

Роль антилейкотриеновых препаратов в лечении бронхиальной астмы

Цистеиновые лейкотриены — мощные провоспалительные медиаторы, которые играют центральную роль в патофизиологии астмы. Антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст обеспечивает безопасную и эффективную дополнительную возможность противовоспалительного лечения.

В статье представлены особенности применения препарата в лечении бронхиальной астмы. Монтелукаст может использоваться в качестве монотерапии как альтернатива низкой дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (особенно в стратегии снижения дозы) или как дополнение к ингаляционным глюкокортикостероидам для улучшения клинических проявлений путем повышения противовоспалительных эффектов.

Коморбидные состояния ухудшают течение бронхиальной астмы через усиление лейкотриенового механизма воспаления. Монтелукаст оказался особенно эффективным при астме, ассоциированной с аллергическим ринитом, физической нагрузкой, у пациентов с ожирением, курильщиков, при аспириновой и вирусиндуцированной астме. Препарат имеет очень хороший профиль безопасности.

Ключевые слова:

бронхиальная астма, лейкотриены, монтелукаст.

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время является распространенным заболеванием. По данным эпидемиологических исследований, в мире около 300 млн человек болеют БА. Однако истинная ее распространенность существенно превышает эту цифру, так как большинство оценок базируются на анализе обращаемости населения за медицинской помощью и зачастую нетяжелые клинические формы заболевания просто не регистрируются [3, 13].

Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация, тяжелое неконтролируемое течение БА связаны с влиянием таких негативных факторов, как множество аллергенов, профессиональные вредности, ксенобиотики, нерациональное питание, частое использование в быту химических средств, бессистемное употребление большого количества лекарственных препаратов, сопутствующая патология, активное и пассивное курение, ускоренный темп жизни и стрессы [3].

В 2015 г. была опубликована новая редакция рекомендаций Всемирной инициативы по борьбе с БА (Global Initiative for Asthma — GINA; <http://www.ginasthma.org>), в которой учтены последние сведения о диагностике и лечении этого заболевания.

Согласно пересмотру рекомендаций GINA 2015, БА — гетерогенное заболевание, преимущественно связанное с хроническим воспалением в дыхательных путях, сопровождающееся респираторными симптомами, такими как свистящее дыхание (хрипы), одышка, ощущение сдавленности в грудной клетке и кашель. Данные симптомы меняются по интенсивности и времени и сопровождаются переменными нарушениями бронхиальной проходимости. Под гетерогенностью астмы



Т.М. Бенца

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Бенца Тетяна Михайлівна
д. мед. н., проф. кафедри терапії

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
Тел. (044) 272-28-75
E-mail: bentsa_t@i.ua

Стаття надійшла до редакції
28 квітня 2016 р.

подразумеваются значительные отличия в патофизиологии, демографических и клинических характеристиках у разных больных.

Бронхиальная гиперреактивность — обязательный признак БА, тесно связанный с тяжестью заболевания и частотой возникновения симптомов. Существует также связь между бронхиальной гиперреактивностью и воспалением слизистой оболочки дыхательных путей с инфильтрацией их стенок эфферентными клетками воспаления, среди которых преобладают тучные клетки, эозинофилы и активированные лимфоциты. Клетки высвобождают различные медиаторы воспаления. Такие медиаторы, как гистамин, простагландины и лейкотриены (ЛТ), непосредственно приводят к сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, повышению проницаемости сосудов, увеличению секреции слизи в просвет дыхательных путей, активируют другие воспалительные клетки, высвобождающие вторичные медиаторы воспаления.

ЛТ образуются в результате метаболизма арахидоновой кислоты при участии фермента 5-липооксигеназы. Липооксигеназная ферментная система обнаружена в цитоплазме альвеолярных макрофагов, тромбоцитах, тучных клетках и лейкоцитах.

