

# Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы

И.А.Баранова  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

## Резюме

Обсуждаются распространенность, патофизиология, классификация, фенотипы и подходы к терапии бронхиальной астмы. Рассмотрена роль лейкотриенов в процессах воспаления и ремоделирования. Особое внимание уделено клиническим рекомендациям по применению ингибиторов лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы. Обсуждаются проблема приверженности пациентов назначенному лечению, а также важная роль снижения стоимости лечения благодаря применению биоэквивалентных генерических препаратов монтелукаста (Синглон).

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, лечение, ингибиторы лейкотриенов, монтелукаст, Синглон.

## Antileukotriene drugs in the treatment of bronchial asthma

I.A. Baranova

## Summary

The article discusses the prevalence, pathophysiology, classification, phenotypes and approaches to therapy of bronchial asthma. The role of leukotrienes in the processes of inflammation and remodeling. Particular attention is given to clinical guidelines on the use of leukotriene inhibitors in the treatment of asthma. The problem of adherence to the prescribed treatment of patients, as well as the importance of reducing the cost of treatment through the use of bioequivalent generic drugs of montelukast (Singlon).

**Key words:** bronchial asthma, treatment, leukotriene inhibitors, montelukast, Singlon.

## Сведения об авторе

Баранова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Бронхиальная астма (БА) является одним из распространенных заболеваний, по данным Global Initiative for Asthma (GINA), в мире БА страдают 300 млн человек, т.е. каждый 20-й. Болезнь поражает людей всех возрастных групп вне зависимости от расовой и этнической принадлежности [1]. В настоящее время доказано, что адекватное лечение позволяет контролировать клинические проявления БА: у больного нет ночных и дневных симптомов, выраженных обострений, отсутствует или низкая потребность в препаратах неотложной помощи, сохраняется нормальная жизненная активность, в том числе и физическая, показатели функции внешнего дыхания близки к нормальным величинам. При контролируемой БА характерно не более чем случайное возобновление симптомов и крайне редкое развитие тяжелых обострений заболевания.

## Воспаление и ремоделирование

По определению астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей (ДП). Концепция о роли воспаления как основного патологического процесса при БА появилась более 100 лет назад при исследовании морфологических и гистологических изменений крупных ДП [2]. В хронический воспалительный процесс при БА вовлечены разные клетки и медиаторы. В настоящее время идентифицировано свыше 100 разных медиаторов. К основным из них относят хемокины, цистеиниловые лейкотриены (ЦЛТ), цитокины, гистамин, оксид азота, простагландин D<sub>2</sub>. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с обструкцией ДП вследствие сокращения гладкой мускулатуры бронхов, отека ДП и гиперсекреции слизи. Обструкция ДП вариабельна и часто обратима. Помимо воспалительной реакции в ДП больных БА также выявляются характерные структурные изменения, которые часто рассматривают как процесс ремоделирования бронхов. Происходит увеличение гладкомышечного слоя за счет

гипертрофии и гиперплазии, утолщение базальной мембраны, пролиферация сосудов бронхиальной стенки, метаплазия слизистых клеток, развивается фиброз стенки бронха. Структурные изменения коррелируют с тяжестью заболевания и могут стать причиной снижения обратимости обструкции бронхов [1].

## Классификация БА и подходы к терапии

В настоящее время в России используют две классификации БА. Ранее принятую классификацию по степени тяжести (интермиттирующая, легкая персистирующая, персистирующая средней тяжести, тяжелая персистирующая) целесообразно использовать при первичной диагностике и выборе лечения. Однако с ее помощью трудно предсказать объем терапии, в которой будет нуждаться пациент, и ответ пациента на терапию. Кроме того, степень тяжести БА у конкретного пациента может меняться с течением времени (через несколько месяцев или лет).

Более удобна современная классификация, основанная на оценке степени контроля БА на текущий момент. Выделяют три уровня контроля над течением заболевания (контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая БА) в зависимости от наличия ночных и дневных симптомов, необходимости приема препаратов скорой помощи, показателей функции внешнего дыхания и физической активности. Помимо текущего контроля необходима оценка будущего риска (риск обострений, нестабильности, быстрого снижения функции легких, побочные эффекты проводимой терапии). К признакам, ассоциируемым с неблагоприятными будущими осложнениями, относят плохой контроль над БА, частые обострения в течение последнего года, любую госпитализацию в отделение неотложной помощи по поводу БА, низкий объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>), воздействие табачного дыма, высокие дозы лекарственных препаратов. Любое обострение должно сопровождаться пересмотром базисной терапии БА.

