

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПОВЫШЕННЫМ МЕТАБОЛИЗМОМ ЛЕЙКОТРИЕНОВ

Н. Княжеская, кандидат медицинских наук
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
E-mail: kniajeskaia@mail.ru

Лейкотриены играют ключевую роль в воспалительной реакции при бронхиальной астме, оказывая действие уже в наномолярных концентрациях. Особенности лейкотриенов как медиаторов воспаления позволили создать класс лекарственных препаратов (антагонисты лейкотриеновых рецепторов), обеспечивших контроль течения астмы.

Ключевые слова: гиперреактивность, аспириновая астма, астма физического усилия, лейкотриены, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, монтемукаст.

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки: тучные, эозинофилы, Т-лимфоциты. У предрасположенных лиц воспалительные изменения слизистой оболочки бронхального дерева приводят к обструкции дыхательных путей и к повторным эпизодам одышки, кашля, хрипов и тяжести в грудной клетке, особенно ночью и (или) ранним утром. Перечисленные симптомы сопровождаются распространенной, но вариабельной обструкцией бронхального дерева, которая (по крайней мере, частично) обратима — спонтанно или под влиянием лечения. Воспаление также вызывает увеличение ответа дыхательных путей на различные стимулы (гиперреактивность) Бронхиальная гиперреактивность — это состояние дыхательных путей, при котором их просвет сужается под воздействием провоцирующих факторов; возможность чрезмерного сужения просвета дыхательных путей является характерным признаком БА [1].

Несмотря на точное и всеобъемлющее определение, БА — гетерогенное заболевание, подходы к диагностике и терапии которого зависят от многих факторов: возраста пациента, спектра симптомов, ответа на лечение, провоцирующих факторов, а также особенностей и выраженности воспаления дыхательных путей, разнообразия симптомов и клинических проявлений. Анализ важности этих факторов и их влияния на клинические проявления БА привел к выделению нескольких различных фенотипов заболевания. Ранее эти подходы были достаточно субъективны и основывались только на эмпирических данных. В настоящее время для определения фенотипов заболеваний, в том числе и БА, применяются молекулярные и статистические методы. Постоянно ведется научный поиск, позволяющий найти связи между фенотипом, генотипом, механизмом заболевания и ответом на терапию, что способствует правильному выбору лекарственных средств с учетом варианта БА и выраженности воспаления дыхательных путей.

Наиболее часто встречается атопический вариант БА, связанный с гиперпродукцией иммуноглобулина (Ig) E и формированием аллергического ответа на бытовые, грибковые, эпидермальные, пыльцевые и пищевые аллергены. Реже, но все же достаточно часто (по некоторым данным, в 40% случаев) формируется клиничко-патогенетический вариант течения БА, связанный с гиперпродукцией цистеиновых лейкотриенов [2, 3]. В реальной клинической практике у одного и того же пациента могут быть и атопический, и лейкотриеновый варианты течения БА.

БА С ПОВЫШЕННЫМ МЕТАБОЛИЗМОМ ЛЕЙКОТРИЕНОВ

Следует отметить, что лейкотриены как продукт липоксигеназного метаболизма арахидовой кислоты играют роль при всех клиничко-патогенетических вариантах БА. Но есть особые формы, при которых резко возрастает уровень лейкотриенов, и именно они играют основную роль в формировании воспалительной реакции. К таким вариантам течения БА в первую очередь относят аспириновую астму (АА), а также астму физического напряжения, «холодовую» и атопическую астму [4].

АСПИРИНОВАЯ БА

Термин АА используется для обозначения клинической ситуации, при которой одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе ацетилсалициловая кислота.

Аспирин введен в клиническую практику в 1899 г. как анальгезирующее и жаропонижающее средство. И уже в 1903 г. доктор V. Franke (Германия) описал у себя аллергическую реакцию на прием препарата в виде ларингоспазма и шока. В 1905 г. H. Bagnet описал и опубликовал 2 случая затрудненного дыхания на фоне приема аспирина; в 1919 г. A. Francis выявил зависимость между полипозным ринитом и гиперчувствительностью к препарату; в 1922 г. F. Widal впервые установил зависимость между его непереносимостью, полипозным ринитом и БА. В 1968 г. M. Samter и R. Beers вновь описали указанный симптомокомплекс, который назвали «аспириновой триадой» [3, 7–9]. С этого времени стало известно много нового об эпидемиологии, клинических проявлениях и патофизиологии непереносимости аспирина и других НПВП у больных БА.