В настоящее время выделяют 6 типов ЛТ: А, В, С, D, Е и F, в химической формуле которых есть карбоксильная группа. Однако ЛТ С, D, Е и F содержат в своей структуре также пептидные (цистеиновые) группы, в отличие от ЛТ А и В. Цистеиновые ЛТ играют важную роль в патогенезе БА. Основные их эффекты: ЛТВ₄ — опосредует хемотаксис, экссудацию плазмы, участие в иммунных ответах; ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄ — относятся к мощным бронхоконстрикторам, повышают тонус гладких мышц желудочно-кишечного тракта, экссудацию плазмы [27].

Точка приложения ЛТ — рецепторы трех основных типов, локализованные на плазматических мембранах клеток. Среди них — два типа рецепторов CysLT-R (они сопряжены с G-белком и их модулируют цистеиновые ЛТ). Бронхоспазм обусловлен взаимодействием ЛТ с CysLT-R-рецепторами первого типа. Связывание ЛТ с рецепторами второго типа вызывает увеличение секреции слизи, повышение сосудистой проницаемости, отек.

Предупредить развитие воспалительной реакции, опосредованной ЛТ, можно такими путями:

- ингибировать 5-липооксигеназу (изначально предотвратить выработку ЛТ);
- заблокировать CysLT-R-рецепторы (убрать точку приложения действия ЛТ).

Представления о ЛТ, как о медиаторах воспаления, позволили разработать новый класс лекарственных препаратов. Созданные модификаторы ЛТ действуют в следующих направлениях. Прямой ингибитор 5-липооксигеназы (зилеутон) блокирует биосинтез ЛТ на начальных этапах; антагонисты CysLT-R1-рецепторов (монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст) взаимодействуют со специфическими рецепторами на эффекторных клетках и таким образом препятствуют связыванию ЛТ с их рецепторами, блокируют их эффекты (развитие воспаления, бронхоспазма, гиперреактивности бронхов) [4].

В ступенчатой схеме лечения БА (приказ МЗ Украины № 868 от 08.10.2013) модификаторы ЛТ применяются, начиная со ступени 2. Они назначаются как альтернативные препараты при легкой персистирующей БА. При тяжелом течении заболевания дополнительное назначение модификаторов ЛТ к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) либо к комбинации ИГКС/длительно действующие β-агонисты (ДДБА) может помочь в достижении контроля БА.

В Украине разрешен к использованию единственный препарат из группы модификаторов ЛТ — антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст.

Существует большая доказательная база клинических исследований, демонстрирующих эффективность монтелукаста в улучшении симптомов и легочной функции при БА, уменьшении частоты обострений БА и потребности в короткодействующих β-агонистах (КДБА) [7, 15, 22, 26, 32]. В частности, в результате 12-недельной монотерапии монтелукастом у 25 больных с легкой персистирующей БА была отмечена достоверная положительная динамика дневных симптомов астмы и потребности в бронхолитических препаратах. Уровень контроля БА (по результатам теста по контролю над БА — АСТ-теста) также статистически значимо увеличился (до лечения — 19 баллов, после — 23,5 балла). Значимо ($p < 0,05$) увеличились утренняя пиковая объемная скорость выдоха (ПОС_{выд}) и объем форсированного выдоха за 1 с (ОФV₁) [2]. Учитывая клинико-функциональную эффективность, монотерапия антагонистом лейкотриеновых рецепторов монтелукастом может быть альтернативой применения ИГКС у пациентов с легкой персистирующей БА, которые не желают или по каким-либо причинам не могут принимать ИГКС.

В 2012 г. опубликованы данные метаанализа, в который вошли исследования, проведенные до августа 2011 г. Проанализированы результаты обследования и лечения 1217 пациентов с БА, и сделан вывод, что низкая доза ИГКС в сочетании

с монтелукастом так же ефективно улучшает ОФВ₁ и уменьшает выраженность эозинофильного воспаления, как высокая доза ИГКС [12].

Существенное влияние на течение БА и ответ на фармакотерапию оказывают коморбидные заболевания и состояния.

