

## Монтелукаст — антагонист лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы у детей

Н. А. Геппе, Е. В. Фролкова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

### Using Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast to Treat Asthma in Pediatric Patients

N. A. Geppe, E. V. Frolova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

У большинства детей бронхиальная астма (БА) начинается в первые годы жизни. Благодаря улучшению диагностики и современным достижениям терапии среди детей, больных БА, около 70% составляют пациенты с легкими и среднетяжелыми вариантами заболевания. Именно с такими формами БА ежедневно сталкиваются в своей практике детские аллергологи и пульмонологи, перед которыми встают задачи выбора начальной терапии или усовершенствования схемы лечения, оказавшейся недостаточно эффективной.

Причины недостаточной эффективности и отсутствия хорошего контроля астмы могут быть очень разнообразны: от невыполнения рекомендаций врача, неправильной техники ингаляции или наличия провоцирующих факторов (например, воздействия табака) до тяжелого течения БА, при котором трудно подобрать терапию, или существования сопутствующих заболеваний (ринит, ожирение, гастроэзофагеальный рефлюкс и др.). В настоящее время предлагается выделение понятий «клинический фенотип», «молекулярный фенотип» и «эндотип», характеризующих группы пациентов с позиций соотношения между отдельными генетическими характеристиками и окружающей средой, механизмами развития заболевания, возможностями достижения терапевтического эффекта. Такой подход позволяет индивидуализировать лечение и улучшить его результаты.

Согласно современным представлениям, БА у детей — это аллергическое воспаление в дыхательных путях, сопровождающееся бронхиальной гиперреактивностью к различным стимулам. Повторные эпизоды респираторных заболеваний, которые сопровождаются бронхиальной обструкцией, как правило, формируют или усугубляют бронхиальную гиперреактивность. Лейкотриены участвуют в воспалении дыхательных путей и вносят вклад в патофизиологию астмы и ринита. Цистеиниловые лейкотриены обладают провоспалительными эффектами, следствиями которых являются бронхоспазм, связанная с ним бронхиальная гиперреактивность, отек слизистой оболочки, гиперсекреция слизи, увеличение сосудистой проницаемости и привлечение воспалительных клеток (в частности, эозинофилов) в дыхательные пути. Они влияют также на созревание дендритных клеток, участвующих в аллергической сенсibilизации. Увеличение продукции лейкотриенов наблюдается в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с тяжелой астмой и во время обострений, индуцированных аллергической провокацией, а также в назальном лаваже при аллергическом рините, гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте, воздействии табачного дыма, при физических нагрузках, у пациентов с повышенным ИМТ.

Обзор современной литературы показывает, что содержание оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, концентрация LTE<sub>4</sub> (рецептор цистеиниловых лейкотриенов) в моче, а также уровень эозинофилов в мокроте представляют собой потенциальные биомаркеры в сочетании с обычными исследованиями функции легких, особенно у детей.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), обладающие селективным действием, стали новым за последние 20 лет классом препаратов для лечения БА.

**Цель** работы — представить обзор исследований, доказывающих высокую эффективность и безопасность монтелукаста.

Монтелукаст представляет собой мощный специфический АЛР, селективно ингибирующий CysLT<sub>1</sub>-рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>). Эти рецепторы очень широко представлены в организме; в основном они присутствуют на сосудистой эндотелии и гладкомышечных клетках легочных сосудов и бронхов, но могут обнаруживаться также на воспалительных клетках, таких как эозинофилы, тучные клетки и базофилы.

Показаниями к применению монтелукаста у детей от 2 лет являются профилактика и длительное лечение аллергического ринита (сезонного и круглогодичного), БА, БА в сочетании с аллергическим ринитом. Суточная дозировка для детей 2–5 лет — 1 жевательная таблетка 4 мг, для детей старше 5 лет — 1 таблетка 5 мг, старше 15 лет — 1 таблетка 10 мг. Для лечения БА монтелукаст следует принимать на ночь, при лечении аллергического ринита — по желанию пациента в зависимости от времени наибольшего обострения симптомов.

В рандомизированных контролируемых исследованиях специально оценивали возможность монотерапии монтелукастом у пациентов с астмой и сезонной чувствительностью к аэроаллергенам или с аллергическим ринитом. В крупном европейском наблюдательном исследовании с участием 5855 пациентов с астмой и аллергическим ринитом 86,5% и 88,5% больных сообщили о существенном ослаблении в дневное и ночное время симптомов астмы и ринита соответственно. Кроме того, 88,1% больных сократили сопутствующее лечение ринита после 4–6 недель применения монтелукаста. В большом международном исследовании показана эффективность АЛР по сравнению с ингаляционными глюкокортикостероидами как первой линии терапии.

