

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БРОНХОСПАЗМЕ, ВЫЗВАННОМ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ, У ЛЫЖНИКОВ И БИАТЛОНИСТОВ

УДК 616.233-009.12+613.73:615.23

Поступила 18.09.2014 г.



Л.Ю. Никитина, к.м.н., доцент кафедры терапии факультета последипломного образования¹;

С.К. Соодаева, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики²;

В.Н. Котлярова, к.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии факультета последипломного образования¹;

Ю.А. Петровская, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии

с курсом аллергологии и клинической иммунологии¹;

Т.В. Шашкова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии¹;

С.Ш. Гасымова, лаборант кафедры фармакологии, клинической фармакологии

с курсом аллергологии и клинической иммунологии¹;

Ф.И. Петровский, д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии

с курсом иммунологии и аллергологии¹

¹Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, ХМАО-Югры, 628007, ул. Мира, 40;

²НИИ пульмонологии ФМБА РФ, Москва, 105077, 11-я Парковая ул., 32

Несмотря на обилие доказательной базы по применению антилейкотриеновых препаратов при астме физического усилия, недостаточно освещенным остается вопрос о результативности данной терапии и о темпах развития профилактического эффекта при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой (БФН), у спортсменов без астмы.

Цель исследования — оценка эффективности применения монтелукаста для профилактики БФН у лыжников и биатлонистов.

Материалы и методы. В подготовительном периоде годового тренировочного цикла обследовано 92 спортсмена, в соревновательном — 78 (средний возраст 17,5±2,3 года). Группу контроля составили 64 здоровых добровольца сходной возрастной группы, не занимающихся спортом профессионально. Для выявления БФН использован тест с физической нагрузкой на открытом воздухе при низких температурах окружающей среды с динамической оценкой функции внешнего дыхания (ФВД, MasterScreenPneumo, Jaeger, Германия). Определение фракции NO в выдыхаемом воздухе (NO₂ и NO₃ (R&D Systems, США), 3-нитротирозина (Hycultbiotech, Нидерланды) в конденсате выдыхаемого воздуха выполнялось до и после нагрузки. Также исследован уровень конечного метаболита цистеиниловых лейкотриенов (LTE₄) в моче (AssayDesigns, США) методом ИФА с коррекцией по уровню креатинина. Спортсмены с выявленным БФН получали терапию монтелукастом в суточной дозе 10 мг в течение 10 дней с последующим контрольным обследованием в том же объеме.

Результаты. Общая распространенность БФН среди спортсменов в обоих периодах составила 6,5% и была сопоставима с показателем контрольной группы. По окончании терапии монтелукастом все спортсмены не продемонстрировали признаков БФН после нагрузки, что выражалось в отсутствии диагностически значимого снижения ОФВ1 через 1 и 5 мин после тренировки. До лечения отмечено постнагрузочное повышение NO₂, по окончании курса монтелукаста зарегистрирована отрицательная динамика показателя после тренировок (Δ NO₂ = -22,9%). Достоверных изменений в содержании NO₂/NO₃, 3-нитротирозина в конденсате выдыхаемого воздуха, а также LTE₄ в моче не выявлено. Однако суммарная концентрация NO₂ и NO₃ имела тенденцию к снижению, преимущественно за счет фракции NO₂. Спортсмены характеризовались более высоким соотношением LTE₄/NO₂.

Заключение. Распространенность БФН среди обследованных спортсменов не превышает таковую в контрольной группе. Монтелукаст может применяться для профилактики БФН у лыжников и биатлонистов, при этом его использование сопровождается выраженной клинической динамикой при отсутствии изменения уровня метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха и LTE₄ в моче по окончании 10-дневного лечебного периода.

Ключевые слова: бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой; бронхоспазм у спортсменов; монтелукаст.