БА и аллергический ринит

БА у 80 % пациентов сочетается с аллергическим ринитом (АР), который известен как независимый фактор риска развития астмы и ассоциируется с более тяжелым течением. Нарушение дыхательной и защитной функций верхних дыхательных путей при АР неизбежно приводит к нарушению функций нижних дыхательных путей, а блокада носового дыхания способствует увеличению контакта нижних дыхательных путей с сухим холодным воздухом и аллергенами. Поэтому при наличии АР у пациентов, страдающих БА, увеличивается частота приступов и повышается потребность в ИГКС. При сочетании БА с АР неконтролируемое течение наблюдается в 4–5 раз чаще, чем при изолированной БА. У этих пациентов эозинофильное воспаление более выражено.

Эозинофилы и ЛТ играют важную роль в патогенезе как БА, так и АР, поэтому патогенетически обосновано лечение, направленное на воспалительный процесс как в нижних, так и верхних дыхательных путях. Таким критериям соответствует монтелукаст, который предупреждает лейкотриеновые эффекты. Кроме того, препарат известен антиэозинофильными свойствами. Монтелукаст вызывает достоверное снижение количества эозинофилов в периферической крови и индуцированной мокроте, а также ингибирует созревание эозинофилов в костном мозге. Препарат принимают внутрь, и таким образом обеспечивается системное воздействие на аллергическое воспаление. Эффективность монтелукаста как важного компонента базисного лечения БА и АР доказана как в рандомизированных исследованиях, так и в реальной клинической практике [1, 21]. В международных рекомендациях ARIA 2010 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), составленных европейскими экспертами с позиции качества доказательств и силы рекомендаций GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation system, www.gradeworkinggroup.org) и построенных в форме вопроса и ответа экспертов, в пункте 45 — должны ли антагонисты лейкотриеновых рецепторов применяться для лечения астмы у больных с АР и БА, эксперты отвечают, что у тех больных, которые предпочитают не применять или не могут применять ИГКС, предлагается использовать пероральные антагонисты

лейкотриеновых рецепторов. Однако здесь следует заметить, что эти препараты по своей противоастматической активности, безусловно, уступают ИГКС. Поэтому монотерапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов может быть рассмотрена только при легких проявлениях персистирующей БА. В случаях среднетяжелой и тяжелой БА с сопутствующим АР антагонисты лейкотриеновых рецепторов применяются в комбинации с ИГКС [21, 23]. Комбинация монтелукаста с ИГКС позволяет снижать дозу стероидов и контролировать течение болезни. Результаты рандомизированного 12-недельного исследования с участием 410 больных, страдающих БА и АР, у которых астма полностью не контролировалась стероидами, свидетельствуют о том, что комбинация монтелукаста (10 мг) и будесонида (800 мг/сут) более эффективно улучшает функцию легких, чем двойная доза ингаляционного стероида (1600 мг/сут) [25].

БА и ожирение

Избыточный вес и ожирение в настоящее время имеют те же тенденции эпидемического распространения, что и БА, в связи с чем они часто присутствуют у одного и того же пациента, формируя особый фенотип БА [28, 29]. Установлено, что среди больных астмой 22–44 % имеют ожирение различной степени [31]. В GINA 2013 г. ожирение, наряду с генетическими факторами и полом пациента, обозначено как один из главных факторов риска развития БА и ухудшения контроля заболевания.

С одной стороны, ожирение даже у здоровых людей приводит к изменениям легочной функции. Избыточное отложение жира на диафрагме, внутренней поверхности грудной клетки и вокруг ребер, а также снижение растяжимости стенок грудной клетки приводят к затруднению увеличения объема грудной клетки на вдохе. Избыток жировой ткани ограничивает подвижность легких и экскурсию диафрагмы. В результате нарушается функция внешнего дыхания (ФВД). По данным спирометрии, при высоком индексе массы тела отмечено уменьшение ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Одновременно формируется снижение эластичности легочной ткани и повышение сопротивления дыхательных путей, что проявляется в нарушении ФВД по смешанному типу [29]. Вследствие уменьшения легочных объемов формируется рестриктивный компонент нарушения ФВД, а за счет сужения дистальных отделов бронхиального дерева — обструктивный. У больных с БА и ожирением отмечено более значимое

уменьшение ОФВ₁ и других дыхательных объемов [16]. Снижение массы тела у этих пациентов приводит к улучшению показателей ФВД и уменьшению тяжести симптомов астмы [28].