АА, как правило, складывается из триады симптомов: полипозный риносинусит, приступы затрудненного дыхания, непереносимость НПВП. Нередко АА сочетается с атопической астмой, однако может наблюдаться и как изолированная форма заболевания. Для многих пациентов с АА характерно тяжелое течение. Больные АА довольно часто попадают в реанимационные отделения (по некоторым данным, чаще, чем с другими клиничко-патологическими вариантами БА). Больные АА не переносят НПВП, и эта непереносимость проявляется приступами удушья, покраснением лица, потерей сознания, кашлем, ринитом и конъюнктивитом, уртикарными высыпаниями, отеком Квинке, подъемом температуры, диареей, болью в животе, сопровождающейся тошнотой и рвотой. Наиболее тяжелые проявления реакции на аспирин и другие НПВП — астматический статус, остановка дыхания и шок [6].

Ключевой вопрос: почему только у части больных наблюдается непереносимость НПВП? Открытие цистенил-лейкотриенов и их участие в патогенезе БА во многом объясняют патогенез «аспириновой триады» [10].

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}



**НОВОЕ:
СИНГУЛЯР^{®†}**
для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}

Для лечения пациентов с астмой
и аллергическим ринитом,
которым показан СИНГУЛЯР^{®†}

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР[®]
(монтелукаст натрия, MSD)

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР^{®*} / SINGULAIR^{®*}

Торговое название: СИНГУЛЯР[®].

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст - 10 мг, 5 мг, 4 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновой астмы и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток - по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯР один раз в сутки вечером. Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом. Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами. Дозировка для детей 2-5 лет составляет одну жевательную таблетку 4 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Назначение СИНГУЛЯР одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯР, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко - судорожные припадки; тошнота; рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данные о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯР пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯР у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данные, свидетельствующие о том, что прием СИНГУЛЯР влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15-85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР[®]1 назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получили 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература:

1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org.
2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086-1096.
3. Phillip 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;20:1549-1558.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.



ООО «МСД Фармасьютикалс»: Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейнс, Нью-Джерси, США. Все права защищены
+СИНГУЛЯР[®] - зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, RESP-1044455-0017; 09.2012

При иммунологической и неиммунологической стимуляции различных клеток, участвующих в воспалении, высвобождается арахидоновая кислота, которая затем подвергается дальнейшим метаболическим превращениям с помощью системы циклооксигеназы (ЦОГ) — с образованием простагландинов и тромбоксанов, и системы ферментов 5-липоксигеназы — с образованием лейкотриенов. Патогенез АА в настоящее время связывают с блокированием НПВП синтеза простагландинов по ЦОГ-пути. Это приводит к повышенному образованию цистеиновых лейкотриенов, которые являются потенциальными медиаторами бронхоспазма. Показано, что чем выше ЦОГ-активность препарата, тем больше интенсивность приступа удушья, вызванного приемом НПВП [11, 12].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АА

Подчеркивая роль цистенил-лейкотриенов в патогенезе АА, 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 C_4 в назальном секрете по сравнению 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 [3, 4].

Лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 являются бронхоконстрикторами, а также увеличивают сосудистую проницаемость, усиливая отек слизистой оболочки бронхов, вызывают повышенную секрецию слизи бронхиальными железами с нарушением клиренса бронхиального содержимого.

Поэтому в настоящее время в терапии больных АА большое значение придается **антагонистам лейкотриеновых рецепторов**. Доказана клиническая эффективность препаратов монтелукаст и зафирлукаст у больных АА. В проведенных исследованиях добавление антагонистов лейкотриенов к терапии БА ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) приводит к выраженному по сравнению с плацебо возрастанию объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), улучшению показателей пиковой скорости выдоха в утренние и вечерние часы, уменьшению ночных приступов удушья [6, 9, 10]. Показан также хороший эффект антагонистов лейкотриенов при использовании в комбинации с ИГКС [13, 14] или с комбинированными препаратами (ИГКС + длительно действующие β_2 -агонисты — ДДБА) [15–17].

