

*MyLinh Duong, MBBS, Reshma Amin, MD, Adrian J. Baatjes, MSc, Fiona Kritzing, MBChB, Ying Qi, MSc, Zahida Meghji, MSc, Wendy Lou, PhD, Hartmut Grasemann, PhD, Paul M. O'Byrne, MB, Padmaja Subbarao, MD*

## Влияние монтелукаста, будесонида, а также их комплексной терапии на бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой

По последним данным современные руководства рекомендуют регулярное использование ингаляционных кортикостероидов (ИКС) либо модификаторов цистеиновых лейкотриенов (ЦисЛТ) для лечения бронхиальной астмы (БА) [1]. Как показано в работах T. S. Hallstrand и соавторов, механизм действия ЦисЛТ играет важную роль в патофизиологии бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (БФН) [2]. Тем не менее, использование одних лишь ЦисЛТ для профилактики развития БФН эффективно только в 40–50 % случаев [3–5] в отношении испытываемой группы пациентов. Количество ЦисЛТ-резистентных пациентов в различных исследованиях колеблется от 18 до 40 % [6, 7], подчеркивая неоднородность в механизмах, лежащих в основе развития БФН. Сравнение препаратов данных групп было произведено всего лишь в двух опубликованных ранее исследованиях с использованием низких и высоких доз ИКС, и результаты оказались весьма противоречивы [4, 5]. При этом эффективность ИКС средней дозировки, как и в комплексе с ЦисЛТ-модификаторами, в терапии БФН остается неизвестной. Таким образом, подобная информация поможет расширить наши знания о взаимосвязи «доза–эффект» ИКС и ее роли в контроле БФН.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании была рассмотрена эффективность препаратов: монтелукаст – в дозе 5 и 10 мг (пациентам < 15 и > 15 лет соответственно), который назначался ежедневно; будесонид – в дозе 200 мкг с курсом лечения два раза в сутки на протяжении двух недель. Препараты назначали как в комбинации, так и отдельно. Для участия в исследовании были отобраны пациенты с диагностированной БА и БФН, не находящиеся на поддерживающей терапии. Критерием отбора стало максимальное падение объема

форсированного выдоха за 1 секунду –  $ОФВ_1$  ( $ОФВ_{макс}$  – от 15 % и более) при выполнении стандартизированных упражнений на момент обследования (таблица). Подробная информация о методологии исследования представлена на рисунке 1.

Распорядок посещения с учетом 4-недельного перерыва был согласован с каждым из участвующих пациентов с соблюдением всех этических норм исследовательской политики.

Мы проанализировали рандомизированные данные 16 из 25 пациентов (рис. 2), которые прошли все этапы исследования. Так, пациенты имели умеренную и тяжелую гиперреактивность дыхательных путей на метахолин при физической нагрузке (таблица), поэтому существенной разницы в показаниях спирометрии до и после курса лечения не наблюдалось. Применение плацебо, соответственно, никак не влияло на показатели в результате лечебных мероприятий. Все методы активной терапии привели к значительному снижению  $ОФВ_{макс}$  по сравнению с плацебо, но между собой никакого существенного различия обнаружено не было (таблица, рис. 3). Тем не менее, эффективность комбинированной терапии (улучшение  $AUC-ОФВ_{0-30}$ ) была значительно выше, чем с использованием данных препаратов отдельно. Показатель резистентности (т.е. количество больных с ослабленным  $ОФВ_{макс} \leq 25\%$ ) после применения будесонида, монтелукаста, а также их комбинации составил: 7, 6, и 2; для  $AUC-ОФВ_{0-30}$  – 12, 13 и 9 соответственно (комбинированная терапия в сравнении с монотерапией монтелукастом –  $P = 0,03$ , с будесонидом –  $P = 0,002$ , по результатам двухстороннего исследования).