Для контактов: Никитина Лидия Юрьевна, e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru

English

Efficacy of Antileukotriene Therapy in Exercise-Induced Bronchospasm in Skiers and Biathlonists

L.Y. Nikitina, PhD, Associate Professor, the Department of Therapy, the Faculty of Postgraduate Education¹;

S.K. Soodaeva, D.Med.Sc., Professor, Head of the Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics²;

V.N. Kotlyarova, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Therapy, the Faculty of Postgraduate Education¹;

Y.A. Petrovskaya, PhD, Associate Professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with Immunology and Allergology Course¹;

T.V. Shashkova, PhD, Associate Professor, the Department of Hospital Therapy¹;

S.Sh. Gasymova, Laboratory Technician, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with Immunology and Allergology Course¹;

F.I. Petrovsky, D.Med.Sc., Professor, Rector, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with Immunology and Allergology Course¹

¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Mira St., 40, KMAD-Yugry, Khanty-Mansiysk, Russian Federation, 628007;

²Pulmonology Research Institute, Federal Bio-Medical Agency of Russian Federation, 11th Parkovaya St., 32, Moscow, Russian Federation, 105077

Though the evidence base on application of antileukotrienes in asthmatic patients with exercise-induced bronchoconstriction is plentiful, their efficacy in preventing of exercise-induced bronchospasm (EIB) in winter sports athletes without asthma remains insufficiently studied.

The aim of the investigation was to assess the efficacy of montelukast to prevent exercise-induced bronchoconstriction in skiers and biathlonists.

Materials and Methods. 92 sportsmen were examined in the preparatory period, and 78 — in the competitive period of an annual training cycle (average age 17.5±2.3 years). A control group comprised 64 healthy volunteers of the similar age, not involved in professional sports. EIB screening was performed using a field-test with training at subfreezing temperature with a dynamic spirometry assessment (ERF, MasterScreenPneumo, Jaeger, Germany). Fractional exhaled NO (FeNO) level (CLD 88 with Denox 88, Switzeland) as well as NO₂/NO₃ (R&D Systems, USA) and 3-nitrotyrosine (Hycultbiotech, Netherlands) in the exhaled breeze condensate (EBC) were measured before and after the exercise. Urinary excretion of cysteinyl leukotriene E₄ (LTE₄) (AssayDesign, USA) was also studied using ELISA with the correction according to the creatinine level. Sportsmen with EIB were treated with montelukast 10 mg once daily during 10 days with the following control examination in the described manner.

Results. A total prevalence of EIB among the sportsmen in both training periods amounted to 6.5%, and was comparable with the rate in the control group. At the end of the montelukast therapy all the sportsmen demonstrated no signs of EIB. Before treatment post-exercise increase of FeNO was noted. In contrast, after the montelukast course post-exercise decrease in FeNO level (Δ FeNO=–22.9%) was registered. Significant changes in EBC NO₂/NO₃, 3-nitrotyrosine, as well as in urine LTE₄ excretion were not found. However, a total concentration of NO₂/NO₃ tended to decrease mainly owing to NO₂ fraction. Sportsmen with EIB were characterized by the highest LTE₄/FeNO ratio.

Conclusion. EIB prevalence among the winter sports athletes does not exceed that of the control group. Montelukast may be used for EIB prevention in skiers and biathlonists, and its application is accompanied by a marked clinical dynamics without any changes in EBC level of NO metabolites and urinary excretion of LTE₄ at the end of a 10-day treatment period.

Key words: exercise-induced bronchoconstriction; winter sports athletes; montelukast.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о важной роли цистеиновых лейкотриенов (cys-ЛТ) при бронхообструктивной патологии и, в частности, при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой (БФН) [1]. Диагностическим критерием данного синдрома служит снижение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) на 10% и более от исходного уровня во время или в течение 30 мин после физической нагрузки [2]. Основные функции cys-ЛТ — расширение и увеличение проницаемости сосудов, бронхоконстрикция, образование супероксид-аниона в лейкоцитах. В связи с этим наиболее перспективным направлением базисной фармакологической коррекции и профилактики БФН у спортсменов является

