



Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Фенотипы бронхиальной астмы и антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст)

Н.П. Княжеская

Адрес для переписки: Надежда Павловна Княжеская, kniajeskaia@mail.ru

С появлением на отечественном фармацевтическом рынке препарата Алмонт существенно расширились возможности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в клинической практике педиатров, аллергологов, пульмонологов и оториноларингологов. Как показали результаты исследований, применение препарата Алмонт у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом способствует улучшению контроля симптомов заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, монтелукаст

Актуальность

Бронхиальная астма (БА) известна с давних времен, но только в середине 1970-х гг. приобрела статус одной из основных медико-социальных проблем. БА характеризуется высокой распространенностью, нередко становится причиной инвалидизации. Лечение заболевания требует значительных расходов.

Спектр проведенных биомедицинских исследований БА весьма широк – от распространенности симптомов в различных группах населения до влияния замещения одиночных пар оснований в генах у животных моделей аллергической сенсibilизации дыхательных путей. Результаты подобных исследований позволяют совершенствовать научное понимание астмы, искать актуальные подходы к ее диагностике и лечению [1–3].

По мере расширения знаний актуализированы новые признаки астмы. Измерение максимальной скорости выдоха способствовало признанию обратимой обструк-

ции дыхательных путей характерной особенностью астмы. В результате измерения изменений в потоке воздуха при вдыхании химических или физических раздражителей сформулировано определение гиперреактивности бронхов.

Бронхиальная реактивность может быть нормальной в течение большей части года у пациентов с сезонными проявлениями астмы. В то же время гиперреактивность бронхов нередко наблюдается у лиц с аллергическим ринитом (АР), но без БА. Даже связь между эозинофильным бронхиальным воспалением бронхов непостоянна. У одних пациентов с повторяющимися эпизодами свистящих хрипов и одышки, связанными с реверсивной обструкцией и гиперреактивностью бронхов, отсутствуют какие-либо доказательства эозинофильного воспаления в биоптатах бронхов. У других отмечаются эозинофильное воспаление слизистой оболочки бронхов и хронический кашель, поддающиеся терапии

ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), однако отсутствуют обструкция воздушного потока и гиперреактивность бронхов. Наконец, у третьих больных с тяжелой формой БА в слизистой оболочке бронхов преобладают нейтрофилы, а не эозинофилы.

Согласно Глобальной инициативе по борьбе с БА (Global Initiative for Asthma, GINA) 2014 г., бронхиальная астма – гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. БА диагностируется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувствительность в груди, кашель, которые варьируются по времени суток и интенсивности, а также изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей [2].

Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами, многие из которых выявляют в обычной клинической практике [2]:

- ✓ аллергическая БА. Чаще возникает в детском возрасте, ассоциирована в прошлом с семейным анамнезом аллергических заболеваний, таких как экзема, АР, пищевая и лекарственная сенсibilизация. В мокроте, как правило, большое количество эозинофилов – хороший ответ на ИГКС;
- ✓ неаллергическая БА. У некоторых взрослых пациентов с БА не установлено взаимосвязи с аллергическими заболеваниями. В клеточном профиле мокроты содержатся нейтрофилы,



эозинофилы или несколько типов воспалительных клеток (пангранулоцитарный). Часть больных хуже отвечает на терапию ИГКС;

- ✓ астма с поздним началом. Ряд взрослых, преимущественно женщины, заболевают в более зрелом возрасте. Обычно отсутствует связь с аллергией. Нередко требуются более высокие дозы ИГКС, поскольку пациенты рефрактерны к терапии ИГКС;
- ✓ аспириновая чувствительная астма. Наблюдается приблизительно у 5–10% взрослых астматиков, редко – у детей. Чаще имеет место при неатопической астме;
- ✓ астма с фиксированным ограничением воздушного потока. Этот фенотип, развивающийся у ряда длительно болеющих пациентов, скорее всего связан с ремоделированием дыхательных путей;
- ✓ поздняя астма с ожирением. В ряде случаев у пациентов с избыточной массой, страдающих БА, имеют место более выраженные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление в дыхательных путях.