Прежде эффективность монтелукаста и ИКС (в данном случае будесонида) при БФН сравнивалась лишь в двух проведенных исследованиях [4, 5]. Первое исследование [5] показало, что высокая дозировка будесонида

ID		Базовые показатели										ОФВ <sub>макс</sub> %										ОФВ <sub>макс</sub> / сниженный, %						AUC-OФВ <sub>0-30</sub> (L × min)						AUC-OФВ <sub>0-30</sub> повышенный, %		
		Возраст/ Пол	Триггер	Симпт.	MethPC20	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>макс</sub> %	ОФВ <sub>макс</sub> %			ОФВ <sub>макс</sub> / сниженный, %			ОФВ <sub>макс</sub> / сниженный, %			AUC-OФВ <sub>0-30</sub> (L × min)			AUC-OФВ <sub>0-30</sub> повышенный, %																
								П	Б	М	Б + М	П	Б	М	Б	М	Б + М	П	Б	М	Б + М	Б	М	Б + М												
A1	16Ж	0	0	1,47	79	19,7	13,7	7,0	13,1	5,6	68	70	40	92,6	90,6	94,9	92,9	9	2	1																
A2	21Ж	ШП	1-3	0,58	100	19,3	37,3	16,6	24,5	6,5	39	32	39	78,0	93,9	82,9	102,5	10	33	61																
A3	21М	ШПК	0	0,53	100	15,0	17,8	15,6	13,0	11,7	72	50	54	91,3	92,9	103,6	95,8	27	47	54																
A4	16М	ШПК	0	8,51	105	42,3	34,0	4,7	11,5	15,0	77	66	42	85,0	111,0	99,8	104,7	17	15	17																
B1	10М	ШПК	1-3	1,00	81	28,0	5,1	31,6	1,1	9,6	49	-39	79	52,6	44,7	53,8	52,6	-1	1	6																
B2	25М	ШПК	0-1	1,00	101	47,1	16,3	28,1	9,4	17,1	66	-134	66	135,3	145,0	165,5	153,4	-9	15	14																
B3	28Ж	ШПК	0-1	8,00	108	18,6	23,8	2,5	12,9	6,5	56	84	19	95,2	108,2	106,2	112,1	9	4	8																
B4	16М	ШПК	3	2,00	102	28,8	20,7	9,5	6,4	11,5	61	17	43	92,9	102,2	105,8	102,8	-3	9	16																
B5	33Ж	ШПК	> 3	2,00	74	17,9	15,0	8,0	14,9	16,9	37	-35	-8	53,0	54,6	55,0	59,0	-3	2	-1																
B6	11М	ШПК	0-1	0,25	83	22,0	38,3	10,4	20,3	9,6	45	57	45	51,9	51,6	42,2	57,4	6	-10	32																
B7	14М	0	0-1	74	30,9	30,9	25,0	24,1	14,3	37,3	65	-36	11	87,2	92,9	84,7	70,6	-1	0,0	2																
B8	10Ж	ШПК	1-3	0,50	101	60,3	38,4	18,9	46,9	35,8	67	26	37	49,8	57,3	45,0	61,8	58	41	59																
B9	10Ж	ШПК	1-3	0,06	89	35,2	36,6	37,6	35,4	18,1	4	7	40	59,5	51,3	58,8	71,2	28	18	37																
B10	16М	ШПК	1-3	0,12	75	64,1	66,7	75,0	63,0	44,2	-15	10	35	41,5	33,3	40,6	72,9	-25	-1,0	104																
B11	11Ж	ШП	0	1,00	95	39,1	38,4	8,0	19,3	14,9	64	19	39	52,4	63,1	63,6	72,7	27	12	26																
B12	12Ж	ШПК	1-3	2,00	76	16,2	23,6	36,0	22,7	10,3	-47	-59	64	43,3	47,6	40,6	47,2	15	-5	10																
До лечения				0,9* (0, 4, 1, 9)	90 ± 3	31,5 ± 4	27,5 ± 3	26,6 ± 4	30,5 ± 4	30,3 ± 4				72,0 ± 7	72,2 ± в	69 в ± 7	67,6 ± 7																			
После лечения							25,2 ± 4	20,8 ± 5	20,6 ± 4	16,9 ± 3	1 в ± 2	31 ± 9	45 ± 5	72,6 ± 6	77,5 ± в	77,7 ± в	63,1 ± 7	10 ± 5	11 ± 4	26 ± 7																
Разница до и после лечения								7,8 ± 2 (1, 15) £	11 ± 2 (4, 18) £	12 ± 3 (3, 12) £				0,15 ± 1 (-3, 4)		7,3 ± 2 (2, 13) £	10,2 ± 2 (4, 16) £																			
Разница до и после лечения									-3,2 ± 2 (-10, 4)	3,7 ± 2 (-3, 10)						7,2 ± 2 (0,06, 14) £	10,1 ± 2 (4, 17) £																			
Разница до и после лечения										0,5 ± 2 (-7,8)							2,9 ± 1 (0,1, 6) £																			