Оценка уровня контроля и ступенчатая терапия БА взаимосвязаны. Целью лечения БА является достижение поддержания контроля над клиническими проявлениями

ми заболевания с использованием оптимальных доз лекарственных препаратов при минимальных возможных побочных эффектах терапии. Помимо этого, лечение направлено на уменьшение риска обострений и предупреждение снижения функциональных легочных показателей. Препараты для поддерживающей терапии принимают ежедневно и длительно, так как благодаря своему противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями БА. К этой группе препаратов относятся ингаляционные (ИГКС) и системные глюкокортикостероиды (ГКС), антилейкотриеновые средства, ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия в комбинации с ИГКС, теофиллин замедленного высвобождения, кромоны, антитела к иммуноглобулину Е и другие системные стероидсберегающие средства. ИГКС являются наиболее эффективными из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии [1].

### Фенотипы

Безусловно, БА, как и многие другие хронические заболевания, неоднородна по клиническим проявлениям и ответу больного на проводимую терапию. Это часто описывается термином «фенотипы». На основании клинических и прочих характеристик определено несколько разных клинических фенотипов заболевания, например аллергическая БА, аспириновая БА, БА с частыми обострениями.

Большинство работ посвящено воспалительным фенотипам. В 2010 г. эксперты GINA выделили в зависимости от типа воспаления 2 фенотипа: с эозинофильным воспалением (при котором ИГКС эффективны) и неэозинофильным воспалением (при котором ИГКС менее эффективны). В связи с этим единый подход к назначению больным ИГКС или их комбинации с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия не всегда позволяет достичь ожидаемых результатов у разных больных. В настоящее время для лечения БА есть возмож-

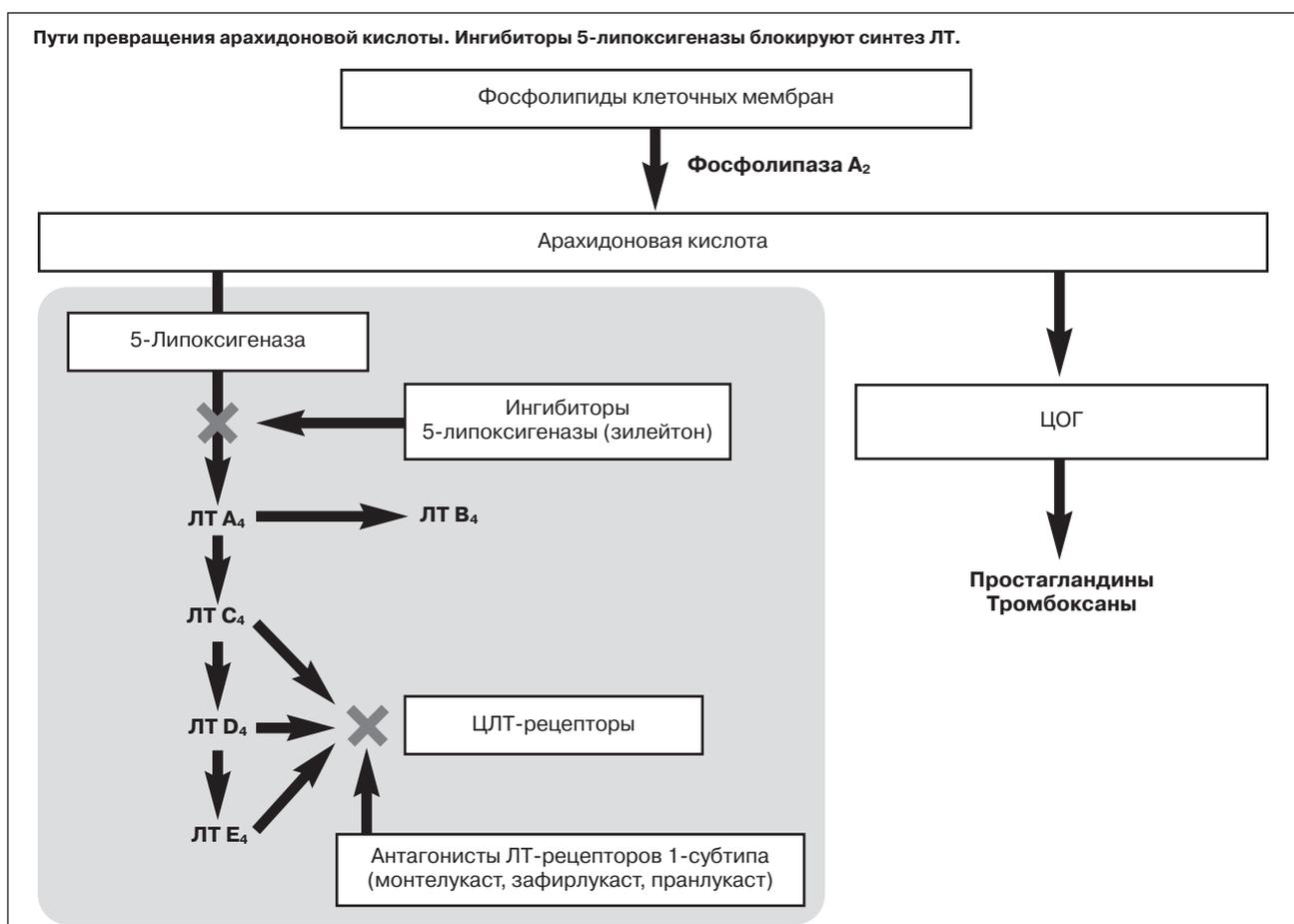
ность использования разных вариантов терапии. Немаловажное значение имеют антилейкотриеновые препараты как в виде монотерапии, так и в комбинации с ИГКС и другими противовоспалительными средствами.