Лейкотриеновые модификаторы

Источник лейкотриенов (ЛТ) – метаболизм арахидоновой кислоты клеточных мембран. ЛТ-рецепторы гладкой мускулатуры дыхательных путей и макрофагов являются промежуточным звеном в развитии бронхоспазмов, гиперсекреции слизи, отека слизистой оболочки [4]. В результате ЛТ-путь является основной мишенью новых лекарственных контроллеров астмы. Модификаторы лейкотриенов (МЛТ) представлены двумя классами препаратов – ингибиторами 5-липоксигеназы и антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Зилеутон ингибирует активность 5-липоксигеназы – фермента, преобразующего арахидоновую кислоту в лейкотриен А₄, что является первым шагом в синтезе ЛТ. Монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст относятся к АЛТР.

Они применяются перорально один или два раза в день. МЛТ оказывают незначительный бронходилататорный эффект, способны снижать симптомы астмы и частоту обострений [5]. Кроме того, известны их физиологические преимущества (улучшение спирометрических показателей и параметров воспаления дыхательных путей) [4, 5]. У пациентов с чувствительной аспириновой астмой МЛТ могут демонстрировать очень хороший эффект [6], несмотря на то что применяются в терапии БА любой степени тяжести, в качестве монотерапии, при БА, вызываемой физическими нагрузками, а также при легкой астме, не требующей приема ИГКС [7]. При этом пациентам, нуждающимся в терапии ИГКС для контроля астмы, часто показан прием МЛТ. Таким образом, основная роль МЛТ – дополнение к ИГКС. Причем добавление МЛТ обычно приводит к снижению дозы ГКС и улучшению контроля астмы [8–11].

В конце 1990-х гг. в нашей стране были зарегистрированы и получили широкое распространение в клинической практике два препарата данного класса – зафирлукаст (Аколат®) и монтелукаст (Сингуляр®). Блокируя действие ЛТ, эти препараты эффективны при тех формах болезни, при которых ЛТ играют основную роль в патогенезе, например при аспириновой астме, астме физического усилия. Следует отметить, что монтелукаст характеризуется высоким профилем безопасности. В ходе исследований изучали эффективность различных доз монтелукаста: 5, 10, 50, 100 и 200 мг. У детей до 12 лет эффективной оказалась доза 5 мг, у детей старше 12 лет и взрослых – 10 мг. Безопасность дозировки оставалась одинаковой во всем исследуемом диапазоне доз. Результаты исследований монтелукаста убедительно показали его эффективность при аспириновой астме и постнагрузочной бронхоконстрикции, а также при сочетании БА и АР. Последние исследования подтверждают эффективность монтелукаста и при других фенотипах БА.

Астма и ринит

Бронхиальная астма и АР часто сопутствуют друг другу. Тесная связь между этими заболеваниями позволяет утверждать, что и БА, и АР – системная патология. У пациентов с АР повышен риск развития астмы, плохо контролируемой АР ассоциируется с ухудшением контроля БА. Аллергический ринит является важнейшей клинической характеристикой эндотипа «аллергическая астма».

В настоящее время появляются новые доказательства роли ЛТ в патогенезе АР. Систематический обзор и метаанализ 11 рандомизированных клинических исследований показал, что АЛТР значительно эффективнее плацебо и не уступают антигистаминным препаратам в уменьшении симптомов и улучшении качества жизни пациентов с АР [12].

В одном из исследований пациенты с сезонным и круглогодичным АР, в том числе сопутствующей БА, применяли монтелукаст. У больных астмой препарат значительно улучшил течение обоих заболеваний, что позволило снизить потребность в противоастматических препаратах [13].