С другой стороны, лица с ожирением меньше двигаются, больше времени проводят в пределах помещения, тем самым увеличивая шансы развития БА за счет повышенного содержания комнатных аллергенов. Наличие БА еще больше снижает физическую активность больного, что при повышенном аппетите на фоне приема ИГКС приводит к увеличению массы тела пациента, т.е. формируется «порочный круг» [6].

Существенная особенность течения БА на фоне ожирения — менее выраженная эффективность проводимой базисной терапии с использованием ИГКС, что часто сопровождается повышением суточной дозы данных препаратов и снижает качество контроля заболевания. Связано это с тем, что наличие висцерального ожирения усиливает иммунные нарушения у пациентов, в частности усиливаются реакции, опосредованные Th2 под воздействием постоянного избыточного синтеза IL-6 [5, 14, 17].

Клинический и биологический ответ на терапию ИГКС изменяется также вследствие системного воспаления, поддерживаемого биологически активными веществами, которые продуцирует жировая ткань. Это провоспалительные медиаторы — адипокины, цитокины (TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13). В то же время при ожирении угнетается синтез противовоспалительных цитокинов — адипонектина и IL-10 [5].

Важное значение в патогенезе ожирения имеет нарушение обмена лептина — одного из гормонов, секретируемых жировой тканью. Уровень лептина в крови прямо пропорционален количеству жира в организме. Одним из эффектов лептина является влияние на воспаление через усиление синтеза и высвобождения ЛТ альвеолярными макрофагами и лимфоцитами [20].

Таким образом, как показывают результаты исследований, и БА, и ожирение представляют собой заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. Патогенетически обоснована необходимость усиления противовоспалительной терапии путем добавления монтелукаста с целью улучшения контроля БА у больных с ожирением, что объясняется способностью препарата контролировать лейкотриеновый механизм развития воспаления, который не могут полностью устранить ИГКС [11, 16].

Аспириновая БА

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

являются ингибиторами циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) — фермента, который наряду с 5-липоксигеназой участвует в обмене арахидоновой кислоты и контролирует образование простагландинов и тромбоксанов. Поэтому при аспириновой БА, сопровождающейся непереносимостью АСК и НПВП и полипозным риносинуситом, синтез простагландинов резко уменьшается, и особенно значимо повышается уровень цистеиновых ЛТ. Более того, при спонтанном приеме АСК (либо провокационном аспириновом тесте) или других НПВП у пациентов с таким вариантом БА отмечается увеличение системной выработки цистеиновых ЛТ. Принцип фармакотерапии при аспириновой БА основывается на применении глюкокортикостероидов, однако антагонисты лейкотриеновых рецепторов считаются ценным дополнением к лечению. Установлено, что при определенном генотипе с наличием полиморфизма на участке, который промоутирует синтазу ЛТС₄ (характеризуется «мутированным» аллелем С синтазы ЛТС₄), пациент предрасположен к более высокому ответу на прием монтелукаста [18, 30].

БА и курение

Курящие больные составляют значительную часть популяции пациентов с астмой. Распространенность курения среди пациентов с БА — от 30 до 50 %, по данным различных авторов. У этих больных значительно увеличивается количество ночных пробуждений, дневных симптомов, использование КДБА. У курящих пациентов наблюдается более выраженное ограничение физической активности, выше частота обострений, возрастает бронхиальная гиперреактивность, уменьшается ОФВ₁ и прогрессивно меняется функция легких [24].

Известно, что длительный анамнез курения приводит к преимущественно нейтрофильному воспалению в слизистой оболочке бронхов и снижению ответа на ИГКС. Предположительно это связано с усиленным выведением ИГКС из-за повышенной продукции мокроты у пациентов-курильщиков, снижением активности гистондиацетилазы, ухудшением проникновения ингаляционных препаратов через воспаленные ткани. Результаты исследований подтверждают тот факт, что у курильщиков повышается продукция цистеиновых ЛТ, из-за чего также утяжеляется проявление симптомов БА [2].

