

Значение антагонистов антилейкотриеновых препаратов в лечении разных фенотипов бронхиальной астмы

Н.П.Княжеская[✉]

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Изучение цистеиновых лейкотриенов, продуктов липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты как медиаторов воспаления при бронхиальной астме (БА) позволило разработать и внедрить относительно новый класс препаратов – антагонистов лейкотриеновых 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 вариантах течения заболевания. Их использование в качестве базисной терапии воспаления дыхательных путей снижает частоту обострений БА. В настоящее время изучение фенотипов астмы позволило определить те из них, в которых именно лейкотриены играют ключевую роль. Поэтому применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов является важным аспектом противовоспалительной терапии БА.

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

[✉]kniajeskaia@mail.ru

Для цитирования: Княжеская Н.П. Значение антагонистов антилейкотриеновых препаратов в лечении разных фенотипов бронхиальной астмы. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания (Прил.).* 2015; с. 21–25.

Meaning of antileukotriene antagonist drugs in the treatment of different phenotypes of asthma

N.P.Kniazheskaia[✉]

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Study of cysteine leukotrienes, lipoxygenase products of arachidonic acid metabolism as the mediators of inflammation in bronchial asthma (BA) has allowed to develop and implement a relatively new class of drugs – leukotriene receptor antagonists. Their anti-inflammatory action allows to achieve a controlled flow of BA as monotherapy in mild asthma, or in combination with other anti-asthmatic drugs in the more severe cases of the disease. Their use as basic treatment of inflammation of the airways reduces the frequency of exacerbations of asthma. The current study phenotypes of asthma helped identify those in which it leukotrienes play a key role. Therefore, the use of leukotriene receptor antagonists is an important aspect of the anti-inflammatory treatment of asthma.

Key words: leukotrienes, antagonists leukotriene receptors, montelukast, asthma phenotype, generics.

[✉]kniajeskaia@mail.ru

For citation: Kniazheskaia N.P. Meaning of antileukotriene antagonist drugs in the treatment of different phenotypes of asthma. *Consilium Medicum. Respiratory organs diseases. (Suppl.).* 2015; p. 21–25.

Основной задачей лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение контроля над заболеванием, который предусматривает, что у пациентов отсутствуют симптомы болезни или они минимально выражены, нет ограничения в повседневной деятельности, отсутствует (или она минимальна) потребность в препаратах неотложной помощи и частота обострений крайне низка. То есть достижение контроля над БА означает устранение проявлений заболевания с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии. Важно отметить, согласно определению, БА – гетерогенное заболевание, поэтому важно учитывать, что разные пациенты имеют разные клинико-патогенетические 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]. Анализ важности этих факторов привел к выделению разных фенотипов БА. В настоящее время для определения клинических фенотипов стали применять молекулярные и статистические методы, ведется непрерывный научный поиск, позволяющий найти связи между фенотипом, генотипом, механизмом развития заболевания и ответом

на терапию, что позволит сделать правильный выбор лекарственных средств с учетом особенностей течения БА [1–3]. В реальной клинической практике у одного пациента могут быть и атопический, и лейкотриеновый варианты течения БА. Следует также отметить, что цистеиновые лейкотриены – продукты липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты – играют важную роль при всех фенотипах заболевания [4, 5].

Актуальность

В 1938 г. W.Felberg и C.Kellaway открыли в яде кобры медленно реагирующую субстанцию анафилаксии (МРС-А), при введении этой субстанции в легкие лабораторных животных наблюдался бронхоспазм, не связанный с действием гистамина, который возникал медленнее и продолжался более длительно [6]. С этого времени ученые продолжали изучение полученной субстанции, и V.Samuelsson и соавт. с помощью качественных аналитических методов расшифровали структуру МРС-А. Выяснилось, что на самом деле МРС-А является лейкотриенами, которые синтезируются из арахидоновой кислоты [6] (см. рисунок). Цистеиновые лейкотриены на сегодняшний день рассматриваются в качестве основных медиаторов воспаления при БА. Итак,