В исследовании СОМРАСТ сравнивали ответ на комбинированную терапию монтелукастом и будесонидом у пациентов с БА и коморбидным АР или без АР. В подгруппе больных с АР комбинация монтелукаста и будесонида уменьшала бронхообструкцию эффективнее, чем двойная доза будесонида [14].

В 12-недельном открытом исследовании участвовал 1681 пациент с легкой и среднетяжелой астмой, неадекватно контролируемой ИГКС или ИГКС и бета-2-агонистом длительного действия. В качестве дополнительной терапии больные получали монтелукаст 10 мг один раз в сутки и проходили обследования через три, шесть, девять и 12 месяцев. Добавление к схеме лечения монтелукаста значительно улучшило оценку теста контроля астмы (АСТ; первичная конечная точка) на протяжении 12 месяцев наблюдения у всех

пульмонология



больных. У пациентов с АР улучшение было значительным [15]. Показано, что в отличие от детей с БА и АР, получающих ИГКС, у детей, принимающих АЛТР, риск неотложной госпитализации снижается более чем в два раза [16]. Таким образом, назначение монтелукаста пациентам с БА и АР – рациональная терапевтическая стратегия, направленная на купирование симптомов обоих заболеваний. Подтверждение тому – результаты исследований.

Аспириновая астма

Для аспириновой астмы (АА) характерна триада симптомов: полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Нередко АА сочетается с atopической астмой, но встречается и как изолированная форма.

В постановке диагноза АА значение имеют данные анамнеза о реакции больного на прием обезболивающих или жаропонижающих препаратов. Отсутствие у ряда больных указаний на непереносимость НПВП, как правило, обусловлено относительно низкой степенью гиперчувствительности к этим препаратам, одновременным приемом медикаментов, нейтрализующих бронхоконстрикторное действие НПВП, замедленной реакцией на НПВП, редким приемом НПВП. Тем не менее у части больных АА, не принимающих НПВП, приступы удушья могут быть обусловлены употреблением в пищу природных салицилатов, а также консервированных с помощью ацетилсалициловой кислоты продуктов. Значительная часть больных не осведомлена о том, что НПВП входят в состав комбинированных препаратов, таких как цитрамон, пенталгин, седалгин.

Клинически АА может характеризоваться тяжелым упорным течением. Больные АА нередко попадают в реанимационные отделения. Часто АА дебютирует с длительно-го ринита, который у 20–25% больных постепенно переходит в полипозную риносинусопатию. Иногда первому приступу удушья предшествуют годы непрерывно рецидиви-

рующего хронического ринита, при котором не удается обнаружить экзоаллергены. В большинстве случаев назальные симптомы протекают тяжело и плохо поддаются терапии. Непереносимость аспирина и других НПВП проявляется в виде покраснения лица, приступа удушья, кашля, ринита и конъюнктивита, уртикарных высыпаний, отека Квинке, повышения температуры, диареи, боли в животе, сопровождающейся тошнотой и рвотой. Наиболее тяжелые проявления реакции на аспирин и другие противовоспалительные препараты – астматический статус, остановка дыхания, потеря сознания и шок.

У пациентов с плохо контролируемой БА и непереносимостью аспирина, из которых 90% уже получали средние и высокие дозы ИГКС, оценивали эффективность монтелукаста. В группе монтелукаста наблюдалось значительное улучшение контроля заболевания по сравнению с группой плацебо. При этом улучшение легочной функции на фоне применения монтелукаста сопровождалось уменьшением симптомов астмы и частоты обострений. Установлено, что монтелукаст способен значительно улучшать контроль астмы и назальных симптомов у пациентов с АА [17, 18].

Астма и ожирение

По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние годы распространенность ожирения увеличилась в три раза. Свыше 1,5 млрд взрослого населения планеты имеют избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²), более 500 млн страдают ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) [19, 20].

Результаты недавних эпидемиологических исследований подтвердили наличие ассоциации избыточного веса и ожирения с БА [21]. Взрослые и дети, страдающие БА на фоне ожирения, чаще госпитализируются и дольше пребывают в стационаре, имеют больше дней нетрудоспособности и нуждаются в большем объеме лекарственной терапии, чем пациенты с БА и нормальной массой тела [21–24].

