

УДК 616.248-053.2/.5:616-085

**В.Г. Чернуский, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой,
О.Л. Говаленкова, канд. мед. наук, доцент кафедры,
А.В. Летьяго, канд. мед. наук, ассистент кафедры,
В.Л. Кашина-Ярмак, канд. мед. наук, ассистент кафедры,
Т.В. Евдокимова, канд. мед. наук, ассистент кафедры**

*Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина,
медицинский факультет, кафедра педиатрии*

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ПРОТОКОЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В работе рассмотрены вопросы этиопатогенеза бронхиальной астмы у детей. Приведен метаболизм арахидоновых кислот по липооксигеназному пути синтеза лейкотриенов. Обсуждена патогенетическая роль лейкотриенов в развитии и поддержании хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе. Дана характеристика антилейкотриеновых препаратов и их использование в рамках глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы у детей (GINA, 2011).

Ключевые слова: хроническое аллергическое заболевание, бронхиальная астма, дети, лейкотриены, противовоспалительная терапия, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст (синглон).

Бронхиальная астма (БА) у детей принадлежит к числу распространенных аллергических заболеваний. В соответствии с основными положениями рекомендаций Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma (GINA), пересмотр 2011 г.) на современном этапе дано определение БА как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей, в патогенезе которого принимают участие многие клетки и клеточные элементы [1–3].

В патогенезе хронических аллергических заболеваний принимает участие ряд клеток и медиаторов воспаления. Так, такие медиаторы, как лейкотриены, вырабатываются тучными клетками и базофилами, гистамин, кинины, простагландины и тромбоксан А₂ синтезируются тучными клетками, фактор активации тромбоцитов – большинством воспалительных клеток, в том числе и тучными клетками и эозинофилами, а цитокины IL-3, IL-4, IL-5 и TNF β – TH2-клетками.

При аллергических реакциях немедленного типа из активированных тучных клеток высвобождаются медиаторы воспаления. Одни из этих медиаторов содержатся в гранулах, другие синтезируются при активации клеток. В аллергических реакциях немедленного типа участвуют и цитокины. Медиаторы тучных клеток действуют на сосуды и гладкие мышцы, проявляют хемотаксическую и ферментативную активность. Помимо медиаторов воспаления в тучных клетках образуются радикалы кислорода, которые также играют важную роль в патогенезе аллергических реакций [2, 4]. Это приводит к характерным патофизиологическим изменениям в органах-мишенях. При БА данное воспаление тесно взаимосвязано с бронхиальной гиперреактивностью и астматическими симптомами. При этом механизмы указанной взаимосвязи пока до конца не ясны. К веществам, угнетающим дегрануляцию тучных клеток, относятся цАМФ, ЭДТА, колхицин и кромолин. Альфа-

© В.Г. Чернуский, О.Л. Говаленкова, А.В. Летьяго и др., 2017

адреностимуляторы и цГМФ, напротив, усиливают дегрануляцию. Кортикостероиды угнетают дегрануляцию крысиных и мышинных тучных клеток и базофилов, а на тучные клетки легких человека не влияют.

Арахидоновая кислота образуется из липидов мембраны под действием фосфолипазы А₂. Существуют два основных пути метаболизма арахидоновой кислоты – цикло- и липооксигеназный. Первый путь приводит к образованию простагландинов и тромбксана А₂, второй – к образованию лейкотриенов (LT). В тучных клетках легких синтезируются как простагландины, так и лейкотриены, в базофилах – только лейкотриены. Основной фермент липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты в базофилах и тучных клетках – 5-липооксигеназа, 12- и 15-липооксигеназа играют меньшую роль. Однако образующиеся в незначительном количестве 12- и 15-гидропероксиэйкозотетраеновые кислоты играют важную роль в воспалении [1, 2, 4, 5].

