effectiveness of leukotriene antagonists in the treatment of aspirin-intolerant asthmatic patient. *Presse Med*. 2003; 32 (21): 978–984.
 13. Лопатин А.С., Гуцин И.С., Емельянов А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. *Consilium Medicum*. 2001; Прил.: 33–44. / Lopatin A.S., Gushchin I.S., Emelyanov A.V. et al. Clinical guidelines on diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2001; Прил.: 33–44 (in Russian).
 14. Bjermer L., Anderson S.D. Bronchial hyperresponsiveness in athletes: mechanisms for development. In: Carlsen K.H., Delgado L., Del Giacco S., eds. *Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise-Related Asthma, Respiratory and Allergic Disorders in Sports*. Eur. Respir. Monograph. 2005; 33: 19–34.
 15. Duranti R. Exercise-induced bronchoconstriction: protocols. Study with the experts. *Interactive Course on Basic principles of clinical exercise testing*. Rome, Italy, March 2–4, 2006. ERS School Courses. 2006.
 16. Hallstrand T.S. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. *J. Pediatr*. 2002; 141: 343–349.
 17. Астафьева Н.Г. Астма и спорт. *Consilium Medicum*. 2008; 1: 45–50. / Astaf'eva N.G. Astma and sport. *Consilium Medicum*. 2008; 1: 45–50 (in Russian).
 18. Чучалин А.Г. Спорт и бронхиальная астма. Пульмонология и аллергология. 2005; 2: 3–5. / Chuchalin A.G. Sport and bronchial asthma. *Pul'monologiya i allergologiya*. 2005; 2: 3–5 (in Russian).
 19. Larsson K., Ohlson P., Larsson L. et al. High prevalence of asthma in cross country skiers. *Br. Med. J*. 1993; 307: 1326–1329.
 20. Weiler J.M., Layton T., Hunt M. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1998; 102: 722–6.
 21. Paange R., Brusasco V., Delgado L., Del Giacco S. Exercise and airway pathology: interactions with immune and allergic responses. In: Carlsen K.H., Delgado L., Del Giacco S., eds. *Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise-Related Asthma, Respiratory and Allergic Disorders in Sports*. Eur. Respir. Monograph. 2005; 33: 10–18.
 22. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A. et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002; 57 (3): 226–230.
 23. Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003; 168 (11): 1308–1311.
 24. Tomlinson J.E.M., McMahon A.D., Chaudhuri R. et al. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax*. 2005; 60 (4): 282–287.
 25. Livingston E., Chaudhuri R., McMahon A.D. et al. Systemic sensitivity to corticosteroids in smokers with asthma. *Eur. Respir. J*. 2007; 29 (1): 64–71.
 26. 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.
 27. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 175: 661–666.
 28. 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: 737–742.
 29. Keith P.K., Koch C., Djandji M. et al. Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids alone or inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (the RADAR trial). *Can. Respir. J*. 2009; 16 (Suppl. A): 17A–31A.
 30. Bjermer L. The role of small airway disease in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2014; 20 (1): 23–30.
 31. 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.
 32. Vaquerizo M.J., Casan P., Castillo J. et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax*. 2003; 58: 211–216.
 33. Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONtelukast. In *Chronic Asthma (MONICA) study*. *Respir. Med*. 2010; 104 (5): 644–651.
 34. Bisgaard H., Skoner D., Boza M.L. et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr. Pulmonol*. 2009; 44 (6): 568–579.
 35. Knorr B., Nguyen H.H., Kearns G.L. Montelukast dose selection in children ages 2 to 5 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *J. Clin. Pharmacol*. 2001; 41 (6): 612–619.
 36. Wechsler M.E., Pauwels R., Drazen J.M. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome. Adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf*. 1999; 21: 241–251.
 37. Stirling R.G., Chung K.F. Leukotriene antagonists and Churg-Strauss syndrome: the smoking gun. *Thorax*. 1999; 54: 865–866.
 38. Solans R., Bosch J.A., Perez-Bocanegra C. et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow up of 32 patients. *Rheumatology*. 2001; 40: 763–771.

Информация об авторе

Княжеская Надежда Павловна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России; тел.: (910) 444-62-06; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Поступила 18.04.14
© Княжеская Н.П., 2014
УДК 616.248-085.23