

Заключение экспертов РААКИ
«Антилейкотриеновые препараты: эффективность и безопасность»
в вопросах и ответах

Авторы:

Ильина Наталья Ивановна, Москва. Д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе – главный врач ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии ФМБА России

Курбачева Оксана Михайловна, Москва. Д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России

Ненашева Наталья Михайловна, Москва. Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Астафьева Наталья Григорьевна, Саратов. Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России

Бельтюков Евгений Кронидович, Екатеринбург. Д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог МЗ Свердловской области и Уральского ФО

Демко Ирина Владимировна, Красноярск. Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный терапевт-пульмонолог Сибирского Федерального округа, главный аллерголог Сибирского Федерального округа, главный пульмонолог и аллерголог МЗ Красноярского края

Жестков Александр Викторович, Самара. Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Самарский ГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ Самарской области; главный пульмонолог Приволжского ФО

Осипова Галина Леонидовна, Москва. Д.м.н., заведующая отделом клинических исследований ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России

Цистеиниловые лейкотриены (Цис-ЛТ) (ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄), обладающие выраженными провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами, являются важными медиаторами, участвующими в патогенезе бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР). Цис-ЛТ активируют, по крайней мере, два типа рецепторов на гладкомышечных клетках, индуцируя их сокращение, и на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость сосудов, причем в отношении влияния на сосудистую проницаемость они в 100 раз эффективнее гистамина. Кроме этого, эти медиаторы усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, таким образом способствуя развитию субэпителиального фиброза. Подавляющее большинство фармакологических эффектов Цис-ЛТ, имеющих отношение к патофизиологии БА и АР, осуществляются через активацию специфических цис-ЛТ₁-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках. Поэтому применение фармакологических препаратов, являющихся антагонистами цис-ЛТ₁-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст), является давно одобренной во многих странах мира и хорошо зарекомендовавшей себя фармакотерапией БА и АР у

взрослых и детей. Самым часто применяемым препаратом этой группы является монтелукаст.

Существует большая доказательная база рандомизированных клинических исследований и исследований в реальной практике, демонстрирующих эффективность монтелукаста в улучшении симптомов и легочной функции при БА, уменьшении частоты обострений астмы и потребности в коротко-действующих β 2-агонистах (КДБА), редукции эозинофилии крови и мокроты у взрослых и детей с БА различной степени тяжести [1,2]. Монотерапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов (в частности, монтелукастом), может быть альтернативой ИГКС у пациентов с легкой персистирующей БА (степень 2), не желающих или по каким-то причинам не могущих принимать ИГКС, что отмечено в федеральных и международных руководствах по БА [3,4]. На ступенях 3 и 4 монтелукаст может быть альтернативой комбинированной терапии (вместо дополнения к ИГКС длительно-действующих β 2-агонистов (ДДБА) можно добавить антагонист ЛТ рецепторов) [3,4]. Цис-ЛТ являются медиаторами, активно участвующими в формировании воспаления и в верхних дыхательных путях при АР, поэтому антилейкотриеновые препараты наиболее полно отвечают принципу единой системной терапии БА и АР. Существует множество исследований, доказывающих эффективность монтелукаста у пациентов с АР [5-7].

В марте этого года FDA (Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) потребовало внести информацию о возможных серьезных изменениях в поведении и настроении в результате терапии монтелукастом (оригинальный монтелукаст и генерики) в виде предупреждения на каждой упаковке лекарственного препарата.

В этой связи возникает много вопросов у практикующих врачей относительно пользы и риска терапии монтелукастом пациентов с БА и АР.

Вопрос: насколько новой является информация о побочных психоневрологических эффектах монтелукаста, опубликованная FDA?