В нескольких исследованиях проведено сравнение монтелукаста с антигистаминными препаратами и оценена возможность его использования в дополнение к ним. У 924 пациентов с сезонным аллергическим ринитом и симптомами астмы

продемонстрирована эффективность монтелукаста по сравнению с плацебо и показано, что она аналогична эффективности дезлоратадина в суточной дозе 5 мг. Положительные результаты монтелукаста и дезлоратадина были сопоставимы по всем параметрам (выраженность симптомов в баллах, ОФВ<sub>1</sub>, частота использования  $\beta_2$ -агонистов). М. L. Barnes и соавт. оценивали у пациентов с астмой и круглогодичным аллергическим ринитом терапию комбинациями «монтелукаст 10 мг + цетиризин 10 мг» и «монтелукаст 10 мг + цетиризин 10 мг + местные кортикостероиды (ингаляционный беклометазон 400 мкг/день и интраназальный беклометазон 200 мкг/день)» в течение 2 месяцев. При применении обеих схем сократилось количество эозинофилов крови, снизился уровень эозинофильного катионного белка и уменьшились назальные симптомы. Но сочетание с кортикостероидами было более эффективным в снижении уровня NO, уменьшении симптомов астмы и бронхиальной гиперреактивности (PD20 метахолина). Систематический обзор и метаанализ 11 крупных рандомизированных контролируемых исследований показали, что АЛР являются более безопасными и эффективными при лечении сезонного ринита, чем плацебо; по своей эффективности они равны антигистаминным препаратам, но уступают назальным кортикостероидам. Исследования сочетания монтелукаста с антигистаминами ограничены небольшими группами больных и являются недостаточно продолжительными.

Рандомизированные контролируемые исследования монотерапии БА у детей дошкольного возраста немногочисленны. В работе Н. Bisgaard и соавт. клиническая эффективность будесонида по сравнению с плацебо была сходной с эффективностью монтелукаста (по дневным и ночным симптомам). В данном исследовании было выявлено 30,6% дней без симптомов при применении монтелукаста и 18,3% дней без симптомов при применении плацебо; относительно плацебо частота использования  $\beta$ -агонистов снижалась приблизительно на 3,4 дня в неделю в группе монтелукаста и на 3,8 дня в неделю в группе будесонида. Сходные результаты получены в исследовании с участием 395 пациентов в возрасте от 2 до 5 лет с БА легкого течения, не использовавших ингаляционные кортикостероиды, где было показано значительное клиническое преимущество монтелукаста над плацебо в течение 12 недель: применение монтелукаста снижало частоту приступов БА на 24,5%, статистически значимо уменьшало частоту обострений БА и увеличивало время до их возникновения у пациентов 2–5 лет, страдающих БА с интермиттирующими симптомами. Жевательные таблетки монтелукаста в дозе 4 мг были выбраны для этой возрастной группы на основании результатов открытого фармакокинетического исследования.

По нашим данным, монотерапия монтелукастом была эффективна у детей 6 лет с БА и аллергическим ринитом легкой и средней тяжести. В течение 20 месяцев были проведены четыре трехмесячных курса лечения монтелукастом с интервалами 2–4 месяца. Наблюдалось стойкое уменьшение симптомов БА и аллергического ринита, стало возможным снижение дозы базисных препаратов (кромонов, ингаляционных кортикостероидов).

У детей младшей возрастной группы (до 5 лет) часто выявляются симптомы БА, которые обычно связаны с респираторной инфекцией, носят эпизодический характер. Показано, что регулярное применение ингаляционных кор-

тикостероидов у детей, страдающих интермиттирующей БА, индуцированной вирусной инфекцией, не влияет ни на риск, ни на частоту появления хрипов в легких. Хотя применение системных кортикостероидов при обострении может снизить количество госпитализаций, применение ингаляционных кортикостероидов в поддерживающих дозах не показало статистически значимых клинических преимуществ при БА, индуцированной вирусной инфекцией.

