

## Антилейкотриеновые препараты в современной терапии бронхиальной астмы у детей

Ю.Л. Мизерницкий, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

### Резюме

В статье освещены современные данные о роли лейкотриенов в патогенезе аллергических заболеваний респираторного тракта, и в частности бронхиальной астмы у детей. Представлены механизмы воздействия, определяющие точки приложения и показания к применению антагониста лейкотриеновых рецепторов – монтелукаста. Приведены результаты клинических исследований, доказывающих его эффективность и безопасность у детей начиная с 2-летнего возраста. Монтелукаст применяют для предупреждения дневных и ночных симптомов бронхиальной астмы, бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой и холодным воздухом, лечения бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте, т. н. аспириновой астмой, облегчения дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного аллергического ринита у детей. Монтелукаст эффективен при бронхиальной астме, провоцируемой вирусной, особенно риновирусной, инфекцией, а также при сочетании бронхиальной астмы и аллергического ринита. В случаях легкой бронхиальной астмы он может с успехом применяться в качестве монотерапии. При необходимости усиления базисной терапии при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме добавление в комплекс лечения монтелукаста может быть альтернативой увеличению дозы ингаляционных глюкокортикостероидов. Препарат хорошо переносится, побочные эффекты при его применении достаточно редки. Следует признать, что в настоящее время антилейкотриеновые препараты заняли свою очерченную нишу в терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей, продемонстрировали свою клиническую эффективность, особенно при определенных патогенетических вариантах заболевания, что убеждает в перспективности их широкого применения в ближайшем будущем.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, аллергический ринит, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л. Антилейкотриеновые препараты в современной терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет.* 2020;(1):134-138. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-134-138.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Anti-leukotriene agents in modern therapy of bronchial asthma in children

Yuriy L. Mizernitskiy, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

### Abstract

The article highlights the present-day knowledge on the role of leukotrienes in the pathogenesis of allergic diseases of respiratory tract such as bronchial asthma in children. It presents the mechanisms of action that determine the points of application and recommended indications for use of Montelukast, a leukotriene receptor antagonist. The clinical trials showed its efficacy and safety in children of 2 years and over. Montelukast is used to prevent daytime and night-time symptoms of bronchial asthma, bronchospasm caused by physical exertion and cold air, treat bronchial asthma in patients with hypersensitivity to acetylsalicylic acid, known as aspirin asthma, improve the daytime and night-time symptoms of seasonal and/or year-round allergic rhinitis in children. Montelukast is effective in bronchial asthma caused by viral, specifically rhinovirus, infections, and in bronchial asthma combined with allergic rhinitis. It can be successfully used as monotherapy in mild bronchial asthma. If situation requires to strengthen the baseline therapy in moderate and severe bronchial asthma, the alternative to increasing the dose of inhaled glucocorticosteroids would be addition of Montelukast to the complex therapy. The drug is well tolerated, side effects are quite rare. It must be admitted that today anti-leukotriene agents have filled a specific market niche in the treatment of bronchial asthma and allergic rhinitis in children, have showed their clinical efficacy, especially in certain phenotypes of the disease, which proves that they would become widely used in the near future.

**Keywords:** children, bronchial asthma, allergic rhinitis, anti-leukotriene drugs, montelukast

**For citation:** Mizernitskiy Yu. L. Anti-leukotriene agents in modern therapy of bronchial asthma in children. *Medical Council.* 2020;(1):134-138. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-134-138.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Рост аллергических заболеваний у детей делает актуальными углубленные исследования патогенеза этой патологии и поиск эффективных методов терапии. Бронхиальная астма (далее БА) у детей – одно из самых распространенных хронических заболеваний. Как свидетельствуют результаты метаанализа, распространенность БА у детей в России в среднем составляет 5,3% [1]. Распространенность аллергического ринита (далее АР) составляет от 10 до 24% [2]. Растет число сочетанных форм аллергической патологии [3].

## ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Знаменательным событием последних десятилетий, ориентированным на решение проблемы БА, стала унификация взглядов на ее патогенез, подходы к диагностике и лечению, реализовавшиеся в середине 90-х гг. прошлого века разработкой и внедрением международного консенсуса GINA (1995) и Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997) [4–6]. Последнее явилось крупной научно-практической разработкой, принесшей весомые практические результаты. Национальные клинические рекомендации по бронхиальной астме выдержали пять переизданий. В свете современных представлений патогенез заболевания представляется очень многообразным [4–6]. Однако, как доказано многочисленными исследованиями, во всех случаях БА у детей ключевым фактором заболевания является лежащее в его основе аллергическое воспаление слизистой оболочки респираторного тракта. В этом процессе задействованы различные клетки организма и вырабатываемые ими биологически активные молекулы – цитокины. Последних в настоящее время известно уже более 100. Одну из ключевых ролей в патогенезе аллергического воспаления играют лейкотриены (LT), синтезируемые в ходе каскада химических преобразований, вызванных аллергической реакцией. При этом, в частности, образуются цистеиниловые лейкотриены LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub>, совокупность которых впервые была в 1938 г. описана патофизиологами W. Fedberg и C. Kellaway как «медленно реагирующая субстанция анафилаксии» (SRS-A), выделенная из яда кобры и вызывающая в эксперименте при введении морским свинкам длительный бронхоспазм, не связанный с действием гистамина [7]. Впоследствии B. Samuelsson и соавт. природа SPS-A была расшифрована как комплекс биологически активных веществ, производных незаменимых полиненасыщенных жирных кислот – лейкотриенов, синтезируемых главным образом из арахидоновой кислоты, входящей в состав клеточных мембран. Активация фосфолипазы А под действием специфических (а в ряде случаев и неспецифических) стимулов приводит к распаду липидов клеточных мембран. Образующаяся при этом арахидоновая кислота под действием фермента 5-липоксигеназы превращается, с одной стороны, в LTB<sub>4</sub>, а с другой – в LTC<sub>4</sub> → LTD<sub>4</sub> → LTE<sub>4</sub>, вместе образующие семейство цистеиниловых лейкотриенов (собственно SPS-A)

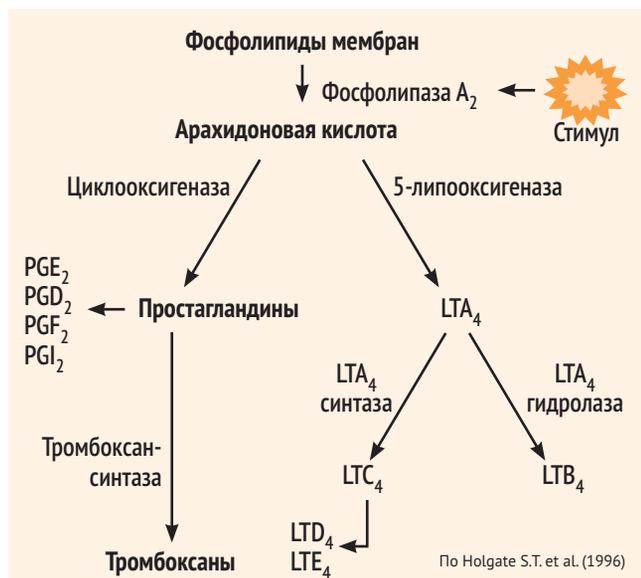
[4–6]. Другим (альтернативным) путем метаболизма арахидоновой кислоты является ее превращение под действием циклооксигеназы в простагландины и тромбоксаны (рис.) [4, 8]. По сути лейкотриены – это жирные кислоты, имеющие в положении 5 гидроксильную группу, а в положении 6 – несколько боковых серосодержащих цепей. Боковыми цепями могут быть глутатион (LTC<sub>4</sub>), цистеинилглицин (LTD<sub>4</sub>) или цистеин (LTE<sub>4</sub>). Лейкотриены вырабатываются эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, мононуклеарами, тучными клетками, базофилами. В отличие от преформированных (предварительно накопленных в тучных клетках), вновь синтезируемые в ходе аллергической реакции медиаторы, каковыми являются лейкотриены, высвобождаются несколько позже и играют основную роль в стойком поддержании аллергического процесса [4, 6, 9]. Лейкотриены играют при БА исключительно важную роль. У больных БА повышенный уровень лейкотриенов обнаруживается в плазме крови, бронхиальном секрете, бронхоальвеолярной лаважной жидкости [10]. Показана выраженная корреляция уровнем LTC<sub>4</sub> и LTD<sub>4</sub>, высвобождаемых из стимулированных лейкоцитов *in vitro*, и тяжести БА у детей.