Примечания: данные представлены как среднее значение ± SAS (95 %); префиксы А и В в ID обозначают исследовательский центр; триггеры представляют известные провоцирующие агенты, вызывающие симптомы астмы; Ш – шерсть животных (собаки, кошки, лошади и т.д.), П – пыльца (дерева, травы, амброзия и т.д.), К – клещи домашней пыли, ослабление и улучшения были рассчитаны по формуле (до лечения минус после лечения) / до лечения × 100, отрицательный знак указывает на ухудшение; Ж, М – женский и мужской пол соответственно; П, Б, М – плацебо, будесонид, монтелукаст соответственно; Meth PC20 (мг/мл) – концентрация метакolina способная вызвать 20 % снижение ОФВ<sub>1</sub> от начальной; Симпт. – примерное количество дней и ночей за неделю, в которые проявлялись симптомы заболевания; \* – среднее геометрическое (95%); £ – P < 0,05; тажесть БФН была выражена в % ОФВ<sub>макс</sub> по формуле: (ОФВ<sub>после</sub> без нагрузки минус ОФВ<sub>до</sub> после небольшой нагрузки) / без нагрузки ОФВ<sub>1</sub> × 100, а площадь под кривой в течение 30 минут нагрузки (AUC-OФВ<sub>0-30</sub>) – с помощью правила трапеции; изменения между визитами до и после лечения были сопоставлены между процедурами с использованием смешанной модели анализа с учетом периода, исследовательских центров и исходных условий до начала лечения; все значения Р (двухсторонние) были скорректированы на множественные сравнения (метод Тьюки), а значение 0,05 или менее считается достоверным; все анализы проводились с помощью SAS, версия 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

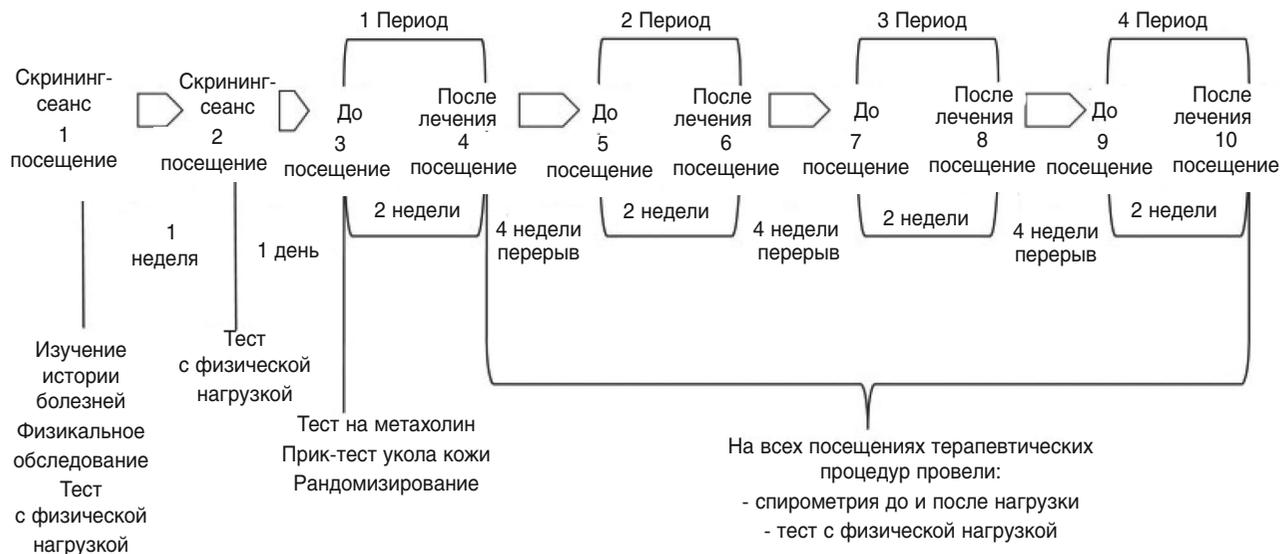


Рис. 1. Структурная схема этапов исследования



Рис. 2. Схема периодического отбора/исключения пациентов

(800 мкг в сутки) на протяжении 2 недель была выше, чем трехдневный курс лечения монтелукастом, у пациентов, страдающих астмой, в возрасте от 8 до 36 лет. Во втором исследовании [4] четырехнедельный курс лечения монтелукастом (5 или 10 мг в сутки) отдельно или в сочетании с низкими дозами будесонида (200 мкг в сутки) показал большую эффективность, чем монотерапия будесонидом у пациентов с астмой в возрасте 6–18 лет. Кроме того, не было выявлено особых различий между комбинированной терапией и монотерапией монтелукастом; предполагается, что добавление низких доз будесонида не предоставило дополнительных преимуществ.