лейкотриены – очень сильные медиаторы, оказывающие действие уже в наномолярных концентрациях. Для воздействия на вызванное ими воспаление разработаны и внедрены в клиническую практику препараты, обладающие способностью ингибировать их действие. Эти препараты с разными механизмами действия приводят к предотвращению активности лейкотриенов. К ним относятся антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов, препятствующие взаимодействию лейкотриенов с их рецепторами (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст), а также селективный ингибитор 5-липоксигеназы (зилеутон). Цистеиновые лейкотриены, как продукт липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты, играют роль при всех клинко-патогенетических вариантах БА. Но есть особые варианты течения болезни, при которых резко возрастает уровень лейкотриенов, и именно они играют основную роль в формировании воспалительной реакции. К этим вариантам течения БА в первую очередь относят аспириновую БА, астму физического напряжения (постнагрузочной бронхоконстрикции), «холодовую» и аллергическую БА, особенно в сочетании с аллергическим ринитом – АР [7–10]. Лейкотриены также играют значительную роль в патогенезе самого АР (и круглогодичного, и сезонного). Было установлено, что у пациентов с тяжелыми персистирующими АР обнаруживают высокое содержание цистенил-лейкотриенов в назальном секрете [11]. Последние годы подчеркивается роль цистенил-лейкотриенов в патогенезе астмы у тучных, курильщиков, а также при поражении мелких дыхательных путей и у пациентов с нейтрофильным воспалением [12–15]. Таким образом, можно сказать, что интерес к этой группе препаратов не только не ослабевает, но и возрастает от года к году.

Некоторые варианты течения бронхиальной астмы

Аспириновая БА. В 1905 г. практически сразу после внедрения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в клиническую практику, Barnett описал и опубликовал два случая затрудненного дыхания на фоне ее приема. В 1919 г. Francis выявил зависимость между полипозным ринитом и гиперчувствительностью к АСК. В 1922 г. Widal впервые установил зависимость между непереносимостью АСК, полипозным ринитом и БА. В 1968 г. Samter и Veers снова описали этот симптомокомплекс, который назвали «аспириновой триадой» [6]. Для аспириновой БА характерна триада симптомов: полипозный риносинусит, приступы затрудненного дыхания и непереносимость нестероидных противовоспалитель-

ных препаратов (НПВП). Непереносимость проявляется приступами удушья, кашля, покраснением лица, развитием ринита и конъюнктивита, уртикарными высыпаниями, отеком Квинке, подъемом температуры, диареей, болью в животе, сопровождающейся тошнотой и рвотой, а в тяжелых случаях потерей сознания и/или развитием астматического статуса. Наиболее тяжелыми проявлениями реакции на АСК являются астматический статус, остановка дыхания и шок [16–18].

Патогенез аспириновой БА в настоящее время связывают с блокированием НПВП синтеза простагландинов по циклооксигеназному пути. Это приводит к повышенному образованию цистеиновых лейкотриенов, которые являются потенциальными медиаторами бронхоспазма. Подчеркивая роль цистенил-лейкотриенов в патогенезе аспириновой БА, следует отметить значительное повышение в бронхиальном лаваже содержания лейкотриенов C_4 и D_4 (приблизительно в 3–6 раз) в моче лейкотриена E_4 , а также лейкотриена C_4 в назальном секрете в сравнении с другими вариантами БА. Провокация лизин-аспирином резко повышает количество лейкотриенов E_4 и C_4 и D_4 в моче, назальном секрете и бронхиальном лаваже [6].

Доказана клиническая эффективность антагонистов лейкотриенов (монтелукаст и зафирлукаст) в терапии больных БА. В проведенных исследованиях добавление антагонистов лейкотриенов 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. 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 этих пациентов содержатся высокие уровни эозинофильного катионного протеина, высвобождаемого активированными эозинофилами. Итак, в эозинофильное воспаление вовлекается не только слизистая оболочка бронхиального дерева, но и верхних дыхательных путей [11, 12]. Следует отметить, что неконтролируемый синусит осложняет течение БА, и, напротив, при адекватном лечении риносинусита улучшается контроль БА. Применение антагонистов лейкотриенов также улучшает течение риносинусита [21].