Синтез лейкотриенов тучными клетками человека происходит в основном при аллергических реакциях немедленного типа и начинается после связывания антигена с IgE, фиксированными на поверхности этих клеток. Лейкотриены являются медиаторами аллергических и воспалительных процессов. Название «лейкотриены» отражает их происхождение из клеток (лейкоциты – один из главных источников), а также наличие в структуре триеновой системы.

Лейкотриены могут быть подразделены на два класса в зависимости от их химической структуры и биологической активности: цистеинил-лейкотриены, а именно: лейкотриен С₄, лейкотриен D₄ и лейкотриен E₄, содержащие различные аминокислотные остатки; лейкотриен В₄ – дигидроксикислота.

Лейкотриены С₄ и D₄ являются активными контрактивными агентами гладкой мускулатуры дыхательных путей и сосудов, кроме того, могут вызывать секрецию слизи и усиливать плазматическую экссудацию прямым воздействием на эндотелиальные клетки. При этом лейкотриен В₄ известен и как активный хемокинетический и хемотактический агент.

Синтез лейкотриенов осуществляется следующим образом. При окислительном метаболизме арахидоновой кислоты под дейст-

вием фермента 5-липооксигеназы образуется нестабильное соединение лейкотриен А₄, из которого затем образуется лейкотриен В₄. При конъюгации лейкотриена В₄ с глутатионом образуется лейкотриен С₄. Лейкотриены А₄-гидролазы и С₄-синтазы катализируют образование лейкотриена В₄ и цистеинил-лейкотриенов соответственно. В дальнейшем лейкотриен С₄ превращается в лейкотриен D₄, из которого, в свою очередь, образуется лейкотриен E₄. Лейкотриен В₄ – первый стабильный продукт липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты. Он вырабатывается тучными клетками, базофилами, нейтрофилами, лимфоцитами и моноцитами. Это основной фактор активации и хемотаксиса лейкоцитов в аллергических реакциях немедленного типа [4, 5].

Лейкотриены С₄, D₄ и E₄ раньше объединяли под названием «медленно реагирующая субстанция анафилаксии» (MRCA, Cys-LTs), поскольку их высвобождение приводит к медленно нарастающему стойкому сокращению гладких мышц бронхов и ЖКТ. Cys-LTs были найдены в бронхиальном лаваже и назальном секрете, полученных после местной обработки атопических пациентов специфическим антигеном. Выделение LTE₄ с мочой широко используется в качестве индекса системного образования Cys-LTs. Так, его увеличение было описано в случае воздействия антигена на атопических астматиков, а также при оральном или ингаляционном приеме аспирина аспириинчувствительными пациентами. Ингаляция лейкотриенов С₄, D₄ и E₄, как и вдыхание гистамина, приводит к бронхоспазму. Однако лейкотриены вызывают в 1000 раз меньший эффект в отличие от гистамина, который влияет преимущественно на мелкие бронхи, лейкотриены действуют и на крупные бронхи. Лейкотриены С₄, D₄ и E₄ стимулируют сокращение гладких мышц бронхов, секрецию слизи и повышают проницаемость сосудов.

Астма является не единственным воспалительным патологическим состоянием, в котором, по-видимому, участвует синтез Cys-LTs. Лейкотриены С₄ и D₄ были обнаружены в бронхиальных лаважах детей с эссенциальной легочной гипертензией. Увеличенное выделение LTE₄ с мочой наблюдали у пациентов с острым респираторным дистресс-синдро-

мом и с системной красной волчанкой. Увеличенное содержание Cys-LTs как в мокроте (что коррелирует с наличием легочной патологии), так и в моче было найдено у пациентов с муковисцидозом [5, 6].

Таким образом, лейкотриены участвуют в патогенезе БА. Вместе с гистамином они относятся к медиаторам ранней фазы аллергической реакции немедленного типа. В результате действия гистамина возникает мгновенный и кратковременный бронхоспазм, лейкотриены же вызывают отсроченный и более длительный бронхоспазм [5].

GINA (2009, 2011) предусматривает ступенчатый подход к терапии с разделением лекарств на средства базисной терапии и скорой помощи.