### Роль лейкотриенов в процессах воспаления и ремоделирования

ЦЛТ  $C_4$ ,  $D_4$  и  $E_4$  являются ключевыми медиаторами хронического воспаления при БА. До сих пор многим врачам известен термин «медленно реагирующая субстанция анафилаксии», введенный W.Brocklehurst в 1960 г. [3]. Химическая структура медленно реагирующей субстанции анафилаксии была определена V.Samuelsson и соавт. в 1979 г. [4]. Оказалось, что она неоднородна и состоит из семейства биологически активных жирных кислот, образуемых из арахидоновой кислоты под воздействием 5-липоксигеназы (см. рисунок). Поскольку впервые эти медиаторы были выделены из лейкоцитов, имеют конъюгированную триеновую структуру, они были названы «лейкотриены» (ЛТ). ЛТ  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$  содержат цистеин и поэтому называются «цистеиниловые».

ЦЛТ продуцируются на плазматической мембране воспалительных (включая эозинофилы, моноциты/макрофаги, тучные клетки, базофилы, лимфоциты, дендритные клетки) и структурных клеток (эпителиальные, гладкомышечные, фибробласты/миоциты) [5] при воздействии триггеров, например холода, взаимодействия антиген-антитело и повышении внутриклеточной концентрации кальция. Эти вещества были выделены из бронхоальвеолярного лаважа и мочи больных БА в период обострения заболевания. Уровень ЦЛТ в мокроте значимо выше у пациентов с БА, чем у здоровых лиц [6]. В результате связывания с рецепторами, прежде всего 1-субтипа, на клетках-мишенях ЦЛТ:

- индуцируют бронхоспазм;
- увеличивают сосудистую проницаемость;
- усиливают продукцию слизи;



- уменьшают мукоцилиарный транспорт;
- увеличивают хемотаксис эозинофилов в ДП;
- вызывают ремоделирование ДП.

Ингаляционное введение ЛТ С<sub>4</sub> и D<sub>4</sub> вызывает в 1 тыс. раз более выраженный бронхоспазм у здоровых лиц, чем гистамин, и этот эффект более длителен [7], увеличивается гиперреактивность бронхов к гистамину и метахолину [8].