АА принято называть «аспириновой» или «астматической триадой», так как у большинства пациентов, помимо симптомов БА и непереносимости НПВП, течение заболевания осложняет полипозный риносинусит. Именно с длительного ринита, который у 20–25% больных постепенно переходит в полипозную риносинусопатию, наиболее часто дебютирует АА. Первому приступу удушья предшествуют годы непрерывно рецидивирующего хронического ринита, при котором не удается обнаружить экзоаллергены. Иммунопатологические исследования показали, что полипы, слизистая оболочка носа и придаточных пазух, а также 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 (ЕСР), высвобождаемого активированными эозинофилами. Итак, в эозинофильное воспаление вовлекается слизистая оболочка не только бронхиального дерева, но и верхних дыхательных

путей. Следует отметить, что неконтролируемый синусит осложняет течение АА, и, напротив, при адекватном лечении риносинусита контроль БА заметно улучшается [18]. Применение антагонистов лейкотриенов способно не только положительно влиять на течение БА, но также способствует значительному уменьшению проявлений ринита, улучшает течение риносинусита [5, 19].

АСТМА ФИЗИЧЕСКОГО НАПРЯЖЕНИЯ

БА физического напряжения (exercise-induced asthma — ЕІА) — довольно часто встречающийся вариант течения БА, особенно у детей, однако проявления ЕІА характерны и для взрослых. Для обозначения состояния, которое возникает у больных астмой в ответ на физическую нагрузку, используют также термин «бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой» (Exercise Induced Bronchoconstriction — ЕІВ). Дано следующее определение ЕІВ — это острое преходящее сужение просвета дыхательных путей, возникающее во время или, чаще всего, после физической нагрузки [20]. Астма физического усилия — одно из проявлений гиперчувствительности дыхательных путей. Она часто служит индикатором в целом плохого контроля БА.

Для многих пациентов с БА физическая нагрузка — важный фактор обострения заболевания, а также иногда единственный триггер возникновения бронхоспазма во время физической нагрузки или через несколько минут после ее окончания.

Вдыхание холодного воздуха вызывает охлаждение слизистой оболочки дыхательных путей с высвобождением медиаторов воспаления из эффекторных клеток (в частности, тучных) слизистой оболочки бронхов — гистамина, лейкотриенов и др., обладающих бронхоконстрикторным эффектом. Эндотелин, продуцируемый клетками бронхиального эпителия и эндотелия, также может усиливать ответ дыхательных путей 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, максимально они выражены через 8–15 мин после завершения нагрузки и обычно проходят самостоятельно в течение 1 ч [21].

В клинических рекомендациях, базирующихся на принципах доказательной медицины, указывается, что необходимым условием для постановки диагноза является указание на наличие повторяющихся симптомов бронхиальной обструкции, таких, как ощущение тяжести в грудной клетке, свистящее дыхание и хрипы, которые провоцируются различными стимулами, и в частности физической нагрузкой. Лабораторные и инструментальные тесты без сопоставления с клиническими данными не являются достаточным основанием для постановки диагноза ЕІА. Поэтому диагноз астмы физического напряжения должен быть верифицирован с помощью тестов обратимости бронхиальной обструкции, выявления бронхоспазма под влиянием физической нагрузки или подтвержден любыми другими (прямыми и косвенными) методами, позволяющими выявлять бронхиальную гиперреактивность [22, 23].

Диагноз ЕІА основывается на данных анамнеза, клинического обследования, исследовании функции внешнего дыхания, выявлении обратимости обструкции дыхательных

путей и проведении специальных провокационных тестов. Для правильной формулировки диагноза и проведения дифференциальной диагностики ЕІВ необходима комплексная оценка истории заболевания, результатов клинического обследования и адекватных лабораторных и функциональных тестов [24, 25].