В разделе GINA (2009, 2011), посвященном вопросам лечения детей с БА до 5 лет, определена стратегия терапии в зависимости от уровня контроля: 1-й – БА контролируется по мере необходимости β_2 -агонистами быстрого действия; 2-й – БА частично контролируется по мере необходимости β_2 -агонистами быстрого действия; 3-й – БА не контролируется или только частично контролируется низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Для каждого уровня контроля определен перечень групп препаратов для базисной терапии. В первом случае предлагается продолжить применение β_2 -агониста быстрого действия по потребности, во втором – альтернативный выбор между низкой дозой ИГКС (предпочтительно) или антилейкотриеновым препаратом, в третьем – следует выбирать между удвоением дозы ИГКС и комбинацией ИГКС и антилейкотриенового препарата [6–9].

Таким образом, GINA (2011) предусматривает использование антилейкотриеновых препаратов в качестве второй линии терапии как альтернативу низким дозам ИГКС, дополнительную терапию к ИГКС вместо β_2 -агонистов длительного действия или удвоения дозы ИГКС в случае недостаточного контроля БА у детей и взрослых. Согласно данным клинических исследований, ИГКС превосходят антилейкотриеновые препараты по противовоспалительному действию, однако отличительной особенностью этой группы является возможность перорального приема и высокий профиль безопасности [7–10].

Лекарственные средства для лечения БА подразделяют на контролирующие (поддерживающие) и препараты неотложной помощи (для облегчения симптомов). Контролирующие лекарственные средства принимают ежедневно в течение длительного периода, что обеспечивает поддержание клинического контроля над БА благодаря противовоспалительному действию данных препаратов. Средства неотложной помощи применяют по требованию, они оказывают быстрое действие, устраняя бронхоспазм и обусловленные им симптомы.

В настоящее время разработаны и успешно применяются антагонисты Cys-LTs, в частности монтелукаст. Препараты могут использоваться как в виде монотерапии у больных легкой персистирующей БА, так и в качестве дополнительной терапии в комбинации с ИГКС в целях уменьшения дозы ИГКС и достижения полного контроля астмы у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Отмечено также их положительное влияние на течение аспириновой БА у пациентов с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов. Показано, что ингибиторы синтеза и антагонисты их рецепторов частично или полностью блокируют констрикторный ответ бронхов на различные триггеры [8, 10, 11].

Созданы ингибиторы биосинтеза лейкотриенов, подавляющие активность фермента 5-ЛОГ, в частности zileuton. Установлено, что данный препарат оказывает бронхорасширяющее действие (его начало – в течение 2 ч, продолжительность – 5 ч после приема) и предупреждает развитие бронхоспазма, вызываемого аспирином и холодным воздухом.

В экспериментах созданы блокаторы 5-ЛОГ-активирующего протеина и рецепторов LTB_4 .

Таким образом, можно выделить 4 точки приложения препаратов:

- прямые ингибиторы 5-ЛОГ (зилеутон, Z-D2138, АВТ-761);
- ингибиторы 5-ЛОГ-АП, предупреждающие связывание этого мембраносвязанного белка с арахидоновой кислотой (МК-0591, МК-886, ВАУх105 и др.);
- антагонисты CysLT-R (зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст и др.);
- антагонисты рецепторов лейкотриенов V_4 (U-75, 302).

Монтелукаст является представителем группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов – одной из немногих новых групп лекарственных средств, предложенных в 1990-х годах для лечения БА. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов оказывают противовоспалительное и бронхолитическое действие на дыхательные пути, избирательно блокируя взаимодействие лейкотриена D₄ с цистеиновыми лейкотриеновыми рецепторами 1-го типа.