применение антилейкотриеновых препаратов. Одним из первых антагонистов cys-ЛТ-рецепторов с подтвержденными протективными свойствами в отношении БФН при астме как у детей, так и у взрослых стал зафирлукаст при его использовании за 8 ч до нагрузки [3, 4]. Применение зафирлукаста в дозе 20 и 80 мг пациентами с бронхиальной астмой в сочетании с БФН предотвращало развитие бронхообструкции в тесте с физической нагрузкой в течение 2 и 8 ч соответственно в сравнении с группой обследованных, получавших плацебо, но предварительно пролеченных ингаляционными глюкокортикостероидами. Сходные свойства были определены у пранлукаста, zileutона [3, 5, 6]. Однако наиболее популярным препаратом группы антагонистов

cys-ЛТ-рецепторов стал монтелукаст, впервые одобренный в США в качестве базисного препарата для лечения астмы у взрослых и детей с первого года жизни в 1998 г. [3]. Продолжительность клинического эффекта препарата в отношении персистирующего воспаления при астме изучалась и на модели БФН. Установлено, что клинический эффект единственной дозы монтелукаста (10 мг) сохраняется в течение 24 ч, несмотря на то, что период его полувыведения из кровеносного русла составляет около 5 ч [3]. Также показано, что при использовании для профилактики симптомов астмы физического усилия у детей этот препарат не менее эффективен в сравнении с комбинацией будесонида и формотерола [3, 4]. Несмотря на обилие доказательной базы по применению антилейкотриеновых препаратов при астме физического усилия, недостаточно освещенным остается вопрос о результативности данной терапии и о темпах развития профилактического эффекта при БФН у спортсменов без астмы. Таким образом, представляется актуальным исследовать эффективность монтелукаста у лыжников и биатлонистов с диагностированным БФН.

Цель исследования — оценить возможности использования монтелукаста у лыжников и биатлонистов с диагностированным бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой.

Материалы и методы. Обследование лыжников и биатлонистов, воспитанников детско-юношеских спортивных школ олимпийского резерва Ханты-Мансийска, проводилось в рамках соревновательного (n=78) и подготовительного (n=92) периодов. Средний возраст обследованных спортсменов составил $17,5 \pm 2,3$ года, количество юношей и девушек, включенных в исследование на обоих этапах, было сопоставимо. Группу контроля составили 64 здоровых добровольца сходной возрастной группы, не занимавшихся спортом профессионально.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом ХМГМА. От родителей пациентов получено информированное согласие.

Показатели функции внешнего дыхания (MasterScreenPneumo, Jaeger, Германия) оценивали исходно, на 1-, 5-, 10-й минуте после интенсивной тренировки на открытом воздухе, продолжительностью до 60 мин при температурах ниже нулевой отметки. БФН регистрировали при снижении показателя ОФВ1 после нагрузки на 10% и более [1, 2].

Исходно и после тренировки определяли фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе, ppb (NO₂) на анализаторе CLD 88 совместно с устройством, освобождающим вдыхаемый воздух от оксида азота (Depox 88, Швейцария). Процедура проводилась согласно рекомендациям ATS/ERS [7]. На этапе скрининга из исследования были исключены спортсмены, у которых в течение последнего месяца отмечались эпизоды острых респираторных заболеваний.

Конденсат выдыхаемого воздуха собирали до и после нагрузки, полученные образцы хранили при

температуре -80°C . Количественное определение NO₂/NO₃ и 3-нитротирозина выполняли с использованием наборов реагентов R&D Systems (США) и NuncIbtibiotech (Нидерланды) соответственно.

Образцы мочи для определения cys-ЛТ собирали в утренние часы, до выполнения теста с нагрузкой, хранили при температуре -80°C . Количественное определение конечного метаболита cys-ЛТ (ЛТЕ₄) в моче (AssayDesigns, США) выполняли методом иммуноферментного анализа, проводили коррекцию полученных результатов по уровню креатинина.