С вирусными инфекциями, преимущественно с риновирусом и респираторным синцитиальным вирусом, связано до 85% случаев обострений БА как у детей, так и у взрослых. В настоящее время имеются доказательства того, что лейкотриены играют ключевую роль в патогенезе респираторных заболеваний, индуцированных вирусной инфекцией. В назофарингеальном секрете у детей младшей возрастной группы при вирусной инфекции с вовлечением нижних дыхательных путей выявлены более высокие концентрации лейкотриена C<sub>4</sub>, чем у пациентов того же возраста, имеющих лишь симптомы со стороны верхних отделов дыхательных путей. Эти изменения, обнаруживаемые в срок до 4 недель после дебюта респираторного заболевания, индуцированного вирусной инфекцией, указывают на необходимость длительного лечения.

Возможность успешного лечения легкой БА, симптомы которой провоцируются вирусной инфекцией, препаратами, предназначенными для контроля симптомов БА, продемонстрирована в нескольких исследованиях. Целью двойного слепого многоцентрового исследования **Prevention of Vially Induced Asthma (PREVIA)** в параллельных группах было изучить значение монтелукаста для профилактики обострений БА, индуцированных вирусной инфекцией, у детей в возрасте от 2 до 5 лет с эпизодическими симптомами БА. В исследование включали пациентов с обострениями БА, связанными с респираторными инфекциями, и минимально выраженными симптомами между ними. Пациенты получали монтелукаст в дозе 4 или 5 мг в зависимости от возраста (n = 278) или плацебо (n = 271) 1 раз в день в течение 12 месяцев. Независимо от наличия респираторной инфекции с помощью ПЦР в назальном секрете были выявлены риновирусы (27,6%), коронавирусы — OC43, 229E (9,0%), респираторный синцитиальный вирус (8,3%), а также энтеровирусы, вирусы гриппа (АН1, АН3, В), парагриппа (типы 1, 2 и 3), пневмовирусы, аденовирусы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Средняя частота обострений БА в течение 12 месяцев в группе монтелукаста снизилась на 31,9% и составила 1,6 против 2,34 в группе плацебо; количество случаев респираторных инфекций в группе детей, получавших монтелукаст, снизилось на 29% относительно результата в группе плацебо (p = 0,07). По сравнению с плацебо прием монтелукаста снижал общую частоту применения кортикостероидов на 39,8% (p = 0,027). Эффективность лечения монтелукастом была стабильной в течение всего года. Это показывает, что выявленные эффекты лечения могут быть связаны с обострениями, вызванными вирусной инфекцией. Нет доказательств, что данная терапия должна регулярно применяться в течение всего года. В связи с сезонностью обострений лечение монтелукастом предполагается начинать до сезона вирусных инфекций.

Обсуждается продолжительность терапии монтелукастом. Один из вариантов — короткий курс применения монтелука-

ста при интермиттирующей БА у детей. В течение 12 месяцев у 201 пациента в возрасте от 2 до 14 лет с интермиттирующей БА определяли, позволяет ли короткий курс терапии монте-лукастом изменить тяжесть острых эпизодов БА и уменьшить расходы ресурсов здравоохранения на неотложную помощь при БА. В зависимости от возраста назначали 4 или 5 мг монте-лукаста в сутки. Лечение начинали при первом появлении симптомов БА или вирусной инфекции верхних дыхательных путей и проводили в течение 7 дней и более или до 48 часов после разрешения симптомов БА, но не более 20 дней. Такая же терапия проводилась при каждом последующем обострении. Количество обращений в отделения неотложной помощи снизилось на 45,6% ( $p < 0,05$ ).

Профиль безопасности и переносимости монтелукаста изучали в двойном слепом многоцентровом многонациональном исследовании в 93 центрах по всему миру. В этом исследовании 689 детей с БА в возрасте от 2 до 5 лет были разделены на две группы: дети первой группы ( $n = 461$ ) в течение 12 недель получали монтелукаст в дозе 4 мг в форме жевательных таблеток, дети второй группы ( $n = 228$ ) — плацебо. За период лечения детей разного пола и расы практически все параметры контроля БА в группе монтелукаста стабильно улучшались относительно показателей в группе плацебо, наблюдавшиеся различия имели статистическую значимость. Не было выявлено статистически значимых различий при сравнении общей частоты побочных эффектов и частоты повышения уровней печеночных трансаминаз (2,4% в группе плацебо и 1,6% в группе монтелукаста).