Особая привлекательность антагонистов лейкотриеновых рецепторов заключается в возможности перорального применения, что позволяет использовать их при невозможности пациента обеспечить правильную технику ингаляции – у детей и пожилых людей. Несомненным преимуществом данных препаратов является возможность их приема 1 раз в сутки, что влияет на приверженность к лечению. По сравнению с другими средствами для лечения БА с возможностью перорального применения (ГКС, теофиллин длительного высвобождения, β₂-агонисты) антагонисты лейкотриеновых рецепторов имеют самый удачный профиль безопасности, сочетающий широкое терапевтическое окно с низкой токсичностью при применении в рекомендованных дозах [12, 13].

В последние годы получены данные, касающиеся бронходилатирующего действия антилейкотриеновых препаратов, хотя они не являются такими же бронхоспазмолитиками, как β₂-агонисты. Установлено, что назначение модификаторов лейкотриенов способствует снижению частоты использования β₂-агонистов и улучшению легочной функции после приема симпатомиметика. Так, у больных БА с исходными значениями ОФВ₁ 40–80 % от должного через 15 мин после внутривенного введения 7 мг монтелукаста ОФВ₁ увеличивался в среднем на 18 %. После перорального приема 10 мг монтелукаста прирост ОФВ₁ составлял 9,0–12,9 % (в группе плацебо – 3,5 %), а при приеме зафирлукаста в дозе 40 мг/сут ОФВ₁ увеличивался в среднем на 6–11 % по сравнению с таковыми при использовании плацебо.

В ходе антилейкотриеновой терапии быстрое улучшение функциональных показателей легких наблюдается у пациентов с БА любой степени тяжести. В целом клиническая эффективность монотерапии антилейкотриено-

выми препаратами была доказана у детей в возрасте старше 2 лет. Антилейкотриеновые средства снижают частоту обострений БА, обусловленных вирусной инфекцией, у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей БА в анамнезе. Отмечено снижение частоты использования глюкокортикоидов и ИГКС на фоне применения монтелукаста. У детей 2–5 лет с персистирующей астмой за 12 недель применения монтелукаста улучшились параметры контроля БА независимо от сопутствующей терапии: ночные и дневные симптомы, кашель, свистящее дыхание, затрудненное дыхание, ограничение активности; снизилась частота применения β₂-агонистов как средств первой помощи и глюкокортикоидов, используемых в случае ухудшения симптомов астмы. Существенные побочные эффекты антилейкотриеновых препаратов при их использовании у детей не выявлены. Эффект лечения достигался уже после первой дозы [13, 14].

Клиническая эффективность терапии антилейкотриеновыми препаратами была показана у детей в возрасте старше 5 лет при всех степенях тяжести БА, однако обычно эти препараты по эффективности уступают ИГКС в низких дозах. В настоящее время ИГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными средствами для лечения персистирующей БА.

Известно, что после отмены или снижения дозы ИГКС у 80 % пациентов с астмой повышается бронхиальная гиперреактивность и наблюдается рецидив болезни. Однако даже во время приема ИГКС в бронхоальвеолярном пространстве сохраняются признаки воспаления: в *lamina propria* находят повышенное содержание активированных эозинофилов, а также выявляют морфологические изменения эпителиальных клеток и слизистой оболочки дыхательных путей.

In vivo выявлено, что продукция лейкотриенов не снижается у пациентов, принимавших ИГКС. Следовательно, комбинированная терапия антилейкотриеновыми и гормональными препаратами более рациональна. Результаты клинических исследований подтверждают комплементарность такого действия: в частности, при добавлении беклометазона к терапии монтелукастом значительно уменьшается количество эозинофилов периферической крови [8, 11, 12].

По сравнению с ИГКС модификаторы лейкотриенов обладают такими преимуществами, как безопасность и гибкий режим применения (1 или 2 раза в сутки).

Современный подход к использованию модификаторов лейкотриенов в терапии БА представлен в таблице.