Монтелукаст считается безопасным лекарственным препаратом, связанным с появлением лишь нескольких побочных реакций, обычно по виду и частоте не отличающихся от реакций, возникающих на плацебо. Общая распространенность нежелательных побочных реакций по результатам клинических исследований, свидетельствует, что она сопоставима с плацебо и назначение монтелукаста в качестве дополнительной терапии не увеличивает частоту этих реакций у взрослых и детей, по сравнению с терапией ИГКС и ДДБА, что было продемонстрировано в ряде мета-анализов [1,2,8]. Наиболее частые нежелательные побочные реакции, отмеченные во всех клинических исследованиях, были связаны с инфекцией верхних дыхательных путей, ухудшением астмы, фарингитом и лихорадкой [8,9]. Однако, по мере накопления данных по использованию монтелукаста в рутинной клинической практике, стали поступать отдельные сообщения о нейropsychических побочных эффектах (волнение, агрессивное поведение, беспокойство, расстройство сна, депрессия, суицидальное поведение и мысли (включая суицидальные попытки), возможно связанные с применением препарата. Учитывая широкое применение монтелукаста у детей и взрослых с аллергическими заболеваниями и обеспокоенность по поводу этой потенциальной связи, было инициировано проведение ряда сравнительных анализов частоты психоневрологических нежелательных явлений у пациентов (детей и взрослых), получавших монтелукаст и плацебо [10,11]. В общей сложности 35 взрослых и 11 педиатрических плацебо-контролируемых клинических исследований были проанализированы: 11 673 пациента получали монтелукаст, 8 827 - плацебо и 4 724 - активный контроль. Частота пациентов с нежелательными явлениями, связанными с измененным поведением, не отличалась в группе монтелукаста и плацебо/контроля (2,73% и 2,27% соответственно) и была редкой [11]. У 9 929 пациентов, принимавших монтелукаст, был идентифицирован 1 случай (0,01%), классифицированный как

суицидальное мышление, но ни одного суицидального случая не зарегистрировано. По результатам плацебо-контролируемых испытаний у 7780 и 4724 пациентов, принимающих плацебо и активный контроль – соответственно, не было отмечено ни одного случая суицидального поведения[10].

Несмотря на то, что представленные данные не свидетельствовали о каких – либо проблемах, связанных с суицидальным поведением, FDA в качестве меры предосторожности в июне 2009 года потребовало, чтобы производители антилейкотриеновых препаратов включали нейropsychиатрические побочные эффекты в инструкции к препарату. В сообщениях о рисках FDA рекомендовало пациентам и лицам, назначающим препараты, следить за возможностью возникновения психоневрологических событий, связанных с этими лекарствами. Акцент на безопасность и возникновение побочных психоневрологических событий вполне объясним, с учетом общей статистики поведенческих расстройств, саморазрушительного поведения в популяции (в мире происходит ежегодно 4 млн смертей по причине суицида, и 19 млн случаев – незавершенные самоубийства вне связи с фармакотерапией)

В последующем был выполнен ряд исследований и анализов в реальной клинической практике, преимущественно у детей и подростков, оценивающих частоту возникновения нервно-психических расстройств у пациентов, получавших монтелукаст, и показавших повышенную частоту этих явлений [12,13,14]. Наиболее частыми психоневрологическими нежелательными явлениями были раздражительность, агрессивность и нарушения сна. После обзора доступной информации относительно риска развития психоневрологических осложнений в результате применения монтелукаста, FDA в марте 2020 года усилило существующие предупреждения о возможных серьезных изменениях в поведении и настроении в результате терапии монтелукастом (оригинальный монтелукаст и генерики) в виде письменного упоминания о них на каждой упаковке лекарственного препарата.

Вопрос: каковы показания для назначения монтелукаста в настоящее время?

1. Бронхиальная астма.

Монтелукаст показан для длительной контролирующей терапии БА у детей с 2-х лет, подростков и взрослых.

- 2 степень терапии (легкая астма)^{3,4}
 - Альтернатива низким дозам ИГКС при сочетании астмы с аллергическим ринитом^{6,7}
 - 2 линия терапии после ИГКС
- 3 степень терапии (среднетяжелая астма)^{3,4}
 - Комбинация с низкими дозами ИГКС как альтернатива средним дозам ИГКС или низким дозам ИГКС+ДДБА
- 4 степень терапии (тяжелая астма)^{3,4}
 - Комбинация со средними дозами ИГКС+ДДБА как альтернатива высоким дозам ИГКС
- 5 степень терапии (тяжелая астма)^{3,4}
 - Комбинация с высокими дозами ИГКС+ДДБА
- Несогласие или невозможность лечения препаратами ИГКС, ДДБА^{3,4}

2. Аллергический ринит.

Монтелукаст показан для длительной контролирующей терапии АР у детей с 2-х лет, подростков и взрослых.

- 2 степень терапии^{15, 16}
 - в качестве монотерапии
- 3 степень терапии^{15, 16}
 - в комбинации с ИГКС и антигистаминными препаратами

Вопрос: в каких клинических ситуациях назначение терапии антагонистами ЛТ рецепторов наиболее целесообразно?