Всем спортсменам с диагностированным БФН (n=11) была назначена терапия монтелукастом в суточной дозе 10 мг, продолжительность которой составила 10 дней. По окончании лечебного периода весь вышеуказанный объем обследования повторялся. Таким образом, исследование можно характеризовать как открытое, нерандомизированное, проведенное в одной группе с контролем по исходным показателям.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи пакета программ Statistica 10,0. Данные представлены в виде средних арифметических значений с ошибкой среднего. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных выборках — критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты. Всем спортсменам с диагностированным БФН по результатам теста с нагрузкой в условиях тренировки на открытом воздухе (n=11) была назначена терапия монтелукастом в суточной дозе 10 мг с продолжительностью приема препарата 10 дней. Из них 1 спортсменка-лыжница не получала назначенного лечения. По окончании курса терапии выполнено повторное тестирование с регистрацией показателей функции внешнего дыхания, определением вышеописанных показателей в конденсате выдыхаемого воздуха до и после тренировки на открытом воздухе при низкой температуре.

Выявлены изменения ОФВ1 у спортсменов, прошедших курс терапии монтелукастом (рис. 1).

При контрольном тестировании после 10-дневного курса лечения все спортсмены продемонстрировали отсутствие критериев БФН после нагрузки (рис. 2).

Исходный уровень NO₂ был сопоставим у спортсменов с БФН до и после лечения монтелукастом, однако динамика показателя в ответ на нагрузку после лечения изменилась (рис. 3).

После проведенного лечения преднагрузочные показатели NO₂/NO₃, нитратов и нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха были ниже первоначальных значений (преимущественно за счет фракции нитритов), однако после теста с нагрузкой регистрировался рост суммарной концентрации нитратов и нитритов за счет фракции нитратов (рис. 4, 5). Достоверных различий при сравнении спортсменов с БФН и без БФН не зарегистрировано вследствие нерепрезентативной малой выборки спортсменов с бронхообструкцией.