Установлено, что ЕІА актуальна для высококлассных спортсменов с БА, занимающихся разными видами спорта (бег, плавание, лыжные гонки и т.д.). Распространенность астмы среди спортсменов, особенно занимающихся зимними видами спорта, выше, чем в общей популяции. Даже при тренировках в помещении приступы учащаются именно зимой, после интенсивной нагрузки. Важным условием для выявления у спортсменов ЕІА является наличие не только постнагрузочного бронхоспазма, но и других критериев БА [26, 27]. Отмечено, что среди соревнующихся лыжников врачебный диагноз БА ставят значительно чаще (до 24%), чем в контрольной группе (с нормальным уровнем физической активности) [28]. 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 (так, диагноз БА при хорошо контролируемом заболевании не помешал многим спортсменам стать олимпийскими чемпионами) [29, 30].

Рекомендации по ведению пациентов с ЕІА включают общие мероприятия, которые предусматривают обеспечение рационального режима 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 проводить в теплом помещении с достаточной влажностью. Но самое главное условие лечения — это адекватная фармакотерапия для оптимального контроля БА, включающая в том числе и антагонисты лейкотриенов, влияющие на механизмы развития постнагрузочного бронхоспазма [31, 32].

АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Антагонисты рецепторов лейкотриенов зафирлукаст и монтелукаст в настоящее время широко применяются в терапии БА как препараты для длительного контроля заболевания. Они улучшают течение БА, расширяют просвет бронхов, уменьшая симптомы, бронхиальную гиперреактивность и воспаление дыхательных путей; оба препарата снижают частоту обострений БА. Хотя они уступают по эффективности низким дозам ИГКС, возможность их перорального применения снимает проблемы, связанные с нежеланием пациентов проводить ингаляционную терапию или с техникой ингаляций. Препараты также эффективны при аллергическом рините и, таким образом, могут применяться у пациентов с легким аллергическим ринитом и легкой atopической астмой. Ингибиторы лейкотриенов особенно эффективны при АА. Так продемонстрирована высокая эффективность препарата Сингуляр в уменьшении основных симптомов ринита при АА. Сингуляр хорошо сочетается с другими препаратами, применяемыми при лечении аллергического ринита (с антигистаминами и топическими стероидами) [14].

Клинические и лабораторные данные свидетельствуют о высоком профиле безопасности Сингуляра как у взрослых, так и у детей и пожилых пациентов. В исследовании по выбору эффективных доз (использовались дозировки: 5, 10, 50,

100 и 200 мг) было установлено, что эффективная дозы препарата Сингуляр составляет 5 мг у детей до 12 лет и 10 мг — у детей старше 12 лет и взрослых. Особо следует подчеркнуть, что безопасность дозировки оставалась одинаковой во всем исследуемом диапазоне доз. С учетом такой высокой безопасности препарата планируется расширение его показаний по применению у детей раннего возраста. Количество побочных эффектов на прием Сингуляра в проведенных клинических исследованиях было минимальным и сопоставимым с плацебо. Данных о симптомах передозировки при приеме Сингуляра в дозе, превышающей 200 мг/сут в течение 22 нед и в дозе 900 мг/сут в течение 1 нед, не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (при приеме 150 мг/сут и более).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, продукты липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты играют роль при всех клинко-патогенетических вариантах БА. Но есть особые варианты заболевания, при которых резко возрастает синтез лейкотриенов: АА и ЕІА. Эти клинко-патогенетические варианты заболевания объединяют в понятие: БА с повышенным метаболизмом лейкотриенов. Поэтому применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов является важным аспектом противовоспалительной терапии; оно позволяет достичь контролируемого течения БА либо в виде монотерапии (при легком течении заболевания), либо в комбинации с ИГКС и ИГКС + ДДБА (при более тяжелых его формах или при сочетании БА и аллергического ринита).