Поэтому применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов может иметь определенные преимущества у этой группы больных при использовании как в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА, так и в качестве

аддитивной терапии, усиливающей влияние ИГКС у курящих пациентов со среднетяжелой персистирующей БА [2, 24].

БА с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой

Клинические наблюдения по изучению эффективности монтелукаста показали его способность уменьшать тяжесть бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, а также действием холодного воздуха, в патогенезе которых доказано особое значение ЛТ. Возможен профилактический прием препарата перед предполагаемым контактом с провоцирующим фактором. Защита в отношении бронхоспазма обеспечивается в течение нескольких часов после приема монтелукаста. При этом в процессе постоянного и длительного приема препарата его защитный эффект в отношении физической нагрузки не снижается.

Вирусиндуцированная БА

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются одним из основных факторов, способных вызывать обструкцию дыхательных путей, и могут быть как триггером обострения БА, так и этиологическим фактором, формирующим БА у предрасположенных к ней людей. Как правило, причиной бронхиальной обструкции становятся риновирусы — вирусы семейства *Picornaviridae* [19]. Активация эозинофилов вирусом приводит к значительному выбросу медиаторов, в том числе липооксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты — ЛТ. В то же время ОРВИ способствует большему притоку в дыхательные пути нейтрофилов и характеризуется нейтрофильной инфильтрацией в сочетании с дегрануляцией эозинофилов, то есть приводит к смешанному, эозинофильно-нейтрофильному воспалению [23].

Лечение вирусиндуцированной БА в большинстве случаев предусматривает увеличение дозы базисного препарата (если базисная терапия проводилась до ОРВИ) либо использование более эффективного средства базисной терапии.

В настоящее время самым эффективным средством базисной противовоспалительной терапии, входящим в стандарты лечения БА, признаны ИГКС. Вместе с тем, у некоторых пациентов антилейкотриеновые препараты более эффективны (в отношении улучшения спирометрических показателей и контроля БА), чем ИГКС.

Кроме того, эксперты GINA, анализируя недостаточную эффективность ступенчатого подхода к терапии у ряда больных, выделили два основных фенотипа БА — с эозинофильным (ИГКС эффективны) и нейтрофильным (ИГКС менее

эффективны) механизмами воспаления. По данным исследования *in vitro*, антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст может влиять на нейтрофильное воспаление по механизму, не связанному с блокадой CysLT-R-рецепторов, а путем неспецифического ингибирования циклических нуклеотидных фосфодиэстераз, результатом которого является цАМФ-зависимое подавление провоспалительной активности нейтрофилов [8]. Все это говорит о том, что в лечении вирусиндуцированной БА антилейкотриеновые препараты играют существенную роль.

Таким образом, в настоящее время антагонисты лейкотриеновых рецепторов доказали свою эффективность при следующих состояниях:

- легкая персистирующая БА в качестве альтернативы ИГКС;
- БА средней тяжести или тяжелая, не контролируемая монотерапией ИГКС или комбинацией ИГКС+ДДБА, в качестве дополнительной терапии;
- сочетание БА и АР;
- БА у пациентов с ожирением;
- аспириновая БА;
- БА у курильщиков;
- БА с доминирующим бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой (профилактический прием перед физическими нагрузками для предотвращения приступа астмы);
- вирусиндуцированная БА.

Обычно монтелукаст хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты (головная боль, головокружение, тошнота, боль в эпигастральной области) чаще всего бывают легкими, как правило, не требуют отмены препарата. Общая частота побочных эффектов не отличается от таковой при применении плацебо [7, 10, 22, 26].

Учитывая отличную переносимость, простой режим приема (1 таблетка в сутки) и существующие данные доказательной медицины, антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст является необходимым и оправданным компонентом базисной терапии БА.

На украинском фармацевтическом рынке представлен препарат «Монтел» (ПАТ НВЦ «Борщоговский ХФЗ»), в 1 таблетке которого содержится монтелукаста 10 мг. Опыт применения «Монтела» показал, что на фоне его приема отмечалось уменьшение частоты обострений астмы, увеличение продолжительности межприступного периода, а также снижение суточных колебаний пиковой скорости воздушного потока. Отмечалась хорошая переносимость и безопасность препарата. Таким образом, «Монтел» может быть рекомендован в клинической практике терапевта и семейного врача для эффективного лечения больных БА.