Антилейкотриеновая терапия больных БА различной формы

Форма астмы	Характеристика	Антилейкотриеновая терапия
Легкая интермиттирующая	С редкими приступами, требующими периодически ингаляцией β_2 -агонистов	Показана
Легкая персистирующая	Контроль астмы не достигается нечастыми ингаляциями β_2 -агониста	Показана, но лучше назначить ИГКС
Средняя и тяжелая персистирующая	Астма оптимально не контролируется низкими/средними дозами ИГКС	Показана в сочетании с ИГКС

Следует помнить о том, что для пациентов с БА характерна индивидуальная чувствительность к антилейкотриеновым препаратам. Среди больных аспириновой астмой могут встречаться лица, не чувствительные к ингибиторам синтеза лейкотриенов и их рецепторам. Механизм резистентности до конца не выяснен.

Степень эффективности антилейкотриенового препарата у пациента с БА можно наблюдать через 2–3 недели от начала терапии, хотя у большинства астматиков наблюдается достоверное повышение пиковой скорости выдоха уже на 3–4-й день приема препарата [13, 14].

В настоящее время проведено фармакологическое исследование первого дженерика монтелукаста «Синглон» (Gedeon Richter Plc.).

Способ применения монтелукаста (сингллона): у детей в возрасте 2–5 лет – 1 жевательная таблетка 4 мг 1 раз в сутки (вечером), у детей в возрасте 6–14 лет – 1 жевательная таблетка 5 мг 1 раз в сутки (вечером). Подбирать дозировку пациентам этой возрастной группы не требуется. Взрослым и детям в возрасте старше 15 лет с БА или с БА и сопутствующим сезонным аллергическим ринитом назначают по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки вечером независимо от приема пищи. Терапевтическое действие препарата относительно контроля параметров астмы длится на протяжении суток.

В исследованиях было обнаружено, что применение монтелукаста (сингллона) позволяет уменьшить интенсивность симптомов БА и улучшить переносимость физической нагрузки при приеме даже однократной дозы. В соответствии с результатами клинических исследований и рекомендациями междуна-

родных документов (GINA, 2011) монтелукаст рекомендован к применению при БА легкой и средней степени тяжести как альтернатива ИГКС или в качестве дополнительной терапии. Клиническая эффективность монтелукаста доказана в исследованиях при БА физического усилия, аспириновой БА, БА в сочетании с аллергическим ринитом. Монтелукаст показан при состояниях, когда отсутствует возможность применения ИГКС (стероидофобия, невозможность или неумение использовать ингалятор).

Надо отметить, что длительный прием антилейкотриеновых препаратов у детей, больных БА, может приводить к тому, что синтез лейкотриенов резко уменьшается, а на этом фоне преобладающими станут простагландины с преобладанием PGF. При этом активность фосфолипазы A2 остается неизменной, соответственно, арахидоновой кислоты отщепляется от фосфолипидов цитоплазматической мембраны столько же, сколько и в норме. Если в физиологических условиях арахидоновая кислота равномерно распределялась, поступая на синтез простагландинов и лейкотриенов, то при ингибировании лейкотриенов она будет поступать на синтез простагландинов с преобладанием PGF, обладающих сильными бронхоконстрикторными свойствами, что может провоцировать развитие бронхоспазма у данного контингента детей.

Таким образом, новые противоастматические препараты – антагонисты лейкотриеновых рецепторов – могут использоваться для противовоспалительной (базисной) терапии астмы в следующих ситуациях: легкая, персистирующая астма; детский возраст больных; астма физических нагрузок; аспириновая астма; ночная астма; острая аллерген-

индуцированная астма; средняя и тяжелая астма; ГКС-фобия; астма, которая неудовлетворительно контролируется безопасными дозами ГКС; лечение пациентов, у которых возникают трудности при пользовании ингалятором; лечение пациентов, у которых диагностирована астма в сочетании с аллергическим ринитом.