БА физического напряжения (exercise-induced asthma) – это не изолированная форма БА. Она часто встречается в детском возрасте, но этот фенотип характерен и для взрослых. Наряду с термином «БА физического напряжения» для обозначения состояния, которое возникает у больных астмой в ответ на физическую нагрузку, используют термин «бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой» (exercise induced bronchoconstriction – EIB). Дано следующее определение EIB: это «острое преходящее сужение просвета дыхательных путей, возникающее во время или чаще после физической нагрузки» [22]. Чаще всего фенотип БА физического напряжения наблюдается у пациентов с фенотипом аллергической, иммуноглобулин Е-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 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 [23]. Установлено, что БА физического напряжения актуальна для высококлассных спортсменов с БА, зани-

мающихся разными видами спорта (бег, плавание, лыжные гонки и т.д.). Распространенность астмы среди спортсменов, занимающихся летними, и особенно зимними видами спорта, выше, чем в общей популяции. У спортсменов зимних видов спорта это состояние наблюдается чаще. Даже при тренировках в помещении эти приступы учащаются именно зимой после интенсивной нагрузки [10, 11, 23]. В то же время правильное лечение заболевания и профилактика бронхоконстрикции позволяют пациентам с астмой не только хорошо переносить физические нагрузки, но и добиваться высоких спортивных достижений. Ярким доказательством того, что при хорошо контролируемой астме можно достичь высоких результатов, являются многие спортсмены, в том числе олимпийские чемпионы, которые имеют диагноз БА [24]. Рекомендации по ведению пациентов с астмой физического напряжения предусматривают общие мероприятия, которые обеспечивают рациональный режим физической активности, вдыхание теплого воздуха после завершения физической нагрузки. При холодной погоде пациентам рекомендуется дышать через прикрытые шарфом рот и нос, занятия физкультурой и спортом следует проводить в теплом помещении с достаточной влажностью. Но самым главным условием лечения является назначение адекватной фармакотерапии для оптимального контроля БА, включающей в том числе и назначение антагонистов лейкотриенов, влияющих на механизмы развития постнагрузочного бронхоспазма [25].

Бронхиальная астма и аллергический ринит

По имеющимся данным, 85–95% пациентов с БА страдают сопутствующим АР, а у 20–50% больных АР диагностируют БА. Многочисленные исследования также подтверждают наличие прямой связи между АР и БА. Основную роль в их патогенезе играет аллергическое воспаление, распространяющееся на слизистую оболочку как полости носа, так и бронхиального дерева. Причем при обоих заболеваниях воспалительную реакцию вызывают и поддерживают одни и те же клетки и медиаторы [26, 27]. Лейкотриены играют значительную роль в патогенезе не только аллергической БА, но и АР. У пациентов с тяжелыми персистирующими и сезонными АР обнаруживают высокое содержание цистеинил-лейкотриенов в назальном секрете [10, 28]. В рандомизированном клиническом исследовании СОМРАСТ проводилось сравнение эффективности добавления препарата монтелукаста 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 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 ($p < 0,001$). После завершения 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 улучшить функцию легких по сравнению с удвоенной дозой будесонида ($p < 0,05$) [29]. Следует особо подчеркнуть, что монтелукаст хо-

рошо сочетается с другими препаратами, применяемыми для лечения АР (с антигистаминными и топическими стероидами) [29, 31].

БА у людей с избыточной массой тела

При висцеральном ожирении у пациентов с БА сама жировая ткань является источником формирования факторов воспаления, в том числе и лейкотриенов. Причем в проводимых исследованиях было показано, что именно лейкотриены являются важнейшими медиаторами воспаления при БА у тучных людей, что определяет назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов у данной категории пациентов [32].

Астма у курящих пациентов

Альвеолярные макрофаги курящих пациентов с БА выделяют значительно больше лейкотриенов, чем у некурящих. Кроме того, следует помнить и знать, что курение значительно снижает активность ингаляционных кортикостероидов (ИГКС), основных противовоспалительных противоастматических препаратов [22–25]. У курящих пациентов с легкой астмой антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут оказывать положительный эффект в качестве монотерапии [33]. По данным исследования, сравнившего эффективность флутиказона 500 мкг/сут, монтелукаста 10 мг/сут и плацебо у активных курильщиков с БА, флутиказон более эффективно, чем монтелукаст, контролировал течение заболевания при анамнезе курения 11 пачко-лет и менее, и, наоборот, монтелукаст был эффективнее флутиказона при анамнезе курения более 11 пачко-лет [13].