Механизм неэозинофильного воспаления в бронхах при БА в сочетании с ожирением до конца не ясен, но считается, что нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей при БА ассоциирован с повышением уровней интерлейкина (ИЛ) 8, нейтрофильной эластазы и высокомолекулярной формы матриксной металлопротеиназы 9. Показано, что при ожирении имеет место существенная пролиферация клеток макрофагального типа в жировой ткани. При этом в ней повышаются уровни продукции таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа и один из факторов хемотаксиса моноцитов, что может обуславливать более тяжелое течение БА при ожирении [25, 26]. Как следствие – активация внутриклеточных сигнальных систем в адипоцитах и экспрессия указанных выше факторов, осуществляющих хемотаксис макрофагов и способствующих их миграции в жировую ткань. Последние в свою очередь активируют и усиливают воспалительные процессы во всей жировой ткани организма. В дальнейшем происходит генерализация воспаления с повышением синтеза провоспалительных цитокинов – ИЛ-1-бета, ИЛ-6, С-реактивного белка [2]. Помимо перечисленных цитокинов, непосредственно участвующих в инициации и регуляции воспалительных реакций, одну из ключевых ролей при ожирении играет лептин. Связь лептина с воспалением также подтверждается его повышенными сывороточными концентрациями при хронических воспалительных процессах, включая БА [27].

У пациентов с БА и ожирением повышается синтез цистеиниловых ЛТ (цисЛТ). У части пациентов с БА на фоне ожирения ингибиторы антилейкотриеновых рецепторов, используемые в монотерапии, могут иметь преимущества из-за их общего иммуномодулирующего и противовоспалительного действия и влияния на эозинофильный и нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей [28].

Как показали результаты исследования, нейтрофилы чрезвычайно чувствительны к подавляющим



эффектам антагонистов цисЛТР-1, хотя и отвечают умеренно на стимуляцию цисЛТ. Несмотря на то что нейтрофилы не продуцируют ЛТ, они экспрессируют цисЛТР-1, но в меньшем количестве, чем другие типы клеток (эозинофилы, моноциты; тучные клетки). Этим можно объяснить способность ЛТ повышать чувствительность нейтрофилов к хемоаттрактантам и количество нейтрофилов в дыхательных путях [29].

В одном из больших ретроспективных исследований показан хороший ответ больных на монтелукаст. Причем эффект сохранялся и при наблюдавшемся при сочетании БА и ожирения нейтрофильном воспалении дыхательных путей [30].

Кроме прямой активации антилейкотриеновые препараты оказывают вторичный цисЛТР-1-независимый противовоспалительный эффект, обусловленный главным образом действием на клетки врожденной иммунной системы «нейтрофилы и моноциты/макрофаги» [28, 29].

Астма и аллергический ринит

По имеющимся данным, 85–95% пациентов с БА страдают сопутствующим АР, у 20–50% больных АР диагностируют БА. Многочисленные исследования также подтверждают наличие прямой связи между АР и БА. ЛТ играют значительную роль в патогенезе не только аллергической БА, но и АР. У пациентов с тяжелым персистирующим и сезонным АР обнаруживают высокое содержание цисЛТ в назальном секрете [12, 31].