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2011. <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>
2. Burney P. Current questions in the epidemiology of asthma, in Holgate ST, et al (eds), *Asthma: Physiology, Immunology, and Treatment*. London Academic press, 1993; p. 3–25.
3. Holgate S., Dahlen S.-E. SRS-A to Leukotrienes, 1997.
4. O'Byrne P. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma // *Chest*. – 1997; 111: 27–34.
5. Лопатин А.С., Гуцин И.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита // *Consilium Medicum*. – 2001; Прил.: 33–44.
6. Drazen J. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors in the management of asthma // *Pharmacotherapy*. – 1997; 17 (1 Pt 2): 22–30.
7. 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; 717–22.
8. McMains K., Stilianos S. Medical and surgical considerations in patients with Samter's triad // *Am. J. Rhinol.* – 2006; 20 (6): 573–6.
9. Княжеская Н.П. Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов // *PMЖ*. – 2000; 8 (12): 505–9.
10. Szczeklik A., Stevenson D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management // *J. Clin. Immunol.* – 1999; 104: 5–13.
11. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma // *Eur. Respir. J.* – 1990; 3: 588–93.
12. Holgate S., Bradding P., Sampson A. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy // *J. Allerg. Clin. Immunol.* – 1996; 98 (1): 1–13.
13. Vichow J., Prasse A., Naya I. et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000; 162: 578–85.
14. Reiss T., Sorkness Ch., Stricner W. et al. Effect of montelukast (MK-0476), a potent cysteinil leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subject treated with and without inhaled corticosteroids // *Thorax*. – 1997; 52: 45–8.

15. Keith P., 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.
16. Virchow J., 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 // *Resp. Med.* – 2010; 104 (5): 644–51.
17. Robinson D., Cambell D., Barnes P. Addition of leukotriene agonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomized double-blind placebo controlled trial // *Lancet.* – 2001; 357: 2007–11.
18. Вылегжанина Т.Г. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы // *Consilium Medicum.* – 2001; 3 (12): 579–81.
19. Paganin F., Poubeau P., Yvin J. et al. The effectiveness of leukotriene antagonists in the treatment of aspirin-intolerant asthmatic patient // *Pres. Med.* – 2003; 32 (21): 978–84.
20. Гуцин И.С. Бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. Под ред. А.Г. Чучалина / М.: Атмосфера, 2002; 169–76.
21. Anderson S., Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2005; 5: 116–22.
22. Carlsen K.-H. Paediatric exercise testing in respiratory illness. Study with the experts. Interactive Course on Basic principles of clinical exercise testing. Rome, Italy March 2–4, 2006. ERS School Courses. 2006.
23. McFadden E., Gilbert I. Exercise-induced asthma // *N. Engl. J. Med.* – 1994; 330: 1362.
24. 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.
25. Teal S., Hallstrand. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction // *J. Pediatr.* – 2002; 141: 343–9.
26. Чучалин А.Г. Спорт и бронхиальная астма // *Пульмонолог. и аллергол.* – 2005; 2: 3–5.
27. Астафьева Н.Г. Астма и спорт // *Consilium Medicum.* – 2008; 10 (1): 45–50.
28. Larsson K., Ohlson P., Larsson L. et al. High prevalence of asthma in cross country skiers // *BMJ.* – 1993; 307: 1326–9.
29. Bjermer L., Anderson S. Bronchial hyperresponsiveness in athletes: mechanisms for development. Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise-Related Asthma, respiratory and Allergic Disorders in Sports // *Eur. Resp. Monograph.* – 2005; 33: 19–34.
30. Paiange R., Brusasco V., Delgado L. et al. 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 // *Eur. Resp. Monograph.* – 2005; 33: 10–8.
31. Weiler J., 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.
32. Carlsen K.-H. Exercise testing, exercise induced asthma and sports: treatment and doping regulations. Interactive Course on Basics in Asthma. ERS School Courses, 2005.
33. Haahtela T., Larsson K., Bonini S. Epidemiology of asthma, allergy and bronchial hyperresponsiveness in sports. In: Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise-Related Asthma, respiratory and Allergic Disorders in Sports // *Eur. Resp. Monograph.* – 2005; 33: 1–4.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF AN ASTHMA PHENOTYPE WITH HIGHER LEUKOTRIENE METABOLISM

*N. Knyazhevskaya, Candidate of Medical Sciences
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia*

Leukotrienes play a key role in an inflammatory reaction in asthma, by affecting at just nanomolar concentrations. The characteristics of leukotrienes as inflammatory mediators could design a class of drugs (leukotriene receptor antagonists) that assure asthma control.

Key words: hyperreactivity, aspirin-induced asthma, exercise-induced asthma, leukotrienes, leukotriene receptor antagonists, montelukast.