Список літератури

1. Ненашева Н.М. Бронхіальна астма і супутні захворювання: в фокусі алергічний риніт // *Лечебное дело.*— 2014.— № 1.— С. 18—26.
2. Ненашева Н.М. Настоящее и будущее антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы и аллергических заболеваний // *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология.*— 2012.— № 4.— С. 10—17.
3. Пульмонология. Национальное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.— 800 с.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: рук-во для практикующих врачей / Под общ. ред. А.Г. Чучалина.— 2-е изд.— М.: Литерра, 2013.— 872 с.
5. Фадеева Г.А., Приступа Л.Н. Гіперлептінемія як посередник між ожирінням і бронхіальною астмою // *Астма и аллергия.*— 2008.— № 1—2.— С. 5—10.
6. Яшина Л.А. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога // *Здоров'я України.*— 2011.— № 4.— С. 14—15.
7. Amlani S., Nadarajah T., McIvor R.A. Montelukast for the treatment of asthma in the adult population // *Expert Opin. Pharmacother.*— 2011.— N 9.— Vol. 12 (13).— P. 2119—2128.
8. 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.— N 1.— Vol. 156.— P. 105—115.
9. Braido F., Riccio A.M., Rogkakou A. et al. Montelukast effects on inflammation in allergic rhinitis: a double blind placebo controlled pilot study // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*— 2012.— N 4.— Vol. 44 (2).— P. 48—53.
10. Calapai G., Casciaro M., Miroddi M. et al. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature // *Pharmacology.*— 2014.— Vol. 94 (1—2).— P. 60—70.
11. Camargo C.A.Jr., Boulet L.P., Sutherland E.R. et al. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast // *J. Asthma.*— 2010.— N 2.— Vol. 47 (1).— P. 76—82.
12. Cao Y., Wang J. et al. Comparison of leukotriene receptor antagonist in addition to inhaled corticosteroid and inhaled corticosteroid alone in the treatment of adolescents and adults with bronchial asthma: a meta-analysis // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*— 2012.— Vol. 30.— P. 130—138.
13. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease // *Advances in experimental medicine and biology.*— 2014.— Vol. 795.— P. 17—29.
14. Dixon A.E., Johnson S.E., Griffes L.V. et al. Relationship of adipokines with immune response and lung function in obese asthmatic and non-asthmatic women // *J. Asthma.*— 2011.— N 10.— Vol. 48 (8).— P. 811—817.
15. Ekaladze E., Pkhakadze I., Alavidze N. et al. Role of Montelukast in treatment of mild and severe forms of asthma // *Georgian Med. News.*— 2014.— N 7—8.— Vol. 232—233.— P. 56—60.
16. Juel C.T., Ulrik C.S. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy // *Respir. Care.*— 2013.— N 1.— Vol. 58 (5).— P. 867—873.
17. Leiria L.O., Martins M.A., Saad M.J. Obesity and asthma: beyond T(H)2 inflammation // *Metabolism.*— 2015.— N 2.— Vol. 64 (2).— P. 172—181.
18. Mastalerz L., Kumik J. Antileukotriene drugs in the treatment of asthma // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.*— 2010.— N 3.— Vol. 120.— P. 103—107.
19. Mosser A.G., Vrtis R., Burchell L. et al. Quantitative and qualitative analysis of rhinovirus infection in bronchial tissues // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2005.— N 6.— Vol. 171.— P. 645—651.
20. Newson R.B., Jones M., Forsberg B. et al. The association of asthma, nasal allergies, and positive skin prick tests with obesity, leptin, and adiponectin // *Clin. Exp. Allergy.*— 2014.— N 2.— Vol. 44 (2).— P. 250—260.
21. Pacheco Y., Freymond N., Devouassoux G. Impact of montelukast on asthma associated with rhinitis, and other triggers and co-morbidities // *J. Asthma.*— 2014.— N 2.— Vol. 51 (1).— P. 1—17.
22. Paggiaro P., Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy // *Ther. Adv. Chronic Dis.*— 2011.— N 1.— Vol. 2(1).— P. 47—58.
23. Papadopoulos N.G., Xepapadaki P., Mailia P. et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document // *Allergy.*— 2007.— N 5.— Vol. 62.— P. 457—470.
24. Price D., Popov T.A., Bjermer L. et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2013.— N 3.— Vol. 131 (3).— P. 763—771.
25. 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.— N 6.— Vol. 61 (6).— P. 737—742.
26. Scichilone N., Battaglia S., Benfante A. et al. Safety and efficacy of montelukast as adjunctive therapy for treatment of asthma in elderly patients // *Clin. Interv. Aging.*— 2013.— N 8.— P. 1329—1337.
27. Singh R.K., Tandon R., Dastidar S.G. et al. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma // *J. Asthma.*— 2013.— N 11.— Vol. 50 (9).— P. 922—931.
28. Sivapalan P., Diamant Z., Ulrik C.S. Obesity and asthma: current knowledge and future needs // *Curr. Opin. Pulm. Med.*— 2015.— N 1.— Vol. 21 (1).— P. 80—85.
29. Sutherland E.R. Linking obesity and asthma // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*— 2014.— N 4.— Vol. 1311.— P. 31—41.
30. Tintinger G.R., Feldman C., Theron A.J. et al. Montelukast: more than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist? // *Scientific World Journal.*— 2010.— N 12.— Vol. 14 (10).— P. 2403—2413.
31. Vortmann M. Body mass index and health status among adults with asthma // *Obesity.*— 2008.— Vol. 16 (1).— P. 146—152.
32. Zhang H.P., Jia C.E., Lv Y. et al. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis // *Allergy Asthma Proc.*— 2014.— N 7—8.— Vol. 35 (4).— P. 278—287.