В рандомизированном клиническом исследовании СОМРАСТ сравнивали эффективность добавления монтелукаста к ингаляционному будесониду (400 мкг два раза в день) и удвоенной дозы будесонида (800 мкг два раза в день) у взрослых пациентов с БА. И в группе комбинации монтелукаста с будесонидом, и в группе будесонида наблюдалось прогрессивное улучшение утренних значений пиковой скорости выдоха (ПСВ) в течение 12 недель. При добавлении монтелукаста к будесониду терапия оказалась по крайней мере так же эффективна, как при удвоен-

ной дозе будесонида, в течение последних десяти недель из 12. Кроме того, в первые три дня лечения изменения утренних значений ПСВ свидетельствовали о более быстром развитии эффекта и более высокой эффективности комбинации монтелукаста и будесонида ($p < 0,001$). По завершении исследования был проведен вторичный анализ данных для оценки дополнительного положительного эффекта от терапии монтелукастом и будесонидом по сравнению с терапией только будесонидом у пациентов с БА и сопутствующим АР, использующих лекарственные препараты (включая ИГКС). Оказалось, что у пациентов с БА и сопутствующим АР добавление монтелукаста к будесониду улучшало функцию легких в большей степени, чем применение удвоенной дозы будесонида ($p < 0,05$) [14].

Следует отметить, что монтелукаст хорошо сочетается с другими препаратами (антигистаминными и топическими ГКС), применяемыми при АР [13].

Бронхиальная астма физического напряжения

Наряду с термином «БА физического усилия» для обозначения состояния, возникающего у больных астмой в ответ на физическую нагрузку, используют термин «бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой» (exercise induced bronchoconstriction). Это не изолированная форма БА. Обычно фенотип астмы физического усилия наблюдается у пациентов с фенотипом аллергической, IgE-опосредованной БА. 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 возникают, как правило, в конце физической нагрузки и могут прогрессировать после ее окончания. Пик симптомов наблюдается через 8–15 минут после завершения нагрузки. Симптомы проходят самостоятельно в течение часа [32].

Рекомендации по ведению пациентов с астмой физического усилия предусматривают общие меро-

приятия, обеспечивающие рациональный режим физической активности, вдыхание теплого воздуха после физической нагрузки. При холодной погоде пациентам рекомендуется дышать через закрытые шарфом рот и нос, занятия физкультурой и спортом следует проводить в теплом помещении с нормальной влажностью воздуха. Но самым главным условием лечения является применение адекватной фармакотерапии для оптимального контроля БА, предусматривающей в том числе использование антагонистов ЛТ, обычно монтелукаста, влияющих на механизмы развития постнагрузочного бронхоспазма [33–36].

Астма курящих

Альвеолярные макрофаги у курящих пациентов с БА выделяют значительно больше ЛТ, чем у некурящих. Кроме того, курение снижает активность ИГКС, основных противовоспалительных противоастматических препаратов. У курящих пациентов с легкой астмой АЛТР в качестве монотерапии могут оказывать положительный эффект [37]. У активных курильщиков с БА сравнивали эффективность флутиказона 500 мкг/сут, монтелукаста 10 мг/сут и плацебо. Флутиказон эффективнее монтелукаста контролировал течение заболевания при анамнезе курения ≤ 11 пачко-лет. И наоборот, монтелукаст был эффективнее флутиказона при анамнезе курения > 11 пачко-лет [38].

Лейкотриены и воспаление мелких дыхательных путей при астме

Неконтролируемое воспаление мелких дыхательных путей приводит к их ремоделированию и прогрессированию БА. Кроме того, воспаление в мелких бронхах имеет большое значение для формирования таких фенотипов БА, как астма физического усилия, ночная астма, трудно контролируемая БА, тяжелая астма с высоким риском повторных обострений. Поэтому воздействие на периферическое воспаление необходимо для достижения оптимального контроля БА.

Лейкотриеновые рецепторы обнаружены как в проксимальных, так

пульмонология



и в дистальных дыхательных путях. Применение антилейкотриеновых препаратов оправданно и при данном фенотипе БА [39].

Оригинальные препараты и дженерики

Оригинальный препарат монтелукаст (Сингуляр®) применяется для лечения БА и аллергического ринита. Использование оригинальных препаратов основано на достоверных результатах лечения, подтвержденных в клинических исследованиях безопасности и эффективности. Когда истекает срок действия патента оригинальных препаратов, наиболее успешные из них начинают выпускать в виде дженериков – копий оригинального лекарства. Причем копия должна быть абсолютной, поскольку на нее автоматически ретранслируются результаты клинических исследований оригинального препарата.