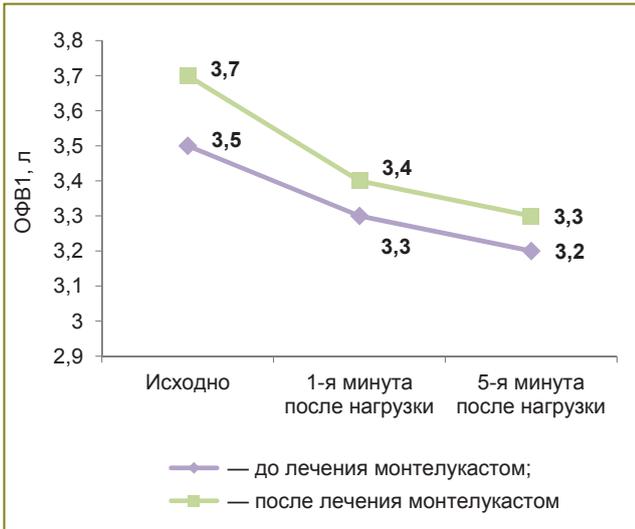


Рис. 1. Изменение ОФВ1 после 10-дневного курса лечения монтелукастом

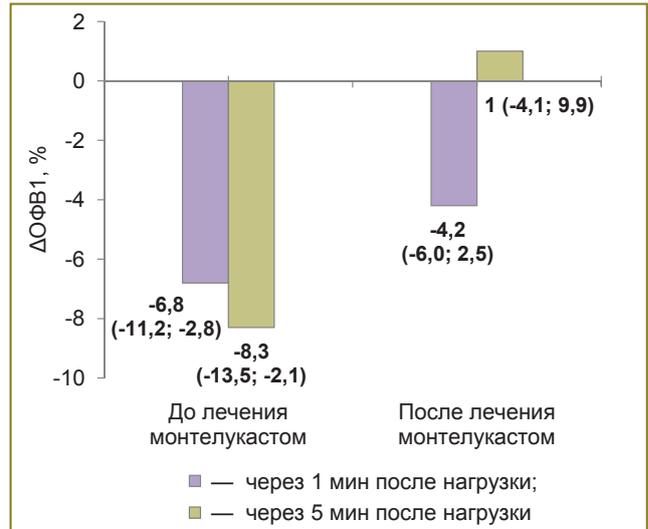


Рис. 2. Динамика показателя ΔОФВ1 после 10-дневного курса лечения монтелукастом

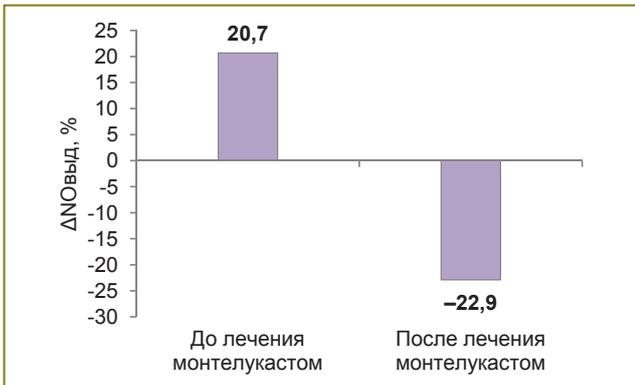


Рис. 3. Изменение показателя ΔNOvid после 10-дневного курса лечения монтелукастом

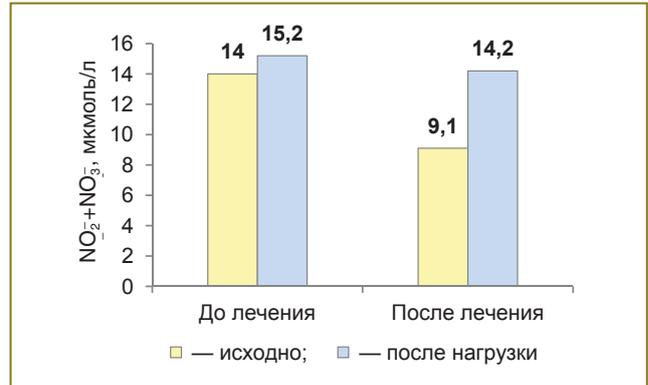


Рис. 4. Изменение суммарной концентрации нитритов и нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха на фоне терапии монтелукастом

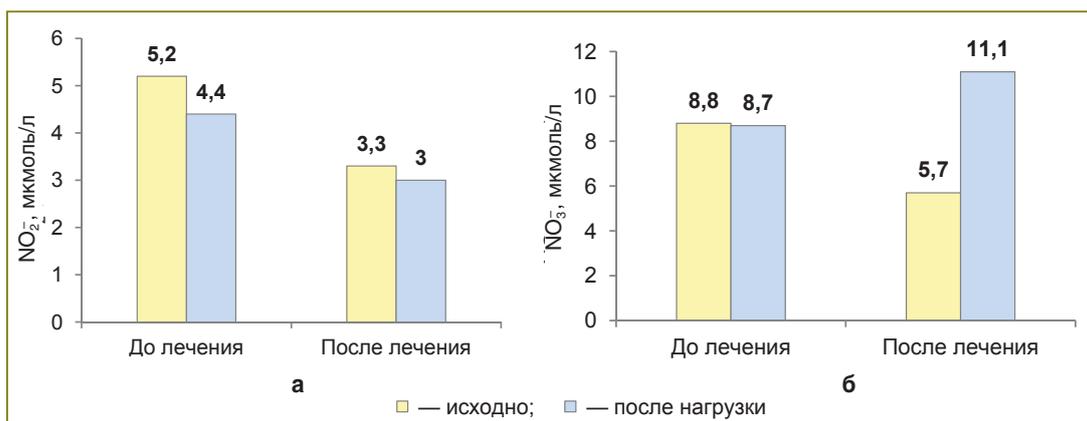


Рис. 5. Изменение концентрации нитритов (а) и нитратов (б) в конденсате выдыхаемого воздуха на фоне терапии монтелукастом

Содержание 3-нитротирозина в исследуемой группе спортсменов имело тенденцию к повышению после курса лечения монтелукастом (рис. 6). Показатели ЛТЕ₄ в моче до и после лечения были сопоставимы.