Список литературы

1. Баранов А. А. Детская аллергология : руководство для врачей / А. А. Баранов, И. И. Балоболкин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 687 с.
2. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология : монография / Г. Н. Дранник. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 603 с.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Издательский дом «Атмосфера», 2007. – 104 с.
4. Зубаренко А. В. Ключевые положения диагностики бронхиальной астмы у детей / А. В. Зубаренко, Т. В. Стоева, О. А. Портнова // Здоровье ребенка. – 2009. – № 2. – С. 82–86.
5. Изменения метаболизма арахидоновой кислоты при atopических болезнях у детей / И. И. Балоболкин, И. Е. Смирнов, В. С. Реутова [и др.] // Педиатрия. – 1998. – № 4. – С. 35–38.
6. Клінічний досвід застосування антилейкотрієнового препарату монтелукасту в комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму / М. І. Товт-Коршиїська, М. Я. Співак, І. В. Чопей [та ін.] // Лікарська справа. – 2001. – № 4. – С. 157–159.
7. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология болезней органов дыхания : справочное руководство / Ю. Б. Белоусов, В. В. Омеляновский. – М. : Медицина, 1996. – 176 с.
8. Capra V. Leukotriene modifiers in asthma management / V. Capra, G. E. Rovali // IDrugs. – 2004. – Vol. 7, № 7. – P. 659–666.
9. Дитятковская Е. М. Современные направления противовоспалительной терапии больных с бронхиальной астмой / Е. М. Дитятковская // Укр. мед. часопис. – 1998. – № 5/7. – С. 81–84.
10. Ковалева В. Л. Антагонисты и ингибиторы лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы / В. Л. Ковалева, А. Г. Чучалин, Н. А. Колчанова // Пульмонология. – 1998. – № 1. – С. 79–87.
11. Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens / D. Peroni, A. Bodini, M. Miraglia Del Giudice [et al.] // Allergy. – 2005. – Vol. 60, № 2. – P. 206–210.
12. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction / S. Steinshamn, M. Sandsund, M. Sue-Chu, L. Bjermer // Chest. – 2004. – Vol. 126, № 4. – P. 1154–1160.
13. Failla M. Exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients / M. Failla, N. Crimi, C. Vancheri // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 7, № 3. – P. 25–31.
14. Knorr B. Montelukast adult (10-mg film-coated tablet) and pediatric (5-mg chewable tablet) dose selections / B. Knorr, S. Holland, G. Rogers // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 106 (3 suppl.). – P. 171–178.

References

1. Baranov A.A., Balabolkin I.I. (2009). *Detskaia allergolohiia: Rukovodstvo dlia vrachei* [Child allergology: A guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media, 687 p. [in Russian].
2. Drannik G.N. (2003). *Klinicheskaiia immunolohiia i allergolohiia: monohrafiia* [Clinical immunology and allergology: monograph]. Moscow: Meditsinskoie informatsionnoie agentstvo, 603 pp. [in Russian].
3. Chuchalin A.G. (Eds.). (2007). *Globalnaia stratehiia lecheniia i profilaktiki bronkhialnoi astmy* [Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma]. Moscow: Izdatelskii dom «Atmosfera», 104 p. [in Russian].
4. Zubarenko A.V., Stoieva T.V., Portnova O.A. (2006). *Kliuchevyie polozheniia diahnostiki bronkhialnoi astmy u detei* [The key condition for the diagnosis of bronchial asthma in children]. *Zdorovie rebenka – Child's Health*, № 2, p. 82–86 [in Russian].