Более доступная стоимость дженерических препаратов расширяет воз-

можности терапии. Согласно требованиям Всемирной организации здравоохранения, дженерик должен обладать фармацевтической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату (то есть действовать точно так же, как оригинальный). Основное требование к дженерику – безопасность и эффективность, сопоставимые с таковыми оригинального препарата [40]. В настоящее время появилось несколько дженериков монтелукаста. В частности, дозировка и спектр применения препарата под торговым наименованием Алмонт (компания TEVA) соответствуют оригинальному лекарственному средству. У препарата имеется исследование по биоэквивалентности, необходимое для регистрации лекарственного средства в России.

Наблюдательная программа 2015 г. была посвящена изучению практики назначения препарата Алмонт при БА и АР. В программе участвовали 545 пациентов.

Согласно полученным данным, применение препарата Алмонт (таблетки 10 мг, один раз в сутки) у больных с БА, АР и сочетанием БА и АР способствует улучшению контроля симптомов заболеваний. Препарат в форме таблеток для перорального приема удобен для пациентов с сочетанием БА и АР, поскольку влияет на симптомы обоих заболеваний. Таким образом, появление на фармацевтическом рынке препарата Алмонт существенно расширяет возможности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в клинической практике педиатров, аллергологов, пульмонологов и оториноларингологов. ☺

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться:

ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35.
Тел. +7 (495) 644-22-34,
факс +7 (495) 644-22-35, www.teva.ru.
ALMO-RU-00040-DOC

Литература

1. *National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007 // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 120. Suppl. 5. P. S94–138.*
2. *Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2014 // www.ginasthma.com/download.asp?intId=217.*
3. *Yunginger J.W., Reed C.E., O'Connell E.J. et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964–1983 // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. Vol. 146. № 4. P. 888–894.*
4. *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. Vol. 55. № 6. P. 478–483.*
5. *Drazen J.M., Israel E., O'Byrne P.M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 3. P. 197–206.*
6. *Dahlén B., Nizankowska E., Szczeklik A. et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. Vol. 157. № 4. Pt. 1. P. 1187–1194.*
7. *Leff J.A., Busse W.W., Pearlman D. et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 3. P. 147–152.*
8. *Nelson H., Kemp J., Berger W. et al. Efficacy of zileuton controlled-release tablets administered twice daily in the treatment of moderate persistent asthma: a 3-month*

randomized controlled study // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2007. Vol. 99. № 2. P. 178–184.

9. *Löfdahl C.G., Reiss T.F., Leff J.A. et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients // BMJ. 1999. Vol. 319. № 7202. P. 87–90.*
10. *Vaquero M.J., Casan P., Castillo J. et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma // Thorax. 2003. Vol. 58. № 3. P. 204–210.*
11. *American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175. № 3. P. 235–242.*
12. *Grainger J., Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // Clin. Otolaryngol. 2006. Vol. 31. № 5. P. 360–367.*
13. *Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review // Drugs. 2007. Vol. 67. № 6. P. 887–901.*
14. *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. Vol. 61. № 6. P. 737–742.*
15. *Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L. et al. 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. Vol. 104. № 5. P. 644–651.*
16. *Wu A.C., Li L., Fung V. et al. Use of leukotriene receptor antagonists are associated with a similar risk of asthma ex-*