Таким образом, применение монтелукаста у спортсменов с субклиническим течением БФН привело к клинико-функциональному разрешению бронхообструкции при отсутствии изменения

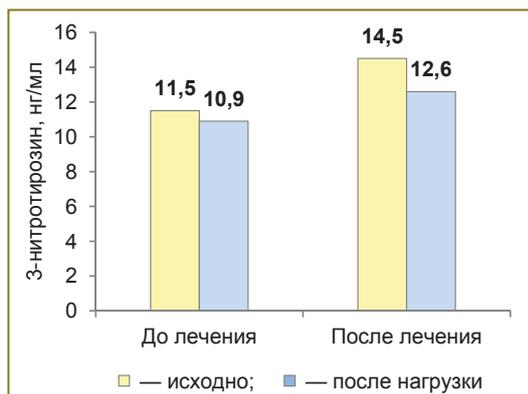


Рис. 6. Изменение концентрации 3-нитротирозина в конденсате выдыхаемого воздуха на фоне терапии монтелукастом

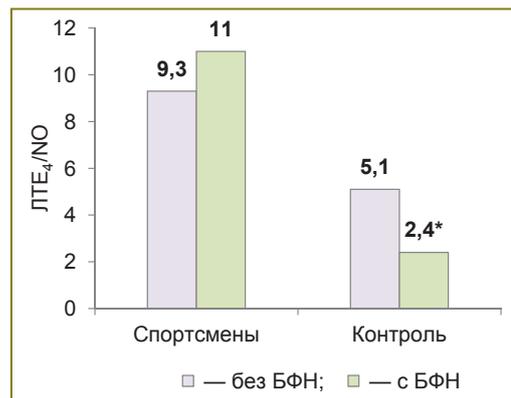


Рис. 7. Соотношение ЛТЕ₄/NO в группах сравнения в зависимости от наличия БФН на фоне лечения монтелукастом; * — $p=0,03$ по сравнению с представителями группы контроля без БФН

содержания ЛТЕ₄ в моче и тенденции к снижению суммарной концентрации нитратов и нитритов.

Исходное среднее соотношение ЛТЕ₄/NO в моче у лыжников и биатлонистов составило $9,4 \pm 1,1$; в группе контроля — $4,9 \pm 0,4$ ($p=0,006$). На рис. 7 представлено распределение показателя в зависимости от наличия/отсутствия БФН у спортсменов и в группе контроля. Установлены статистически значимые половые различия по данному соотношению: у представителей мужского пола показатель составил $7,4 \pm 1,1$; у девушек — $8,8 \pm 1,2$ ($p=0,02$).

Обсуждение. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о ключевой роли суз-ЛТ в патогенезе бронхообструкции при астме с БФН [1, 3]. Пациенты с астмой и БФН демонстрировали статистически значимо большие уровни суз-ЛТ в конденсате выдыхаемого воздуха по сравнению с астмой без БФН, причем показатели увеличивались после нагрузки и коррелировали с тяжестью бронхообструкции [8]. Цистеиниловые лейкотриены обладают способностью активировать процессы хемотаксиса лейкоцитов, адгезии нейтрофилов к эндотелию, высвобождения протеаз и образования супероксида нейтрофилами, что выражается в усилении проницаемости капилляров. Кроме того, суз-ЛТ вызывают спазм гладкой мускулатуры, миграцию эозинофилов в очаг воспаления, гиперсекрецию слизи, пролиферацию гладкомышечных элементов стенки бронхов [1, 3].