Сходные результаты были получены в исследовании В. Кногг и соавт. Из 1148 пациентов 2–5 лет с астмой в разных странах мира у 689 детей в течение 12 недель лечения процент дней с симптомами БА был статистически значимо ниже ( $p = 0,012$ ), а без симптомов БА — статистически значимо выше ( $p = 0,002$ ) в группе монтелукаста, чем в группе плацебо. С точки зрения клинической эффективности монтелукаст характеризуется быстрым развитием эффекта (в течение одного дня после приема дозы). Не выявлено различий в частоте побочных эффектов в группах монтелукаста и плацебо: обострения БА (30% в группе монтелукаста и 38% в группе плацебо), повышения температуры (27% в обеих группах), инфекций верхних отделов дыхательных путей (27% и 28%), рвоты (16% и 20%), фарингита (12% и 15%), кашля (13% и 11%), боли в животе (11% и 9%), диареи (10% и 8%). Статистически значимых различий между группами лечения при оценке частоты лабораторных побочных эффектов также выявлено не было. Следует отметить отсутствие тахифилаксии. У четырех детей из каждой группы имела место передозировка лекарственного препарата (52–72 мг, 13–18 таблеток) в связи с тем, что препарат бесконтрольно находился в зоне досягаемости детей. Побочные эффекты — жажда, мидриаз и сонливость. В течение 24 часов после приема препарата состояние детей восстановилось. При лечении монтелукастом регистрировались случаи синдрома Черджа — Стросса, однако в 97% случаев они были связаны с сопутствующими отменой и снижением дозы системных кортикостероидов, что привело к манифестации ранее существовавшего синдрома. Сообщалось также о психоневрологических расстройствах, хотя ряд данных свидетельствует о том, что они могли быть связаны с самой аллергией или с тяжестью астмы. Тем не менее рекомендуется оценка истории поведенческих

нарушений у пациентов перед началом лечения монтелукастом.

Физическая нагрузка является частым триггером симптомов астмы и бронхоспазма, которые ведут к ограничению физической активности и могут серьезно ухудшать повседневную жизнь, в особенности у детей. Роль лейкотриенов как медиаторов воспаления в дыхательных путях при бронхоспазме из-за нагрузки при астме подтверждается в различных работах и систематических обзорах. Показано, что монтелукаст дает лучший бронхопротективный эффект, чем плацебо, при астме у детей 6–14 лет. Этот эффект сохраняется независимо от того, дается монтелукаст в виде однократной суточной дозы или в виде регулярной терапии. Защитные эффекты монтелукаста характеризовались значительным снижением максимального падения  $ОФВ_1$ , измеренного после нагрузки, и более быстрой по сравнению с плацебо обратимостью симптомов бронхиальной обструкции, связанных с нагрузкой. Протективный эффект монтелукаста, полученный после приема разовой дозы, сохраняется на срок до 24 часов [20].

D. G. Peroni и соавт. оценивали действие монтелукаста по сравнению с плацебо в течение 3 дней лечения в различные интервалы времени (1, 2, 3, 4, 5, 6 и 8 часов) на первый и третий дни у 69 детей с БА. Авторы выявили значительное улучшение параметра  $ОФВ_1$  с первого часа после лечения (11,4%, 95% ДИ 3,2–19,6%), остающееся относительно постоянным в течение долгого времени. Около 50% пациентов не ответили на лечение, что указывало на отсутствие индивидуальной чувствительности к препарату. Одним из факторов, лежащих в основе индивидуальной чувствительности, вероятно, является генетический полиморфизм. Долгосрочный бронхозащитный эффект монтелукаста оценен в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Улучшение функции легких наблюдалось после 4, 8 и 12 недель применения монтелукаста при легкой астме у взрослых (10 мг) и детей (5 мг) через 12 недель лечения, причем толерантность к бронхопротективному эффекту не развивалась. Стойкое дальнейшее улучшение и через 8 недель после прерывания лечения монтелукастом отличает этот препарат от других лекарственных средств, используемых для лечения бронхоспазма на физическую нагрузку ( $\beta_2$ -агонисты, кортикостероиды и кромогликат натрия). Время приема препарата (утром или вечером) не влияет на эффективность монтелукаста.

Сальбутамол был значительно более эффективным, чем монтелукаст (100% и 55% полностью защищенных пациентов соответственно), однако по сравнению с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами монтелукаст является более эффективным средством для краткосрочной защиты от бронхоспазма при физической нагрузке. Монтелукаст лучше, чем будесонид (сам по себе или в комбинации с формотеролом), защищал от бронхоспазмов из-за физической нагрузки.