## РОЛЬ LT В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Синтез LTC<sub>4</sub> усиливается под воздействием интерлейкина-4 (IL-4), Т-хелпера 2 (Th2) цитокинов и снижается под действием эндотоксина. Роль LT в патогенезе БА разнообразна: они вызывают гиперсекрецию слизи, повышение сосудистой проницаемости, отек тканей, нейрональную дисфункцию, а также нарушают цилиарный клиренс и привлекают клетки в очаг воспаления [11]. Лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> вызывают выраженную бронхоконстрикцию в периферических и центральных дыхательных путях (в 100–1000 раз сильнее, чем гистамин) в ответ на различные стимулы: реакцию «антиген – антитело», стимуляцию рецепторов комплемента и др. Лейкотриен В<sub>4</sub> привлекает нейтрофилы в очаг воспаления. Важно заметить, что лейкотриены являются основными медиаторами бронхиальной обструкции, вызванной физической нагрузкой и гипервентиляцией при вдыхании больными БА холодного, сухого воздуха. Это бывает чрезвычайно важным у лиц с гиперреактивностью дыхательных путей, при занятиях отдельными видами спорта, сопровождающихся подобными воздействиями [12]. Помимо локального действия лейкотриенов в дыхательных путях, они обладают такими системными механизмами, как поддержание Th2-опосредованных реакций. Воздействием лейкотриенов объясняются тяжелейшие астматические проявления, связанные с ингибированием циклооксигеназы под воздействием нестероидных противовоспалительных средств, приводящим к многократному увеличению синтеза лейкотриенов у лиц с наследственной метаболической аномалией, именуемой «аспириновой триадой» или «аспириновой астмой» [4].

После детальной расшифровки учеными роли лейкотриенов в патогенезе аллергии резко возрос интерес к поиску средств контроля синтеза и действия этих медиаторов аллергии (рис.).

- **Рисунок.** Схема синтеза лейкотриенов в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты (адапт. по S.T. Holgate)
- **Figure.** Leukotriene synthesis scheme in the cascade of arachidonic acid metabolism (redrawn from S.T. Holgate)



Для воздействия на разные звенья каскада биохимических реакций распада арахидоновой кислоты были разработаны различные классы лекарственных препаратов [13].

- **Ингибиторы 5-липооксигеназы**, напрямую блокирующие активность этого фермента и синтез лейкотриенов (зилеутон).

- **Антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов**, селективно блокирующие связывание LT с соответствующими рецепторами (монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст).

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Многочисленные рандомизированные клинические исследования антилейкотриеновых препаратов показали высокую их эффективность в терапии гиперреактивности и аллергического воспаления бронхов при БА у взрослых и детей [6, 8, 12, 14–22]. Особую популярность приобрел антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст, уменьшающий симптомы БА и АР у детей, обеспечивающий бронхопротективное действие, противовоспалительный эффект и предотвращающий ремоделирование дыхательных путей [18, 21, 23, 24]. Положительный эффект монтелукаста при БА проявляется уже в первые сутки приема, а длительное (до 80 недель) его применение у детей не вызывало тахифилаксии и роста частоты побочных эффектов [25]. Показана сравнимая эффективность базисной терапии монтелукастом и ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) флутиказоном при нетяжелой БА у детей [26]. При этом монтелукаст отчетливо уменьшал количество обращений больных БА за экстренной медицинской помощью и расходы на лечение [27]. Длительная терапия монтелукастом показала высокую

эффективность в купировании часто сопутствующих БА симптомов АР, даже трудно поддающегося лечению другими средствами. При этом максимальный эффект развивался через 2 недели [28].