В исследованиях *in vivo* показано, что ИГКС или пероральные ГКС не могут значительно снизить продукцию ЛТ при БА. Так, по данным исследования I.Pavord и соавт., утяжеление течения заболевания сопровождалось повышением уровней ЛТ в мокроте, несмотря на регулярное применение ИГКС [9]. В другом исследовании терапия пероральным преднизолоном не приводила к значимому снижению уровня ЦЛТ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и моче больных атопической БА после провокации аллергеном [10]. Поскольку ГКС неспособны блокировать ЛТ-механизм воспаления, возникла необходимость создания препаратов, которые бы давали возможность обеспечить более успешный контроль симптомов БА у пациентов, получающих оптимальные дозы ИГКС. Эти лекарственные препараты с разными механизмами действия приводят к предотвращению активности ЛТ. К ним относятся антагонисты рецепторов ЦЛТ 1-субтипа – препараты, препятствующие взаимодействию ЛТ с их рецепторами (монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст), а также ингибитор синтеза ЛТ, блокирующий активность 5-липоксигеназы (зилейтон); см. рисунок. По данным проведенных исследований, ингибиторы ЛТ уменьшают активность воспаления. В исследованиях на экспериментальных животных введение монтелукаста предотвращало ремоделирование ДП – метаплазию слизистых клеток, утолщение гладкомышечного слоя, субэпителиальное отложение коллагена [11].

### Ингибиторы лейкотриенов в клинических рекомендациях по лечению бронхиальной астмы

По данным рандомизированных клинических исследований, ингибиторы ЛТ снижают частоту обострений БА, обладают бронхорасширяющим эффектом, уменьшают выраженность симптомов астмы и потребность в использовании короткодействующих бронходилататоров [12–14]. Как монотерапия, они оказывают менее выраженный эффект, чем ИГКС [15]. Тем не менее их использование в дополнение к ИГКС может позволить уменьшить дозу последних, необходимую для лечения БА средней или тяжелой степени, и улучшить контроль над БА у пациентов с недостаточной эффективностью низких или высоких доз ИГКС [1]. Комбинация ИГКС и антилейкотриенового препарата уступает по своему эффекту комбинации ИГКС с ингаляционными β<sub>2</sub>-агонистами длительного действия [16–19].

Назначение ингибиторов ЛТ рассматривается на всех этапах ступенчатой терапии БА (кроме ступени 1) в качестве препаратов 2-го выбора для контроля над течением БА. Они могут применяться в монотерапии как альтернатива ИГКС у взрослых с легкой персистирующей астмой на ступени 2, в сочетании с низкими дозами ИГКС на ступени 3 и в дополнение к комбинации средних/высоких доз ИГКС с ингаляционными β<sub>2</sub>-агонистами длительного действия на ступени 4 [1].

Унифицированный подход клинических рекомендаций не позволяет полностью рассмотреть преимущества антилейкотриеновых препаратов в лечении БА. Обладая системным воздействием, они способны оказывать влияние на воспалительный процесс в мелких ДП, недоступных воздействию обычных ингаляционных препаратов [20, 21]. Антилейкотриеновые препараты эффективны при аллергической БА, сочетании БА и заболеваний верхних ДП (аллергический ринит – АР и

полипозный риносинусит) и при других фенотипах БА, не полностью контролируемых стандартной терапией и имеющих отличия в характере воспалительного процесса, такие как астма физического усилия, БА у курящего человека, аспириновая БА, астма у больных с ожирением.

### Аспириновая бронхиальная астма

До 28% взрослых больных и небольшая часть детей страдают от обострений БА, вызванных приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). От 36 до 96% с непереносимостью АСК страдают полипозом носа, а у 29–70% больных с полипами может развиваться БА. Этот синдром чаще встречается при тяжелой БА [1]. По сравнению с больными, толерантными к АСК, у пациентов с аспириновой БА распределяются повышенные ЦЛТ в ДП и крови [22, 23] и развитие гиперреактивности ДП в ответ на ингаляцию ЦЛТ [24]. В биоптатах бронхов таких больных наблюдается повышенная экспрессия ЛТ С<sub>4</sub>-синтазы в эозинофилах и тучных клетках [25], что может быть следствием частого полиморфизма гена ЛТ С<sub>4</sub> [26].