S. C. Lazarus и соавт. сравнивали действие монтелукаста и беклометазона (160 мкг 2 раза в день) на курящих и некурящих пациентов с легкой астмой. В течение 8 недель улучшение при приеме ингаляционных кортикостероидов ( $ОФВ_1$ , пиковая скорость выдоха и PD20) отмечено только у некурящих, что подтверждает снижение эффективности у курильщиков. Лечение монтелукастом приводило к росту пиковой скорости выдоха у курильщиков, однако показатели

качества жизни улучшились только у некурящих. Полученные результаты позволили предположить, что АЛР могут быть альтернативным методом лечения для курильщиков, страдающих астмой. Изучение влияния пассивного курения у детей школьного возраста в течение 5 месяцев на эффект терапии монтелукастом или плацебо в дополнение к их стандартному лечению показало, что дети с высокой степенью воздействия сигаретного дыма реагировали на монтелукаст уменьшением клинических симптомов, а также снижением концентрации  $LTE_4$  в моче и потребления  $\beta_2$ -агонистов.

Все большее число эпидемиологических и клинических данных свидетельствует о том, что ожирение может оказывать значительное влияние на риск развития астмы, ее тяжесть и контроль. Ожирение считается частично ответственным за неконтролируемость астмы и изменение ответа на противовоспалительное лечение. Повышение уровня лейкотриенов в моче было зарегистрировано у пациентов с более высоким

ИМТ. Это позволяет предположить, что АЛР могут обеспечить эффективное лечение при данном клиническом фенотипе.

### Заключение

В ответе на лечение бронхиальной астмы (БА) участвуют различные факторы: генетический полиморфизм, тяжесть БА и связанные с ней сопутствующие заболевания, воздействие табачного дыма. Необходимо отметить, что приведенные рекомендации основаны на многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, доказавших эффективность и хорошую переносимость оригинального монтелукаста. Хорошая переносимость и простой способ введения монтелукаста позволяют использовать его для начального контролирующего лечения легкой астмы у детей, астмы в сочетании с аллергическим ринитом, вирус-индуцированной астмы как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

### Резюме

**Цель работы:** представить обзор исследований, доказывающих высокую эффективность и безопасность монтелукаста.

**Основные положения.** Монтелукаст представляет собой мощный специфический антагонист лейкотриеновых рецепторов, селективно ингибирующий  $CysLT_1$ -рецепторы цистеиниловых лейкотриенов. Показаниями к применению монтелукаста являются профилактика и длительное лечение аллергического ринита (сезонного и круглогодичного), бронхиальной астмы, астмы в сочетании с аллергическим ринитом. Эффективность и безопасность препарата подтверждены многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями.

**Заключение.** Хорошая переносимость и простой способ введения монтелукаста позволяют использовать его для начального контролирующего лечения у детей от 2 лет как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

**Ключевые слова:** монтелукаст, бронхиальная астма (БА), аллергический ринит.

### Summary

**Objective of the Paper:** To review the studies that prove Montelukast's high efficacy and safety.

**Key Points:** Montelukast is a potent, specific leukotriene receptor antagonist that selectively inhibits cysteinyl leukotriene receptors ( $CysLT_1$ ). Its therapeutic indications include the prevention and long-term treatment of allergic rhinitis (both seasonal and perennial) and asthma with or without allergic rhinitis. Its efficacy and safety has been proven by numerous randomized clinical studies.

**Conclusion:** Its good tolerability and easy administration method make it possible to use Montelukast as an initial controller medication in children aged 2 years and above, either as a single agent or in combination with other drugs.