Особая привлекательность монтелукаста заключается в профиле безопасности и возможности перорального применения 1 раз в сутки. Применяют его у детей с возраста двух лет. В России монтелукаст зарегистрирован в виде жевательных таблеток по 4 мг (для детей 2–5 лет) и по 5 мг (для детей 6–14 лет), а также в виде таблеток в оболочке по 10 мг (для детей с 15 лет и взрослых). Препарат в виде жевательных таблеток или таблеток в оболочке принимают независимо от приема пищи в вечернее время [3]. Применение монтелукаста при легком течении БА экономически более оправдано, чем терапия ингаляционными глюкокортикостероидами [27].

В отличие от среднетяжелой и тяжелой БА, при которых однозначно рекомендуется применение в качестве базисной терапии ИГКС, при легком течении заболевания для базисного лечения может быть с успехом применена монотерапия монтелукастом [13, 22, 26]. При этом в проведенных клинических исследованиях отмечено снижение частоты обострений и достоверное улучшение функции легких. Также при необходимости усиления терапии БА альтернативой увеличению дозы ИГКС может быть добавление в комплекс лечения антилейкотриенов [5].

В связи с многообразным патогенезом БА является очень многоликой болезнью. В фенотипической ее реализации, несмотря на общую направленность, принимают участие самые разнообразные патогенетические механизмы. Это объясняет стремление врачей выделить отдельные фенотипы БА, обусловленные превалированием в патогенезе тех или иных иммунологических и других механизмов, накладывающих свой отпечаток на клинические проявления заболевания.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МОНТЕЛУКАСТА

В этой связи с учетом опыта клинического применения монтелукаста определены современные показания к применению данного препарата. Так, монтелукаст рекомендован для базисной терапии пациентам с БА и/или сопутствующим АР начиная с возраста двух лет. Его применяют для предупреждения дневных и ночных симптомов БА, бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой и холодным воздухом, лечения БА у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте, т. н. аспириновой астмой [4, 5], облегчения дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного АР у детей [6, 8, 9]. Монтелукаст также эффективен при БА, провоцируемой вирусной, особенно риновирусной, инфекцией, а также при сочетании БА и АР.

Имеются сообщения о том, что монтелукаст эффективно уменьшал обструкцию у детей раннего возраста, больных обструктивным бронхитом (wheezing) [29]. В связи с этим закономерно встает вопрос о целесообразности в будущем расширения показаний к его применению в этих случаях уже на ранних этапах формирования БА [7].

В целом антагонисты лейкотриеновых рецепторов хорошо переносятся пациентами [30]. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении монтелукаста, сопоставима с таковой для плацебо в течение как короткого, так и длительного периода лечения. Из наиболее существенных нежелательных эффектов следует отметить боли в животе, головокружение, преходящие нейропсихические нарушения (преимущественно депрессии, агрессии, галлюцинации) [31]. Однако подобные реакции достаточно редки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует признать, что в настоящее время антилейкотриеновые препараты заняли свою нишу в терапии БА и АР у детей, продемонстрировали свою клиническую эффективность, особенно при определенных патогенетических вариантах заболевания, что убеждает в перспективности их широкого применения в ближайшем будущем.



Поступила / Received 28.12.2019  
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020  
Принята в печать / Accepted 12.01.2020