- acerbations as inhaled corticosteroids // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014. Vol. 2. № 5. P. 607–613.
17. *Dahlén S.E., Malmström 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. Vol. 165. № 1. P. 9–14.
 18. *Княжеская Н.П.* Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов // *РМЖ.* 2000. Т. 8. № 12. С. 505–509.
 19. World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact Sheet № 311 // www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html.
 20. *Telenga E.D., Tideman S.W., Kerstjens H.A. et al.* Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response // *Allergy.* 2012. Vol. 67. № 8. P. 1060–1068.
 21. *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. Vol. 175. № 7. P. 661–666.
 22. *Saint-Pierre P., Bourdin A., Chanez P. et al.* Are overweight asthmatics more difficult to control? // *Allergy.* 2006. Vol. 61. № 1. P. 79–84.
 23. *Douwes J., Gibson P., Pekkanen J., Pearce N.* Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms // *Thorax.* 2002. Vol. 57. № 7. P. 643–648.
 24. *Hotamisligil G.S.* Inflammation and metabolic disorders // *Nature.* 2006. Vol. 444. № 7121. P. 860–867.
 25. *Nguyen M.T., Satoh H., Faveleyukis S. et al.* JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. № 42. P. 35361–35371.
 26. *Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. et al.* Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 3. P. 495–503.
 27. *Chin-Chance C., Polonsky K.S., Schoeller D.A.* Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. № 8. P. 2685–2691.
 28. *Giouleka P., Papatheodorou G., Lyberopoulos P. et al.* Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics // *Eur. J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 41. № 1. P. 30–38.
 29. *Theron A.J., Gravett C.M., Steel H.C. et al.* Leukotrienes C4 and D4 sensitize human neutrophils for hyperreactivity to chemoattractants // *Inflamm. Res.* 2009. Vol. 58. № 5. P. 263–268.
 30. *Theron A.J., Steel H.C., Tintinger G.R. et al.* Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function // *J. Immunol. Res.* 2014.
 31. *Вылегжанина Т.Г.* Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы // *Consilium Medicum.* 2001. Т. 3. № 12. С. 579–581.
 32. *Duranti R.* Exercise-induced bronchoconstriction: protocols. Study with the experts. Interactive Course on Basic principles of clinical exercise testing. ERS School Courses. Rome, 2006.
 33. *Hallstrand T.S., Curtis J.R., Koepsell T.D. et al.* Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction // *J. Pediatr.* 2002. Vol. 141. № 3. P. 343–348.
 34. *Paiange R., Brusasco V., Delgado L., Del Giacco S.* Exercise and airway pathology: interactions with immune and allergic responses // *Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise-Related Asthma, Respiratory and Allergic Disorders in Sports* / eds. K.H. Carlsen, L. Delgado, S. Del Giacco. ERS, 2005.
 35. *Philip G., Villarán C., Pearlman D.S. et al.* Protection against exercise-induced bronchoconstriction two hours after a single oral dose of montelukast // *J. Asthma.* 2007. Vol. 44. № 3. P. 213–217.
 36. *Reiss T.F., Sorkness C.A., Stricker W. et al.* Effects of montelukast (MK-0476); a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids // *Thorax.* 1997. Vol. 52. № 1. P. 45–48.
 37. *Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A. et al.* Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma // *Thorax.* 2002. Vol. 57. № 3. P. 226–230.
 38. *Price D., Popov T.A., Bjermer L. et al.* Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131. № 3. P. 763–771.
 39. *Bjermer L.* The role of small airway disease in asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014. Vol. 20. № 1. P. 23–30.
 40. *Holme H., Winckworth L.C.* Montelukast can reduce the severity and extent of atopic dermatitis // *J. Paediatr. Child. Health.* 2013. Vol. 49. № 5. P. 412–415.

The Phenotypes of Asthma and the Antagonists of Leukotriene Receptors (Montelukast)

N.P. Knyazheskaya

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Nadezhda Pavlovna Knyazheskaya, kniajeskaia@mail.ru

With the emergence on the domestic pharmaceutical market the drug named Almont the opportunities of the leukotriene receptor antagonists use in the clinical practice of pediatricians, allergists, pulmonologists and ENT specialists significantly expanded. As shown by the research results, in patients with bronchial asthma and allergic rhinitis the use of the drug Almont effectively and safely helps control the symptoms of the disease.

Key words: bronchial asthma, phenotypes of bronchial asthma, leukotriene receptor antagonists, montelukast

пульмонология