- 1. Фенотипы астмы, при которых начало/ усиление базисной терапии блокатором ЛТ рецепторов (монтелукаст) наиболее рационально:**
 - Астма + аллергический ринит^{6,7}
 - Обостряемое НПВС/аспирином респираторное заболевание, или «Аспириновая астма»¹⁷
 - Астма физического усилия¹⁸⁻²⁰
 - Астма у пациентов с избыточным весом / ожирением^{21,22}
 - Астма у курильщиков^{23,24}
- 2. Сезонный и круглогодичный АР.** Монтелукаст показан для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного АР у детей с 2-х лет, подростков и взрослых. Для контроля симптомов АР монтелукаст может приниматься как в качестве монотерапии при легких проявлениях АР, так и в качестве комбинации с антигистаминными препаратами и ИнГКС при среднетяжелых/тяжелых симптомах АР.

Вопрос: существуют ли ограничения для назначения монтелукаста в настоящее время?

Противопоказаниями к назначению монтелукаста являются: детский возраст до 2-х лет, повышенная чувствительность к препарату, фенилкетонурия. Монтелукаст следует применять при беременности и в период грудного вскармливания только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальные риски для плода или ребенка.

В целом, монтелукаст хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены препарата. Общая частота побочных эффектов при лечении препаратом монтелукаст сопоставима с их частотой при приеме плацебо.

По мнению экспертов, монтелукаст не следует назначать пациентам, имеющим психические заболевания, психомоторную гиперактивность или склонность к саморазрушающему поведению. При появлении симптомов нарушения сна, включая ночные кошмары, тревожность, возбуждение, агрессивное поведение, психомоторную гиперактивность, депрессию и суицидальные мысли на фоне терапии монтелукастом, препарат следует отменить и более не назначать, рассмотрев другие фармакотерапевтические возможности.

Монтелукаст можно назначать вместе с другими лекарственными препаратами, применяемыми для длительного лечения БА и/или АР.

Вопрос: как долго можно назначать монтелукаст?

Специальных указаний по продолжительности лечения монтелукастом не описано. Препарат предназначен для базисной противовоспалительной терапии и в случае хорошей переносимости может использоваться в течение продолжительного периода (месяцы, годы).

Вопрос: Какова частота серьезных психоневрологических осложнений, включая случаи суицида, при применении монтелукаста с учетом литературных данных и собственного опыта экспертов?

Как уже указывалось выше, частота психоневрологических осложнений при применении монтелукаста крайне редкая и не отличается от таковой в группе плацебо, а частота серьезных психоневрологических осложнений также была одинаковой и составила 0,03% в обеих группах [11]. У 9 929 пациентов, принимавших монтелукаст, был идентифицирован 1 случай, классифицированный как суицидальное мышление, и не было выявлено ни одного подобного случая у пациентов, принимающих плацебо и активный

контроль, из 7780 и 4724 участников исследования соответственно [10]. Вместе с тем в условиях реальной клинической практики у детей с БА, начавших прием монтелукаста, отмечался заметный риск возникновения нервно-психических расстройств, приводящих к прекращению лечения монтелукастом [12,13]. По результатам исследования FDA (Sentinel System), изучившего риск психоневрологических осложнений у пациентов 6-ти лет и старше, страдавших БА (n=457 377) и получавших монтелукаст, по сравнению с пациентами, лечившимися ИГКС, проведенного в период с 01 января 2010 г по 30 сентября 2015 г., не было выявлено повышенного риска для монтелукаста [25]. В этом наблюдении отмечено 4 случая суицида (два у пациентов, получавших монтелукаст, и два – у получавших ИГКС), все эти пациенты были старше 18 лет и имели психические заболевания в анамнезе [25].

Эксперты проанализировали собственный многолетний опыт применения монтелукаста у пациентов (взрослых и детей) с БА и/или АР. Случаи нежелательных побочных эффектов терапии монтелукастом в виде изменения поведения (раздражительность, депрессия, психомоторная гиперактивность), нарушения сна (бессонница, яркие красочные сновидения) были редки в практике экспертов и составили не более 2-х наблюдений у каждого эксперта. Серьезных психоневрологических осложнений не наблюдалось. Отмена монтелукаста привела к быстрой и полной редукции указанных побочных эффектов.