## Список литературы

1. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(4):59–69. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
2. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшер С.А. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(4):43–53. Режим доступа: <http://rus-alljournal.ru/sc/pdf/4-2018.pdf>.
3. Сулайманов Ш.А., Муратова Ж.К. Эпидемиология и коморбидность аллергических заболеваний у детей. В: Мизерницкий Ю.Л. (ред.) *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. Выпуск 16. М.: Медпрактика-М; 2016. С. 179–181. Режим доступа: <https://www.books-up.ru/ru/excerpt/pulmonologiya-detskogo-vozrasta-problemy-i-resheniya-vyp-16-3819057/?page=7>.
4. Каганов С.Ю. (ред.) *Бронхиальная астма у детей*. М.: Медицина; 1999. 368 с.
5. Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. (ред.). *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики»*. 5-е изд. М.; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
6. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма. В: Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред.). *Хронические заболевания легких у детей*. М.: Практика; 2011. С. 149–168.
7. Haq I., Harris C., Taylor J., McKean M.C., Brodli M. Should we use montelukast in wheezy children? *Arch Dis Child*. 2017;102(11):997–998. doi: 10.1136/archdischild-2017-312655.
8. Мизерницкий Ю.Л. Ключевые подходы к терапии бронхиальной астмы у детей на современном этапе. *Педиатрия – приложение к журналу Consilium Medicum*. 2014;(4):25–27.
9. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(4):128–132. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132.
10. Csoma Z.I., Kharitonov S.A., Balint B., Bush A., Wilson N.M., Barnes P.J. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;(166):1345–1349. Available at: [https://pediatrics.aappublications.org/content/112/Supplement\\_2/471.3.short](https://pediatrics.aappublications.org/content/112/Supplement_2/471.3.short).
11. Visitsunthorn N., Chirdjirapong V., Santadilok S., Pajarn P., Jirapongsananuruk O., Komoltri C., Vichyanon P. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity and lung function in asthmatic children aged 6–13 years. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(2):127–133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21980827>.
12. Маринич В.В., Мизерницкий Ю.Л. Бронхоспазм физической нагрузки у спортсменов-подростков. В: Мизерницкий Ю.Л. (ред.) *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. Выпуск 15. М.: Медпрактика-М; 2016. С. 217–221. Режим доступа: <https://www.books-up.ru/excerpt/pulmonologiya-detskogo-vozrasta-problemy-i-resheniya-vyp-15-3668632/?page=1>.
13. Nagao M., Ikeda M., Fukuda N., Habukawa C., Kitamura T., Katsunuma T., Fujisawa T. LePAT (Leukotriene and Pediatric Asthma Translational Research Network) investigators. Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: A randomized controlled trial. *Allergol Int*. 2018;67(1):72–78. doi: 10.1016/j.alit.2017.04.008.
14. Геппе Н.А., Фарбер И.М. Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни. *Пульмонология*. 2009;(5):113–118.
15. Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение антилейкотриеновых препаратов в современной терапии бронхиальной астмы у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2014;(3):16–18. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/klinicheskoe\\_znachenie\\_antileykotrienovykh\\_preparatov\\_v\\_sovremennoy\\_terapii\\_bronkhialnoy\\_astmy\\_u\\_det.html](https://umedp.ru/articles/klinicheskoe_znachenie_antileykotrienovykh_preparatov_v_sovremennoy_terapii_bronkhialnoy_astmy_u_det.html).
16. Мизерницкий Ю.Л. Антилейкотриены в терапии бронхиальной астмы у детей (ожидаемые и реальные успехи). *Медицинский совет*. 2014;(14):46–49. doi: 10.21518/2079-701X-2014-14-46-49.
17. Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;(161):73–76. doi: 10.1164/ajrccm.161.supplement\_1.tta-15.
18. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J., Tozzi C.A., Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–322. doi: 10.1164/rccm.200407-8940C.
19. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of ent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*. 2001;108(3):E48. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/11813615\\_Montelukast\\_a\\_Leukotriene\\_Receptor\\_Antagonist\\_for\\_the\\_Treatment\\_of\\_Persistent\\_Asthma\\_in\\_Children\\_Aged\\_2\\_to\\_5\\_Years](https://www.researchgate.net/publication/11813615_Montelukast_a_Leukotriene_Receptor_Antagonist_for_the_Treatment_of_Persistent_Asthma_in_Children_Aged_2_to_5_Years).
20. Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):370–376. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833bfa20.
21. Tenero L., Piazza M., Sandri M., Azzali A., Chinellato I., Peroni D., Boner A., Piacentini G. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(5):77–83. doi: 10.2500/aap.2016.37.5978.
22. Wahn U., Dass S.B. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. *Clin Ther*. 2008;(30):1026–1035. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.05.018.
23. Henderson WR. Jr., Chiang G.K.S., Tien Y.-T., Chi E.Y. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):718–728. doi: 10.1164/rccm.200501-0880C.
24. Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F., Hendeles L., Boulet L.P., Wei L.X., Efthimiadis A.E., Zhang J., Hargreave F.E. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: A randomized, controlled trial. *Eur Respir J*. 1999;14(1):12–18. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a04.x.
25. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA*. 1998;279(15):1181–1186. doi: 10.1001/jama.279.15.1181.
26. Massingham K., Fox S., Smaldone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with montelukast versus inhaled corticosteroids. *J Pediatr Health Care*. 2014;28(1):51–62. doi: 10.1016/j.pedhc.2012.11.005.
27. Stanford R.H., Shah M., Chaudhari S.L. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years. *Open Respir Med J*. 2012;(6):37–43. doi: 10.2174/1874306401206010037.
28. Adelsberg J., Philip G., Pedinoff A.J., Meltzer E.O., Ratner P.H., Menten J. et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy*. 2003;(58):1268–1276. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00261.x.
29. Keskin O., Arik Yilmaz E., Motzkus C., Sackesen C., Lilly C.M., Kalayci O. The effect of montelukast on early-life wheezing: A randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(1):50–57. doi: 10.1111/pai.12822.
30. Ducharme F.M., Bénard B. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J*. 2017;22;50(5). pii:1702135. doi: 10.1183/13993003.02135-2017.
31. Haarman M.G., van Hunsel F., de Vries T.W. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(5). doi: 10.1002/prp2.341.