5. Smirnov I.Ye., Ksenzova L.D., Zadkova G.F., Balabolkin I.I., Reutova B.C. (1998). Izmeneniia metabolizma arakhidonovoi kisloty pri atopicheskikh bolezniakh u detei [Changes in the metabolism of arachidonic acid in atopic diseases in children]. *Pediatriia – Pediatrics*, № 4, pp. 25–28 [in Russian].
6. Tovt-Korshyiska M.I., Spivak M.Ya., Chopei I.V. et al. (2001). Klinichnyi dosvid zastosuvannia antyleikotriienovoho preparatu montelukastu v kompleksnomu likuvanni khvorykh na bronkhialnu astmu [Clinical experience of use of antileukotrienic preparation montelupast in the complex treatment of patients with bronchial asthma]. *Likarska sprava – Medical Case*, № 4, pp. 157–159 [in Ukrainian].
7. Belousov Yu.B., Omelianovskii V.V. (1996). *Klinicheskaia farmakolohiia boleznei orhanov dykhanii: Spravochnoie rukovodstvo* [Clinical pharmacology of respiratory diseases: reference manual]. Moscow: Meditsina, 176 p. [in Russian].
8. Capra V., Rovali G.E. (2004). Leukotriene modifiers in asthma management. *IDrugs*, vol. 7, № 7, pp. 659–666.
9. Ditiatkovskaia Ye.M. (1998). Sovremennyye napravleniia protivovospalitelnoi terapii bolnykh s bronkhialnoi astmoi [Modern directions of anti-inflammatory therapy in patients with bronchial asthma]. *Ukr. med. chasopys – Ukrainian Medical Journal*, № 5/7, pp. 81–84 [in Russian].
10. Kovaleva V.L., Chuchalin A.G., Kolchanova N.A. (1998). Antahonisty i inhibitory leukotrienov v terapii bronkhialnoi astmy [Antagonists and inhibitors of leukotrienes in the therapy of bronchial asthma]. *Pulmonolohiia – Pulmonology*, № 1, pp. 79–87 [in Russian].
11. Peroni D., Bodini A., Miraglia Del Giudice M., Loiacono A., Baraldi E., Boner A.L. et al. (2005). Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens. *Allergy*, vol. 60, № 2, pp. 206–210.
12. Steinshamn S., Sandsund M., Sue-Chu M., Bjermer L. (2004). Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Chest*, vol. 126, № 4, pp. 1154–1160.
13. Failla M., Crimi N., Vancheri C. (2007). Exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 7, № 3, pp. 25–31.
14. Knorr B., Holland S., Rogers G. (2000). Montelukast adult (10-mg film-coated tablet) and pediatric (5-mg chewable tablet) dose selections. *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 106 (3 suppl.), pp. 171–178.

В.Г. Чернуський, О.Л. Говаленкова, Г.В. Летьяго, В.Л. Кашина-Ярмак, Т.В. Євдокимова
ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВИХ ПРЕПАРАТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ
ПРОТОКОЛІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

У роботі розглянуто питання етіопатогенезу бронхіальної астми у дітей. Наведено метаболізм арахідонових кислот за ліпооксигеназним шляхом синтезу лейкотрієнів. Обговорено патогенетичну роль лейкотрієнів у розвитку і підтримці хронічного алергічного запалення в бронхолегеневій системі. Подано характеристику антилейкотрієнових препаратів та їх застосування в рамках глобальної стратегії лікування і профілактики бронхіальної астми у дітей (GINA, 2011).

Ключові слова: хронічне алергічне захворювання, бронхіальна астма, діти, лейкотрієни, протизапальна терапія, антилейкотрієнові препарати, монтелукаст (синглон).

V.G. Chernusky, O.L. Govalenkova, A.V. Letyago, V.L. Kashina-Yarmak, T.V. Evdokimova
PROSPECTS FOR THE USE OF DRUGS IN COMPLEX ANTILEUKOTRIENE PROTOCOL TREATMENT
OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

The etiopathogenesis of bronchial asthma in children have been discussed in this article. The metabolism of arachidonic acids by the lipoxigenase pathway of leukotriene synthesis is given. The pathogenetic role of leukotrienes in the development and maintenance of chronic allergic inflammation in the respiratory system is debated. The characteristics of antileukotriene drugs and their use within the framework of the global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma in children is given (GINA, 2011).

Keywords: chronic allergic disease, bronchial asthma, children, leukotrienes, anti-inflammatory therapy, antileukotriene drugs, Montelukast (Singlon).

Надійшла до редакції 07.10.16