Основой терапии аспириновой БА по-прежнему остаются ГКС, но в качестве дополнительного средства, улучшающего контроль над основным заболеванием и позволяющего снизить дозу ИГКС, логично применение антилейкотриеновых препаратов [1]. По данным проведенных исследований, назначение ингибиторов ЛТ даже у пациентов, уже принимающих ИГКС, приводило к повышению ОФВ<sub>1</sub>, снижению выраженности симптомов, в том числе ночных приступов, уменьшению потребности в бронходилататорах короткого действия, более редкому развитию обострений [27]. Показана эффективность ингибиторов ЛТ в предупреждении развития бронхообструкции, вызванной АСК и НПВП [28]. В исследованиях с небольшим числом больных БА и сопутствующим полипозным риносинуситом терапия антилейкотриеновыми препаратами в монотерапии или в комбинации с топическими ГКС приводила к уменьшению размеров полипов, значительному снижению выраженности назальных симптомов, уменьшению концентрации воспалительных медиаторов в назальном лаваже [29, 30].

### Астма физического усилия

Физическая активность является важной причиной появления симптомов БА у большинства больных, у некоторых она является единственной причиной. Однако развитие бронхоспазма при физической нагрузке часто указывает на отсутствие адекватного контроля над БА. Астма физического усилия встречается у 90% больных, не принимающих противовоспалительную терапию [31].

У больных астмой, не контролируемой приемом ИГКС, добавление к лечению монтелукаста более длительно и клинически значимо предупреждало развитие бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, чем применение сальметерола [32]. Монтелукаст имеет преимущества перед сальметеролом при длительном лечении больных астмой физического усилия, так как при использовании сальметерола может развиваться толерантность [33, 34].

### Кашлевой вариант бронхиальной астмы

Кашлевой вариант БА – вариант течения заболевания, характеризующийся гиперреактивностью ДП, эозинофильным воспалением и кашлем как доминирующим или единственным симптомом БА. Кашель – частый, интенсивный, сухой или с незначительным количеством мокроты – досаждают самому пациенту и вызывает тревогу у окружающих, нарушает повседневную активность и сон больного. В мокроте таких паци-

ентов повышен уровень ЦЛТ. Антагонисты ЛТ-рецепторов оказывают противовоспалительный эффект при этом варианте течения БА, обладают противокашлевым эффектом и уменьшают количество эозинофилов в мокроте [35].

### **Астма и сопутствующий аллергический ринит**

Хотя БА и ринит являются разными заболеваниями, они тесно взаимосвязаны. Ринит является фактором риска развития астмы независимо от наличия или отсутствия аллергии [36]. Приблизительно 50% больных АР имеют сезонную гиперреактивность ДП или верифицированный диагноз БА, в то же время более 80% пациентов с БА страдают от сопутствующего АР [36, 37]. Это послужило поводом к созданию концепции «единые ДП, единая болезнь» [36]. Сопутствующий АР может быть причиной плохого контроля над астмой, развития обострения, необходимости в госпитализации, и наоборот, потеря контроля над астмой утяжеляет течение ринита. Имеется достаточно доказательств, что БА и АР имеют одинаковые патогенетические и иммунологические механизмы. АР характеризуется хроническим воспалением слизистой носа, которое во многом схоже с воспалением ДП при БА, включая накопление тучных клеток и эозинофилов, активацию Т-лимфоцитов и увеличение продукции цитокинов. Как и при БА, ЦЛТ играют важную роль в патофизиологии АР. По данным неинвазивных исследований доказано наличие воспаления нижних ДП (повышение эозинофилов в мокроте и оксида азота в выдыхаемом воздухе) у пациентов с сезонным АР как в сезон пыльцы, так и вне его. В современных клинических рекомендациях подчеркивается важность комбинированной стратегии диагностики и лечения БА с сопутствующим АР [36].

В исследованиях у больных сезонным АР в сочетании с БА монтелукаст в сравнении с плацебо снижал выраженность не только назальных симптомов в период поллинозиса, но и симптомов БА, уменьшал необходимость использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия [38, 39]. Более значимый эффект наблюдался у пациентов с активным и клинически выраженным течением заболевания. Это согласуется с результатами большого исследования, в котором сравнивали комбинированную терапию монтелукастом (10 мг/сут) и будесонидом (800 мкг/сут) с увеличением в 2 раза дозы будесонида (1600 мкг/сут). В подгруппе паци-

ентов с астмой и сопутствующим АР комбинированная терапия оказывала более значимое положительное влияние на проявления АР и функцию легких, чем более высокая доза ИГКС [40].