## References

- Batozhargalova B.T., Mizernitskiy Y.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4):59–69. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
- Ilna N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Polner S.A. Federal Clinical Recommendations. Allergic rhinitis. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2018;15(4):43–53. (In Russ.) Available at: <http://rusalljournal.ru/sc/pdf/4-2018.pdf>.
- Sulaymanov Sh.A., Muratova Zh.K. Epidemiology and comorbidity of allergic diseases in children. In: Mizernitskiy Yu. L. (ed.) *Pediatric pulmonology: problems and solutions*. Issue 16. Moscow: Medpractika-M; 2016. pp. 179–181. (In Russ.) Available at: <https://www.books-up.ru/ru/excerpt/pulmonologiya-detskogo-voznrsta-problemy-i-resheniya-vyp-16-3819057/?page=7>.
- Kaganov S.Yu. (ed.). *Bronchial asthma in children*. M.: Meditsina; 1999. 368 p. (In Russ.)
- Chuchalin A.G., Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitskiy Yu.L., Revyakina V.A. (eds.) *National Program: Bronchial asthma in children. Treatment Strategy and Prevention*. 5<sup>th</sup> ed. Moscow; 2017. 160 p. (In Russ.) Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Mizernitskiy Yu. L. Bronchial asthma. In: Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu. L. (ed.). *Chronic lung diseases in children*. Moscow: Practica; 2011, pp. 149–168. (In Russ.)
- Haq I., Harris C., Taylor J., McKean M.C., Brodli M. Should we use montelukast in wheezy children? *Arch Dis Child*. 2017;102(11):997–998. doi: 10.1136/archdischild-2017-312655.
- Mizernitskiy Yu. L. Key approaches to the treatment of bronchial asthma in children at the present stage. *Pediatrics – suppl. Consilium Medicum*. 2014;(4):25–27. (In Russ.)
- Mizernitskiy Y.L., Sulaimanov S.A. Anti-leukotriene drugs in modern pediatric practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(4):128–132. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132.
- Csoma Z.I., Kharitonov S.A., Balint B., Bush A., Wilson N.M., Barnes P.J. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(13):1345–1349. Available at: [https://pediatrics.aappublications.org/content/112/Supplement\\_2/471.3.short](https://pediatrics.aappublications.org/content/112/Supplement_2/471.3.short).
- Visitsunthorn N., Chirdjirapong V., Santadillog S., Pajarn P., Jirapongsananuruk O., Komoltri C., Vichyanon P. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity and lung function in asthmatic children aged 6–13 years. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(2):127–133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21980827>.
- Marinich V.V., Mizernitskiy Yu. L. Effort-induced bronchospasm in teenage athletes. In: Mizernitskiy Yu. L. (ed.) *Pediatric pulmonology: problems and solutions*. Issue 15. Moscow: Medpractika-M; 2016, pp. 217–221. (In Russ.) Available at: <https://www.books-up.ru/excerpt/pulmonologiya-detskogo-voznrsta-problemy-i-resheniya-vyp-15-3668632/?page=1>
- Nagao M., Ikeda M., Fukuda N., Habukawa C., Kitamura T., Katsunuma T., Fujisawa T. LePAT (Leukotriene and Pediatric Asthma Translational Research Network) investigators. Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: A randomized controlled trial. *Allergol Int*. 2018;67(1):72–78. doi:10.1016/j.alit.2017.04.008.
- Geppe N.A., Farber I.M. The use of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of bronchial asthma in infants. *Pul'monologiya = Russian pulmonology*. 2009;(5):115–118. (In Russ.)
- Mizernitskiy Yu. L. Clinical significance of anti-leukotriene drugs in modern therapy of bronchial asthma in children. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya = Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*. 2014;(3):16–18. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/klinicheskoe\\_znachenie\\_antileukotrienovykh\\_preparatov\\_v\\_sovremennoy\\_terapii\\_bronkhialnoy\\_astmy\\_u\\_det.html](https://umedp.ru/articles/klinicheskoe_znachenie_antileukotrienovykh_preparatov_v_sovremennoy_terapii_bronkhialnoy_astmy_u_det.html).