Эксперты считают, что монтелукаст, как и любой лекарственный препарат, следует назначать пациентам, взвесив пользу и риск. Вместе с тем, учитывая, что абсолютное большинство пациентов с БА и АР эффективно и длительно принимают монтелукаст при хорошей переносимости и отсутствии каких-либо нежелательных побочных эффектов, нерационально отказываться от назначения этого препарата. Следует помнить, что чрезмерная осторожность может привести к тому, что эффективное лечение не будет назначено пациентам, которые могут получить от него пользу.

Вопрос: Каковы возможные причины развития нежелательных побочных эффектов психоневрологического характера при приеме антилейкотриеновых препаратов?

На сегодняшний день причины нежелательных побочных эффектов психоневрологического характера при приеме антилейкотриеновых препаратов неизвестны. Существуют исследования на животных, которые показывают, что монтелукаст может воздействовать непосредственно на клетки мозга. Перорально вводимый монтелукаст (10 мг / кг / день в течение 7 дней) обнаруживался в тканях мозга и спинномозговой жидкости у крыс, что свидетельствует о его способности преодолевать гематоэнцефалический барьер [26].

Следует учитывать и вероятные косвенные объяснения. Психоневрологические осложнения на фоне терапии монтелукастом в реальной клинической практике существенно чаще отмечаются у детей и подростков с БА, по сравнению с взрослыми пациентами. Также известно, что дети с астмой и их родители значимо чаще имеют различные психические расстройства, чем дети без БА и их семьи [27, 28]. Таких пациентов обычно не включают в рандомизированные контролируемые исследования, что может объяснить и низкую частоту психоневрологических осложнений в этих исследованиях. Нельзя не учесть и влияние информации о возможных психоневрологических осложнениях монтелукаста, включенной в 2009 году по требованию FDA в инструкции всех производителей, что привело к росту сообщений о подобных нежелательных побочных реакциях [29].

Вопрос: Что делать, если у пациента возникли нежелательные явления при приеме препарата монтелукаст?

Эксперты пришли к согласию, что при первичном назначении монтелукаста необходимо предупреждать пациентов и/или их родителей о потенциально возможных побочных явлениях психоневрологического спектра. Необходимо также инструктировать пациентов

о необходимости прекращения применения препарата при появлении описанных побочных эффектов. В большинстве случаев, описанных в литературе и имевшихся в клинической практике экспертов, прекращение приема монтелукаста приводило к быстрому исчезновению психоневрологических нарушений и не требовало назначения дополнительной терапии для их коррекции. Также стоит рекомендовать в короткое время обратиться к лечащему врачу для принятия решения о коррекции противоастматической терапии, так как отказ от базисной противовоспалительной терапии может привести к потере контроля бронхиальной астмы и аллергического ринита.

О всех случаях нежелательных эффектов в соответствии с существующим законодательством врач должен отправить сообщение в Росздравнадзор. Поступающие сведения обеспечивают возможность анализа Росздравнадзором данных о безопасности лекарственных препаратов, установления причинно-следственной связи между их применением и возникновением побочных действий, оценки их тяжести и исхода, а также рассмотрения вопроса о проведении мероприятий по контролю качества, эффективности и безопасности данных лекарственных препаратов.

Резюме

- Монтелукаст (антагонист цистеинил-лейкотриеновых рецепторов) по-прежнему остается препаратом базисной терапии при бронхиальной астме и аллергическом рините как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.
- Противопоказанием к назначению монтелукаста являются: детский возраст до 2-х лет, повышенная чувствительность к препарату, фенилкетонурия.
- При беременности и в период грудного вскармливания монтелукаст следует применять только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальные риски для плода или ребенка.
- Монтелукаст имеет высокий уровень безопасности, побочные эффекты развиваются редко, обычно бывают легкими и не требуют отмены препарата.
- Нейропсихические побочные эффекты в виде изменений поведения (раздражительность, депрессия, психомоторная гиперактивность) и нарушений сна (бессонница, яркие красочные сновидения) развиваются очень редко (не более 2-х наблюдений в практике у каждого эксперта).
- В литературе есть сведения о единичных случаях суицидального поведения у пациентов, принимающих монтелукаст, однако четкой связи между этими нейропсихическими симптомами и приемом монтелукаста не установлено. В практике экспертов, имеющих многолетний опыт применения монтелукаста, таких случаев не наблюдалось вообще.
- Учитывая возможное (хоть и крайне редкое) развитие психоневрологических симптомов, следует воздерживаться от назначения монтелукаста пациентам, имеющим психические заболевания, психомоторную гиперактивность или склонность к саморазрушающему поведению.
- При первичном назначении монтелукаста необходимо предупреждать пациентов и/или их родителей о потенциально возможных побочных явлениях психоневрологического спектра.
- В случаях развития побочных психоневрологических явлений следует немедленно отменить препарат и провести коррекцию базисной терапии.
- Ограничений по длительности приема монтелукаста не существует: при эффективности и отсутствии побочных явлений он может использоваться месяцы и даже годы.