### **Астма у курящих**

По сравнению с некурящими астма у курильщиков хуже контролируется ИГКС. Это связано с изменением типа воспаления (с эозинофильного на нейтрофильный), а также вовлечением в процесс воспаления и ремоделирования мелких периферических ДП, доступных только экстрамелкодисперсным ИГКС.

Терапия ингибиторами ЛТ снижает воспаление мелких ДП [20, 21]. Эти препараты также дополняют эффект ИГКС, оказывая влияние на такие показатели, как толщина

стенки ДП, концентрация альвеолярного оксида азота, резистентность ДП, уровень эозинофильного катионного белка и количество эозинофилов в поздней фазе индуцированной мокроты [41, 42]. Недавно проведенные исследования показали, что монтелукаст обладает противовоспалительными свойствами, не только опосредованными блокадой цистеиниловых рецепторов 1-субтипа. Он также подавляет провоспалительную активность нейтрофилов по механизму, связанному с ингибированием фосфодиэстеразы циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и повышением внутриклеточной концентрации нейтрофилов (цАМФ) [43].

Оптимальная терапия у больных БА и табакокурением не разработана, но предварительные данные позволяют предположить, что ан-

тагонисты ЛТ-рецепторов могут оказывать положительный эффект у курильщиков с легкой персистирующей БА [44]. По данным исследования, сравнившего эффективность флютиказона 500 мкг/сут, монтелукаста 10 мг/сут и плацебо у активных курильщиков с БА, флютиказон более эффективно, нежели монтелукаст, контролировал течение заболевания при анамнезе курения  $\leq 11$  пачко-лет и менее, и наоборот, монтелукаст был эффективнее флютиказона при анамнезе курения свыше  $>11$  пачко-лет [45].

### Обострение

Эффективность монтелукаста была оценена у 600 взрослых больных с обострением БА и  $ОФВ_1 \leq 50\%$  от должных величин. Препарат в дозе 7 мг или плацебо вводились внутривенно в дополнение к стандартной терапии. Назначение монтелукаста по сравнению с плацебо привело к значимому повышению  $ОФВ_1$  через 10 мин после начала лечения, и эффект сохранялся на протяжении всех 2 ч наблюдения [46]. В недавно опубликованном систематическом обзоре Кохрановской электронной библиотеки суммированы данные 8 исследований у детей и взрослых с обострением разной тяжести. При введении внутрь и внутривенном введении монтелукаста у взрослых отмечено увеличение  $ОФВ_1$ . По данным двух исследований определена тенденция к снижению риска госпитализаций при внутривенном введении препарата, однако она не достигала критериев значимости. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дополнительных исследований для оценки эффективности и отработки режимов введения монтелукаста при обострении БА [47].

### Приверженность терапии

Противовоспалительные препараты нерегулярно принимают 30–70% больных БА, 20% не принимают их вообще [48]. Методы повышения приверженности терапии включают обучение больных, назначение одного ингалятора вместо нескольких, упрощение способа ингаляции, назначение препаратов с более редким введением.

Использование монотерапии антилейкотриеновыми препаратами в качестве альтернативы ИГКС в лечении БА легкого течения может рассматриваться у пациентов, которые не желают использовать ИГКС, или у больных, у которых ИГКС вызывают труднопереносимые побочные эффекты (например, постоянную охриплость голоса) [1]. Они также могут быть препаратами выбора у больных, которые не могут правильно ингалировать лекарственные средства. К ним, например, относятся пожилые пациенты с артритом мелких суставов, тремором рук и низкой координацией движений. Стойкость лечения антагонистами ЛТ-рецепторов может быть снижена при использовании генерических препаратов с доказанной биоэквивалентностью оригинальным средствам.

Так, совсем недавно появился препарат Синглон® (монтелукаст) венгерской фармацевтической компании «Гедеон Рихтер», который биоэквивалентен по всем формам выпуска оригинальному препарату. Он применяется внутрь 1 раз в сутки. Синглон® выпускается в трех дозировках: 4, 5 и 10 мг, по 28 таблеток в упаковке, для детей с 2 лет и взрослых. Препарат имеет высокий профиль безопасности.