- Mizernitskiy Y.L. Antileukotrienes in the treatment of bronchial asthma in children: expected and real success. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. (In Russ.) 2014;(14):46–49. doi: 10.21518/2079-701X-2014-14-46-49.
- Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;(161):73–76. doi: 10.1164/ajrccm.161.supplement\_1.t1ta-15.
- Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J., Tozzi C.A., Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–322. doi: 10.1164/ajrccm.200407-8940C.
- Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of ent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*. 2001;108(3):E48. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/11813615\\_Montelukast\\_a\\_Leukotriene\\_Receptor\\_Antagonist\\_for\\_the\\_Treatment\\_of\\_Persistent\\_Asthma\\_in\\_Children\\_Aged\\_2\\_to\\_5\\_Years](https://www.researchgate.net/publication/11813615_Montelukast_a_Leukotriene_Receptor_Antagonist_for_the_Treatment_of_Persistent_Asthma_in_Children_Aged_2_to_5_Years).
- Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):370–376. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833bfa20.
- Tenero L., Piazza M., Sandri M., Azzali A., Chinellato I., Peroni D., Boner A., Piacentini G. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(5):77–83. doi: 10.2500/aap.2016.37.3978.
- Wahn U., Dass S.B. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. *Clin Ther*. 2008;(30):1026–1035. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.05.018.
- Henderson W.R. Jr., Chiang G.K.S., Tien Y.-T., Chi E.Y. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):718–728. doi: 10.1164/rccm.200501-0880C.
- Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F., Hendeles L., Boulet L.P., Wei L.X., Efthimiadis A.E., Zhang J., Hargreave F.E. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: A randomized, controlled trial. *Eur Respir J*. 1999;14(1):12–18. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a04.x.
- Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA*. 1998;279(15):1181–1186. doi: 10.1001/jama.279.15.1181.
- Massingham K., Fox S., Smaldone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with montelukast versus inhaled corticosteroids. *J Pediatr Health Care*. 2014;28(1):51–62. doi: 10.1016/j.pedhc.2012.11.005.
- Stanford R.H., Shah M., Chaudhari S.L. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years. *Open Respir Med J*. 2012;(6):37–43. doi: 10.2174/1874306401206010037.
- Adelsberg J., Philip G., Pedinoff A.J., Meltzer E.O., Ratner P.H., Menten J. et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy*. 2003;(58):1268–1276. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00261.x.
- Keskin O., Arik Yilmaz E., Motzkus C., Sackesen C., Lilly C.M., Kalayci O. The effect of montelukast on early-life wheezing: A randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(1):50–57. doi: 10.1111/pai.12822.
- Ducharme F.M., Bénard B. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J*. 2017;22;50(5). pii:1702135. doi: 10.1183/13993003.02135-2017.
- Haarman M.G., van Hunsel F., de Vries T.W. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(5). doi: 10.1002/prp2.341.

## Информация об авторе:

**Мизерницкий Юрий Леонидович**, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: yulmiz@mail.ru

## Information about the author:

**Yuriy L. Mizernitskiy**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Head of Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Autonomous Structural Subdivision “Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics” of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of Children’s Research and Practical Pulmonary Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; e-mail: yulmiz@mail.ru