Т.М. Бенца

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Роль антилейкотрієнових препаратів у лікуванні бронхіальної астми

Цистеїнові лейкотрієни — потужні прозапальні медіатори, які відіграють центральну роль у патофізіології астми. Антагоніст лейкотрієнових рецепторів монтелукаст забезпечує безпечну і ефективну додаткову можливість протизапального лікування.

У статті представлені особливості застосування монтелукасту в лікуванні бронхіальної астми. Монтелукаст може використовуватися у вигляді монотерапії як альтернатива низької дози інгаляційних глюкокортикостероїдів (особливо в стратегії зниження дози) або як доповнення до інгаляційних глюкокортикостероїдів для покращення клінічних проявів шляхом підвищення протизапальних ефектів.

Коморбідні стани погіршують перебіг бронхіальної астми через посилення лейкотрієнового механізму запалення. Монтелукаст виявився особливо ефективним при астмі, асоційованій з алергічним ринітом, фізичним навантаженням, у гладких пацієнтів, курців, при аспіриновій та вірусіндукованій астмі. Препарат має дуже добрий профіль безпеки.

Ключові слова: бронхіальна астма, лейкотрієни, монтелукаст.

T.M. Bentsa

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv

A role of antileukotriene drugs in the treatment of bronchial asthma

Cysteinyl leukotrienes are the most potent inflammatory mediators and play a central role in the pathophysiology of asthma. Leukotriene receptor antagonist, namely montelukast, provides a safe and effective additional anti-inflammatory treatment option.

The article presents the characteristics of montelukast in the treatment of bronchial asthma. Montelukast can be used as monotherapy as an alternative to low dose inhaled corticosteroid (particularly in the step-down strategy) or in addition to inhaled corticosteroids for improving clinical manifestations by an increase in anti-inflammatory effects.

The comorbid conditions can impair the progress of bronchial asthma by enhancing leukotriene-associated inflammation. Montelukast was proved as a particularly effective in asthma associated with allergic rhinitis, exercise-induced asthma, asthma in obese patients, asthma in smokers, aspirin-induced asthma, virus-associated asthma. The safety profile of montelukast is very good.

Key words: bronchial asthma, leukotriene, montelukast. □