К преимуществам антилейкотриеновой профилактики БФН с использованием монтелукаста относятся хорошая переносимость препарата, однократный прием суточной дозы, повышающий приверженность пациентов к лечению, высокая эффективность и отсутствие феномена толерантности к препарату [1–3]. Согласно результатам плацебоконтролируемого исследования S. Steinsham и соавт. [10], монтелукаст обладает способностью уменьшать степень бронхообструкции после физической нагрузки и увеличивать скорость преодоления дистанции у бегунов с бронхиальной астмой и БФН [9]. В другом плацебоконтролируемом исследовании [3] оценивалась эффективность 12-недельной

терапии монтелукастом при БФН у 110 пациентов с использованием тредмил-теста для провокации БФН. Тест с нагрузкой проводился через 20–24 ч после приема последней дозы препарата на 4-, 8-, 12-й неделях лечебного периода и через 2 нед после его окончания. В группе получавших монтелукаст установлены достоверно более высокие показатели ОФВ1 в течение 60 мин после тестирования. По окончании лечебного периода в группах, получавших плацебо и монтелукаст, изменение ОФВ1 составило –30% и –18% соответственно. Пациенты, получавшие монтелукаст, демонстрировали более быстрое восстановление исходных значений ОФВ1. Эффективность препарата на протяжении всех контрольных точек исследования была сопоставима, т.е. не зафиксировано развития толерантности [3].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности монтелукаста у 11 физически активных лиц с БФН [11] была изучена эффективность препарата, применяемого за 6 ч до теста с нагрузкой при температуре –3°C и теста эукапнической гипервентиляции. Установлено равноэффективное достоверное снижение ОФВ1 в группе монтелукаста при выполнении обоих тестов.

В настоящем исследовании продемонстрированы протективные свойства монтелукаста в отношении БФН у лыжников и биатлонистов, тренирующихся в условиях низких температур. Так, средний показатель Δ ОФВ1 после 10-дневного курса приема препарата не был диагностически значимым и составил –4,2% на 1-й минуте после провокации и 1% через 5 мин. При этом динамика функциональных показателей не сопровождалась изменением уровня ЛТЕ₄ в моче.

Говоря о механизмах повышения экскреции суз-ЛТ с мочой у спортсменов, следует привести результаты исследования C. Caillaud и соавт. [11], посвященного динамике концентрации ЛТЕ₄ в плазме крови и моче на фоне интенсивной нагрузки у велосипедистов. Продемонстрировано статистически значимое повышение экскреции с мочой и плазменной концентрации ЛТЕ₄ у профессиональных велосипедистов в ответ

на нагрузку при среднем уровне потребления O_2 78% от пикового с индукцией легкой гипоксемии (среднее снижение pO_2 составило 15 мм рт. ст.). При сходной интенсивности нагрузки и снижении pO_2 в группе нетренированных индивидов показатель оставался неизменным. У спортсменов не было отмечено взаимосвязи между уровнем ЛТЕ₄ и параметрами спирографии, диффузионной способности легких и pO_2 . Исследователи заключили, что интенсивная нагрузка, сопровождающаяся легкой гипоксемией, может способствовать росту темпа продукции ЛТЕ₄ и увеличение данного показателя не связано с изменениями функции легких. Приведенные данные согласуются с результатами исследования уровня ЛТЕ₄ в моче у лыжников и биатлонистов в сравнении с группой лиц, не занимающихся профессиональным спортом, полученными авторами.

Исходный уровень NO_{выд} был сопоставим у спортсменов с БФН до и после лечения монтелукастом, однако впервые продемонстрирована динамика показателя после лечения в ответ на нагрузку. Если до применения монтелукаста у спортсменов с БФН регистрировалось повышение фракции NO_{выд} после нагрузки, то после 10-дневного курса приема препарата отмечено снижение поствазучного показателя. При анализе показателей NO_{выд}, концентрации NO₂⁻, NO₃⁻, 3-нитротирозина в конденсате выдыхаемого воздуха до и после лечения достоверных различий не выявлено, что обусловлено низкой распространенностью феномена БФН среди обследованных спортсменов и, как следствие, малым объемом выборки лыжников и биатлонистов, получавших лечение. Однако суммарный показатель NO₂⁻ и NO₃⁻ наряду с ΔNO_{выд} имел тенденцию к снижению, преимущественно за счет фракции NO₂⁻. Полученная динамика NO_{выд} свидетельствует о модулирующих свойствах антилейкотриеновой терапии монтелукастом в отношении параметров респираторного метаболизма NO и компонентов нитрозивного стресса при БФН у спортсменов.