### Показания к применению:

- в качестве дополнительной терапии для лечения персистирующей БА легкой и средней степени тяжести у пациентов, у которых заболевание не контролируется приемом ИГКС и используемые при необходимости  $\beta_2$ -агонисты кратковременного действия не обеспечивают должного клинического эффекта;

- как альтернативная терапия низким дозам ИГКС для пациентов с персистирующей БА легкой степени тяжести без выраженных приступов в предшествующий период, требующих приема внутрь ИГКС;
- для пациентов, неспособных применять ИГКС;
- для профилактики БА, преобладающим компонентом которой является бронхоспазм, возникающий на фоне физической нагрузки.

### Заключение

В настоящее время роль антилейкотриеновых препаратов в лечении БА доказана большим количеством проведенных исследований. Они оказывают противовоспалительный и бронходилатирующий эффект, обладают высоким профилем безопасности, эффективны как монотерапия и дополняют действие стандартной терапии для улучшения контроля астмы. Эти препараты оказывают быстрый эффект, просты в применении. Антилейкотриеновые препараты воздействуют на верхние отделы респираторного тракта и мелкие периферические ДП, оказывают влияние на воспаление, которое недостаточно контролируется ИГКС. Назначение антилейкотриеновых препаратов позволяет персонализировать терапию, в том числе при разных фенотипах БА. Введение генерических форм с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату позволяет снизить стоимость и повысить приверженность больных лечению.

### Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М., 2007.
2. Curschmann H. *Dtsch Arch Klin Med* 1882; 32: 1.
3. Brocklehurst WE. *J Physiol* 1960; 151: 416.
4. Murphy RC et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 4275.
5. Peters Golden M, Henderson WR. *N Engl J Med* 2007; 357: 1841.
6. Pavord ID et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1905.
7. Barnes NC et al. *Thorax* 1984; 39: 500.
8. O'Hickey SP et al. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1053.
9. Pavord ID et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 60: 1905.
10. Dworski R et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 953.
11. Henderson WR Jr et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 718.
12. Liptworth BJ. *Lancet* 1999; 353: 57.
13. Drazen JM et al. *N Engl J Med* 1999; 340: 197.
14. Barnes NC et al. *Thorax* 2000; 55 (6): 478.
15. Chauhan BF, Ducharme FM. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 16 (5): CD002314.
16. Nelson HS et al. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (6): 1088.
17. Fish JE et al. *Chest* 2001; 120 (2): 423.
18. Ringdal N et al. *Respir Med* 2003; 97 (3): 234.
19. Deykin A et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (3): 228.
20. Chen X et al. *J Asthma* 2013; 50 (7): 695.
21. Yasui H et al. *Respir Med* 2012; 106 (4): 508.
22. Picado C. *Allergy* 2002; (Suppl. 72): 58.
23. Szczeklik A. *Eur Respir J* 1990; 3: 588.
24. Arm JP et al. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 148.
25. Cowburn AS et al. *J Clin Invest* 1998; 101: 834.
26. Sanak M et al. *Lancet* 1997; 350: 1599.
27. Dablen SE et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (1): 9.
28. Park JS et al. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2 (1): 48.
29. Schäper C et al. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011; 21 (1): 51.
30. Nonaka M et al. *J Nippon Med Sch* 2010; 77 (1): 21.
31. De Benedictis FM et al. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44 (11): 845.
32. Storms W et al. *Respir Med* 2004; 98 (11): 1051.
33. Villaran C et al. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (3 Pt 1): 547.
34. Edelman JM et al. *Ann Intern Med* 2000; 132 (2): 97.
35. Takemura M et al. *Respiration* 2012; 83 (4): 308.
36. Bousquet J et al. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8.
37. Greisner WA et al. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19 (4): 185.
38. Philip G et al. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1549.
39. Busse WW et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 60.
40. Price DB et al. *Allergy* 2006; 61 (6): 737.
41. Chen X et al. *J Asthma* 2013; 50 (7): 695.
42. Yasui H et al. *Respir Med* 2012; 106 (4): 508.
43. Anderson R et al. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 105.
44. Thomson NC, Chaudhuri R. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15 (1): 39.
45. Price D et al. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (3): 763.
46. Camargo CA Jr et al. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2): 374.
47. Watts K, Chavasse RJ. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD006100.
48. Wilson SR et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 566.