Лейкотриены и воспаление мелких дыхательных путей при БА

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 напряжения, ночная астма, трудно контролируемая БА, тяжелая астма с высоким риском повторных обострений. Поэтому воздействие на периферическое воспаление необходимо для достижения оптимального контроля БА. Установлено, что лейкотриеновые рецепторы обнаружены как в проксимальных, так и в дистальных дыхательных путях. Поэтому применение антилейкотриеновых препаратов оправдано и при данном фенотипе БА [34]. Безусловно, этот вопрос будет изучаться еще более прицельно и глубоко.

Особенности препарата монтелукаст

Монтелукаст – антагонист лейкотриеновых рецепторов – является эффективным противовоспалительным препаратом, позволяющим достичь контролируемого течения болезни при БА легкого персистирующего течения в виде монотерапии, а в сочетании с ИГКС и при комбинированной терапии ингаляционными стероидами и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) – при более тяжелых формах БА. Особую эффективность препарат демонстрирует при аспириновой, «холодовой», аллергической и астме физического напряжения, а также при сочетании БА и АР. Все это позволило расширить показания к применению данной группы препаратов, что нашло свое отражение в рекомендациях новой версии GINA. Их применение позволяет достичь контроля в виде монотерапии при легкой персистирующей БА. В настоящее время опубликованы данные популяционных и когортных исследований, в которых показана эффективность монтелукаста в комбинации с ИГКС и ИГКС + ДДБА при более тяжелых формах заболевания, а также при сочетании БА и АР [35–38].

Особенностью препарата монтелукаст является не только высокая эффективность, но и уникальный профиль безопасности. Было установлено, что эффективная доза препарата монтелукаст – 4 мг у детей от 2 до 4 лет, 5 мг – у детей до 14 лет и 10 мг – у детей старше 14 лет и взрослых. При этом следует особо подчеркнуть, что безопасность дозировки оставалась одинаковой во всем исследуемом диапазоне доз. В рамках проведенных клинических исследований и в реальной клинической практике количество побочных эффектов на приеме монтелукаста минимально и сопоставимо с плацебо. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о высоком профиле безопасности монтелукаста как у взрослых и у детей, а также и пожилых пациентов [39, 40].

Сразу после внедрения антагонистов лейкотриенов в реальную клиническую практику были описаны случаи синдрома Churg-Strauss 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. Как полагают, имеющийся васкулит маскировался приемом преднизолона и был установлен в результате снижения дозы преднизолона или его полной отмены после начала терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов [42].

Оригинальные препараты и генерики

Оригинальный препарат монтелукаст применяется для лечения БА. Применение оригинальных препаратов возможно только при получении достоверно доказанных результатов в лечении, отработанных в клинических исследованиях по изучению безопасности и эффективности. Так, на всех стадиях клинических исследований фиксируются все до одной неблагоприятные реакции. Это происходит и в течение ряда лет после вывода препарата на рынок, и эти условия определяют цену оригинальных препаратов. Когда истекает срок действия патента оригинальных препаратов, наиболее успешные из них начинают выпускаться в виде генериков, препаратов – копий оригинального лекарства. Причем копия должна быть полной, так как на нее автоматически ретранслируются результаты клинических исследований оригинального препарата. Генерики всегда дешевле оригинальных препаратов, что расширяет возможности терапии. Требования Всемирной организации здравоохранения к генерикам довольно жесткие, а именно: фармацевтическая и терапевтическая эквивалентность (т.е. препарат должен действовать точно так же, как оригинальный). Основное требование к генерикам – сопоставимость безопасности и эффективности в сравнении с оригинальным препаратом [43]. В настоящее время появилось несколько генериков монтелукаста. Один из них – препарат компании «Сандоз» под торговым наименованием Монтелар®, который соответствует по дозировке и спектру применения оригинальному препарату и обладает удобной схемой приема – 1 раз в сутки, что повышает приверженность пациентов. Препарат имеет высокий профиль эффективности и безопасности и обладает доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату. Появление Монтелара существенно расширило возможности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в клинической практике педиатров, аллергологов, пульмонологов и оториноларингологов.