Литература:

1. Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(10):756–67. doi: 10.7326/M15-1059.
2. Zhang HP, Jia CE, Lv Y, Gibson PG, Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(4):278–87. doi: 10.2500/aap.2014.35.3745.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы, пересмотр 2019 г. - [электронный ресурс] <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/> (дата обращения 24.06.2020)
4. GINA 2020. www.ginasthma.org
5. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs.* 2007;67:887–901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005.
6. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy.* 2006;61(6):737–42. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01007.x
7. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients. *J Asthma.* 2010;47:986–93. doi: 10.1080/02770903.2010.494753.
8. Nwokoro C, Pandya H, Turner S, Eldridge S, Griffiths CJ, Vulliamy T, et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(10):796–803
9. Hans Bisgaard, David Skoner, Maria L Boza, Carol A Tozzi, Kathleen Newcomb, Theodore F Reiss, Barbara Knorr, Gertrude Noonan. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol.* 2009 Jun;44(6):568-79. doi: 10.1002/ppul.21018.
10. George Philip, Carolyn Hustad, Gertrude Noonan, Marie-Pierre Malice, Alan Ezekowitz, Theodore F Reiss, Barbara Knorr. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Oct;124(4):691-6.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.010.
11. George Philip, Carolyn Hustad, Gertrude Noonan, Marie-Pierre Malice, Alan Ezekowitz, Theodore F Reiss, Barbara Knorr. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of Montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Oct;124(4):699-706.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.011
12. Bygdell M, Brunlöf G, Wallerstedt SM, et al. Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 79–86
13. Brigitte Benard, Valérie Bastien, Benjamin Vinet, Roger Yang, Maja Krajinovic, Francine M Ducharme Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J.* 2017 Aug 17;50(2):1700148. doi: 10.1183/13993003.00148-2017. Print 2017 Aug.
14. Meindina G Haarman, Florence van Hunsel, Tjalling W de Vries. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect.* 2017 Oct;5(5):e00341. doi: 10.1002/prp2.341.
15. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Союз педиатров России. Пересмотр 2019 (Проект. http://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf)
16. Brożek J.L., Bousquet J, Agache I., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision // *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(4): 950-958.

17. Sven-Erik Dahlén, Kerstin Malmström, Ewa Nizankowska, Barbro Dahlén, Piotr Kuna, Marek Kowalski, William R Lumry, César Picado, Donald D Stevenson, Jean Bousquet, Romain Pauwels, Stephen T Holgate, Aditi Shahane, Ji Zhang, Theodore F Reiss, Andrew Szczeklik. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Respir Crit Care Med*. 2002 Jan 1;165(1):9-14. doi: 10.1164/ajrccm.165.1.2010080.
18. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendeles L, et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Immunol*. 2006;97:98–104. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61377-4
19. Peroni DG, Pescollderung L, Sandri M, Chinellato I, Boner AL, Piacentini GL. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Med*. 2011;105(12):1790–7. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.007
20. de Benedictis FM, Del Giudice MM, Forenza N, et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J*. 2006;28:291–295
21. Peters-Golden M, Swern A, Bird S, et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006 27:495-503.
22. Sutherland ER, Camargo CA, Jr, Busse WW, et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(1):20–25. doi: 10.2500/aap.2010.31.3307.
23. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783-90
24. Price D, Popov T, Bjermer L, et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:763-71.
25. Информация доступна по ссылке <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>
26. Marschallinger J, Schäffner I, Klein B, Gelfert R, Rivera FJ, Illes S, et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. *Nat Commun* 2015;6:8466.
27. Blackman JA, Gurka MJ. Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children. *J Dev Behav Pediatr* 2007; 28: 92–99.
28. Easter G, Sharpe L, Hunt CJ. Systematic review and meta-analysis of anxious and depressive symptoms in caregivers of children with asthma. *J Pediatr Psychol* 2015; 40: 623–632.
29. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, et al. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 858–864