В публикациях последних лет, посвященных изучению механизмов и поиску эффективных подходов к коррекции БФН [12], в качестве предиктора эффективности антилейкотриеновой терапии используется соотношение ЛТЕ₄/NO_{выд}. Установлено, что более высокое соотношение ЛТЕ₄/NO_{выд} ассоциировано с менее выраженным снижением ОФВ₁ на фоне терапии монтелукастом, т.е. лучшими превентивными свойствами препарата. Выполненный в настоящем исследовании анализ данного соотношения у спортсменов и его взаимосвязи с объективными признаками бронхообструкции не позволяет делать вывод о данном соотношении как о предикторе эффективности курса монтелукаста, так как все пролеченные спортсмены продемонстрировали отсутствие диагностически значимого снижения ОФВ₁ после нагрузки, однако очевидны более высокие уровни данного соотношения у спортсменов в целом (с наличием и отсутствием БФН).

Заключение. Препараты группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов могут использоваться в ка-

честве альтернативы профилактическому применению β₂-агонистов у лыжников и биатлонистов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой. Отсутствие значимых противопоказаний для антилейкотриеновых препаратов, хорошая переносимость являются дополнительными аргументами в пользу рекомендации применения этих средств у представителей зимних атлетических видов спорта.

Финансирование исследования. Работа профинансирована грантом по результатам Конкурса 2012 года на соискание премий Ханты-Мансийского автономного округа — Югры на выполнение научно-исследовательских работ.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C., Bonini S., Craig T.J., Pearlman D.S., et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(6 Suppl): S1–S47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.09.021>.
2. Anderson S.D., Kippelen P. Assessment and prevention of exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2012; 46(6): 391–396, <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2011-090810>.
3. Kemp J.P. Exercise-induced bronchoconstriction: the effects of montelukast, a leukotriene receptor antagonist. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 923–934, <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S4830>.
4. Carver T.W. Exercise-induced asthma: critical analysis of the protective role of montelukast. *J Asthma Allergy* 2009; 22(2): 93–103.
5. Suguro H., Majima T., Hattori T., et al. Effect of a leukotriene antagonist, pranlukast hydrate, on exercise-induced asthma for 14 days. *Alerugi* 2000; 49(8): 646–652.
6. Meltzer S.S., Hasday J.D., Cohn J., Bleeker E.R. Inhibition of exercise-induced bronchospasm by zileuton: a 5-lipoxygenase inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3): 931–935.
7. ATS/ERS Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(8): 912–930, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST>.
8. Bikov A., Gajdócsi R., Huszár É., et al. Exercise increases exhaled breath condensate cysteinyl leukotriene concentration in asthmatic patients. *J Asthma* 2010; 47(9): 1057–1062, <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2010.512690>.
9. Steinshamn S., Sandsund M., Sue-Chu M., Bjermer L. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2004; 126(4): 1154–1160, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.4.1154>.
10. Caillaud C., Le Creff C., Legros P., Denjean A. Strenuous exercise increases plasmatic and urinary leukotriene E₄ in cyclists. *Can J Appl Physiol* 2003; 28(6): 793–806.
11. Rundell K.W., Spiering B.A., Baumann J.M., Evans T.M. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *Br J Sports Med* 2005; 39: 232–236, <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.2004.014282>.
12. Hey-sung Baek, Yeo-soon Jang, Joo-hwa Kim, Jae-Won Oh, Ha-baik Lee. Late-breaking abstract: urinary leukotriene E₄/exhaled nitric oxide ratio as a predictor of exercise-induced bronchoconstriction control by oral montelukast or inhaled corticosteroid. *Eur Respir J* 2011; 38(Suppl 55): 42–49.