Литература/References

- Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2014. <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>
- Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006. <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>
- Gronke L, Kamnitsis F, Holz O et al. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 57–63.
- O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest* 1997; 111: 27S–34S
- Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *J Physiol* 1938; 94 (2): 187–226.
- Holgate S, Dahlen S-E. SRS-A to Leukotrienes, 1997
- Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588–93.
- Астафьева Н.Г. Астма и спорт. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (1). / Astafeva N.G. Astma i sport. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (1). [in Russian]
- Чучалин А.Г. Спорт и бронхиальная астма. Пульмонология и аллергология. 2005; 2: 3–5. / Chuchalin A.G. Sport i bronkhial'naiia astma. *Pul'monol. i allergol.* 2005; 2: 3–5. [in Russian]
- Вылегжанина Т.Г. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (12): 579–81. / Vylegzhanina T.G. Vza- imosviaz' allergicheskogo rinita i bronkhial'noi astmy. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (12): 579–81. [in Russian]
- Philip G, Nayak AS, Berger WE et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1549–58.
- Shore S. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol* 2007; 102: 516–28.
- Price D, Popov TA, Bjerner L et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (3): 763–71.
- Chen X, Wang K, Jiang M, Nong GM. Leukotriene receptor antagonists for small-airway abnormalities in asthmatics: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2013; 50 (7): 695–704.
- Gravett CM, Theron AJ, Steel HC et al. Interactive inhibitory effects of formoterol and montelukast on activated human neutrophils. *Eur Respir J* 2010; 36 (6): 1417–24.
- 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: 717–22.
- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Clin Immunol* 1999; 104: 5–13.
- McMains KC, Kountakis, Stilianos E. Medical and surgical considerations in patients with Samter's triad. *Am J Rhinol* 2006; 20 (6): 573–6.
- Dahlen SE, 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.
- Park JS, Jang AS, Park SW et al. Protection of leukotriene receptor antagonist against aspirin-induced bronchospasm in asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2 (1): 48–54.
- 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 Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21 (1): 51–8.
- Bjerner L, Anderson SD. Bronchial hyperresponsiveness in athletes: mechanisms for development. *Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise-Related Asthma, ic- spitaioli and Allergic Disorders in Sports*. Ed. KH.Carlsen, L.Delgado, S.Del Giacco. *Eur Resp Monograph* 2005; 33: 19–34.
- 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.
- Hallstrand TS. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. *J Pediatr* 2002; 141: 343–9.
- Weiler JM, 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.
- Demoly P, Bousquet J. The relation between asthma and allergic rhinitis. *Lancet* 2006; 368: 711–13.
- Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med* 2006; 6 (1): 1–7.
- Paiange R, Brusasco V, Delgado L, Del Giacco S. Exercise and airway pathology: interactions with immune and allergic responses. In: *Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise-Related Asthma, respiratory and Allergic Disorders in Sports*. Eds. KH.Carlsen, L.Delgado, S.Del Giacco. *Eur Resp Monograph* 2005; 33: 10–8. 17
- Лопатин А.С., Гуцин И.С., Емельянов А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (9): 33–44. / Lopatin AS, Gushchin IS, Emelianov AV. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu allergicheskogo rinita. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (9): 33–44. [in Russian]
- Price DB, Swern A, Tozzi CA et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006; 61: 737–42.
- Keith PK, 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.
- Beutner DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661–6.
- Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57 (3): 226–30.
- Bjerner L. The role of small airway disease in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20 (1): 23–30.
- Price DB, Swern A, Tozzi CA et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006; 61: 737–42.
- Keith PK, 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.
- Vaquero MJ, Casan P, Castillo J et al., for the CASIOPEA Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 211–16.
- Virchow JC, 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): 644–51.
- Bisgaard H, Skoner D, Boza ML et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44 (6): 568–79.
- Knorr B, Nguyen HH, Kearns GL. Montelukast dose selection in children ages 2 to 5 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *J Clin Pharmacol* 2001; 41 (6): 612–9.
- Hernandez-Alvarez E, Alba-Reyes G, Munoz-Cedillo BC et al. Passive smoking induces leukotriene production in children: influence of asthma. *J Asthma*. Epub ahead of print, February 12, 2013.
- Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome. Adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Safety* 1999; 21: 241–51.
- Бондарева И.Б. и др. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. *Клиническая фармакокинетика*. 2005; 1 (2). / Bondareva IB. i dr. Provedenie kachestvennykh issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv. *Klin. farmakokinetika*. 2005; 1 (2). [in Russian]

Сведения об авторе

Княжеская Надежда Павловна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: kniajeskaia@mail.ru