**Keywords:** Montelukast, asthma, allergic rhinitis.

### Рекомендуемая литература

1. Результаты лечения детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом антагонистами лейкотриеновых рецепторов в сочетании с интервальными гипоксическими тренировками / Н. А. Генне, И. М. Фарбер, У. С. Малявина, Т. В. Курчакова [и др.] // *Вопр. практ. педиатрии*. 2009. № 3. С. 28–33.
2. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy / N. W. Johnston, P. J. Mandhane, J. Dai, J. M. Duncan [et al.] // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120. N 3. P. e702–e712.
3. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis / H. Bisgaard; Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003. Vol. 167. N 3. P. 379–383.
4. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics / P. Giouleka, G. Papatheodorou, P. Lyberopoulos, A. Karakatsani [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest*. 2011. Vol. 41. N 1. P. 30–38.
5. Busse W. W. The role of leukotrienes in asthma and allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. 1996. Vol. 26. N 8. P. 868–879.
6. Combined mediator blockade or topical steroid for treating the unified allergic airway / M. L. Barnes, D. Menzies, T. C. Fardon, P. Burns [et al.] // *Allergy*. 2007. Vol. 62. N 1. P. 73–80.
7. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma / C. E. Baena-Cagnani, W. E. Berger, L. M. DuBuske, S. E. Gurné [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2003. Vol. 130. N 4. P. 307–313.
8. Ducharme F. M. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children / F. M. Ducharme, F. Di Salvo // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2004. N 1: CD002314.
9. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma / I. Stelmach, T. Grzelewski, P. Majak, J. Jerzynska [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008. Vol. 121. N 1. P. 383–389.
10. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity / W. W. Busse, T. B. Casale, M. S. Dykewicz, E. O. Meltzer [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2006. Vol. 96. N 1. P. 60–68.
11. Efficacy of montelukast in patients aged 2 to 5 years with mild asthma / H. Bisgaard, A. Swern, C. A. Tozzi, Q. Yu [et al.] // *Eur. Respir. J*. 2004. Vol. 24. Suppl. 48. P. S2350.
12. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2011.

- URL: <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp> (дата обращения — 15.09.2013).
13. Grzelewski T. Exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children: a comparative systematic review of the available treatment options / T. Grzelewski, I. Stelmach // *Drugs*. 2009. Vol. 69. N 12. P. 1533–1553.
  14. Hallstrand T. S. An update on the role of leukotrienes in asthma / T. S. Hallstrand, W. R. Jr. Henderson // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 10. N 1. P. 60–66.
  15. Kelsay K. Assessing risk: Data from montelukast clinical trials // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124. N 4. P. 697–698.
  16. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group / B. Knorr, J. Matz, J. A. Bernstein, H. Nguyen [et al.] // *JAMA*. 1998. Vol. 279. N 15. P. 1181–1186.
  17. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma / H. Bisgaard, S. Zielen, M. L. Garcia-Garcia, S. L. Johnston [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 171. N 4. P. 315–322.
  18. Montelukast reduces viral-induced asthma exacerbations: The PRE-VIA Study / H. Bisgaard, M. L. Garcia-Garcia, S. L. Johnston, L. Gilles [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 24.
  19. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children / J. P. Kemp, D. P. Skoner, S. J. Szeffler, K. Walton-Bowen [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999. Vol. 83. N 3. P. 231–239.
  20. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast / D. S. Pearlman, J. van Adelsberg, G. Philip, S. A. Tilles [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97. N 1. P. 98–104.
  21. Peters-Golden M. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis / M. Peters-Golden, M. M. Gleason, A. Togias // *Clin. Exp. Allergy*. 2006. Vol. 36. N 6. P. 689–703.
  22. Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise-induced bronchoconstriction / J. H. Kim, S. Y. Lee, H. B. Kim, B. S. Kim [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* 2005. Vol. 39. N 2. P. 162–166.
  23. Rabinovitch N. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E<sub>4</sub>-related albuterol usage and response to montelukast / N. Rabinovitch, M. Strand, K. Stuhlman, E. W. Gelfand // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. N 6. P. 1365–1371.
  24. Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-Empt Study. 100<sup>th</sup> International Conference American Thoracic Society. May 21–26, 2004, Orlando, Florida, USA / C. F. Robertson, R. L. Henry, C. Mellis, D. Fitzgerald [et al.]. Abstract. P. A53.
  25. Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction / G. Philip, D. S. Pearlman, C. Villarán, C. Legrand [et al.] // *Chest*. 2007. Vol. 132. N 3. P. 875–883.
  26. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma / S. C. Lazarus, V. M. Chinchilli, N. J. Rollings, H. A. Boushey [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. N 8. P. 783–790.
  27. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis / G. Philip, A. S. Nayak, W. E. Berger, F. Leynadier [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004. Vol. 20. N 10. P. 1549–1558.
  28. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction / D. G. Peroni, L. Pescollerungg, M. Sandri, I. Chinellato [et al.] // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. N 12. P. 1790–1797.
  29. Virchow J. C. Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis / J. C. Virchow, C. Bachert // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100. N 11. P. 1952–1959.
  30. Wilson A. M. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis / A. M. Wilson, P. M. O'Byrne, K. Parameswaran // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 116. N 5. P. 338–344. ■