Что же касается проведенного нами исследования, было доказано, что средняя дозировка будесонида (400 мкг в сутки) оказывала то же положительное воздействие на  $ОФВ_{макс}$ , что и монотерапия монтелукастом, но комбинация данных препаратов была эффективнее как в увеличении  $AUC-ОФВ_{0-30}$ , так и в сокращении времени восстановления. Более того, количество пациентов без улучшения БФН (25 %) было значительно ниже именно после комбинированной терапии. Этот эффект имеет высокую клиническую значимость, так как указывает на снижение количества неудач в лечении БА и БФН при помощи комбинированной терапии. Данные результаты показывают, что средняя дозировка ИКС (высокая дозировка ИКС, как правило, не является предпочтительной) при комбинированной терапии с монтелукастом является оптимальной для лечения умеренной и тяжелой форм БФН.

Отсутствие реактивности на монтелукаст или ИКС уже встречалось в некоторых клинических исследованиях [5–7], что говорит о сложных и разнообразных механизмах, лежащих в основе развития БФН. Использование комбинированных средств, ориентированных на разные патологоанатомические пути воздействия, может улучшить скорость клинического ответа. Так как рамки нашего исследования были ограничены,

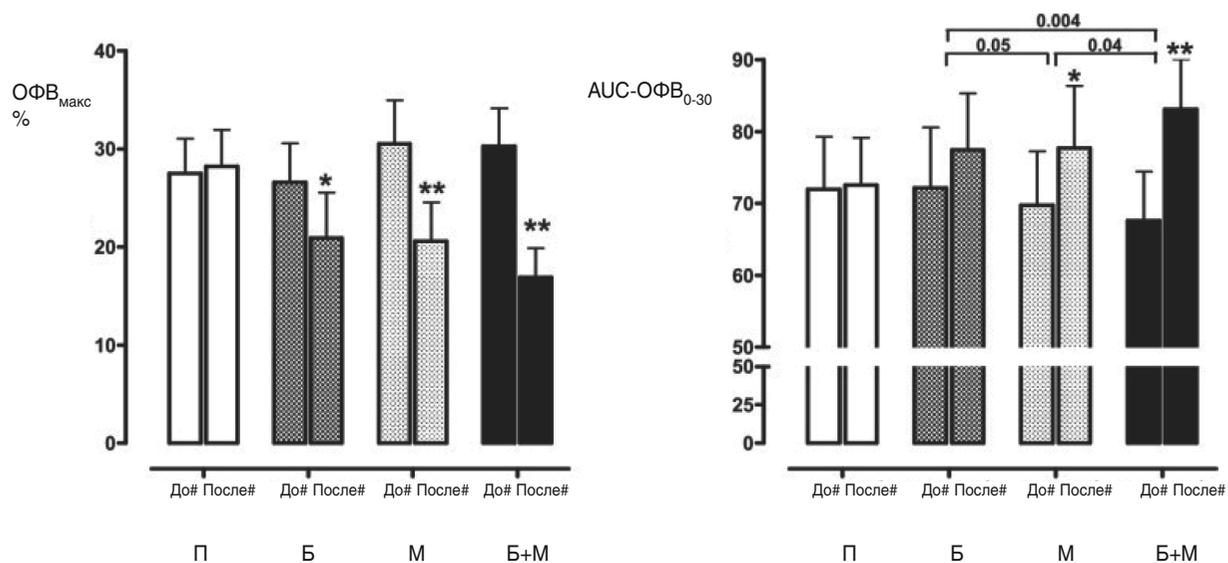


Рис. 3. Показатели ОФВ<sub>макс</sub> и AUC-OФВ<sub>0-30</sub> у пациентов до и после лечения

Примечания: Б – будесонид; Б + М – комбинированная терапия; М – монтелукаст; П – плацебо; разница в сравнении с плацебо после лечения: \* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P \leq 0,005$ ; # – До/После лечения.

мы не стали углубляться в исследование факторов, которые могут предсказать результат последующего лечения. Тем не менее, другие исследования показали увеличение реакции на монтелукаст у пациентов с более низким уровнем содержания иммуноглобулина E (IgE), генетического многообразия рецепторов тромбоспандина A2 [10] и интерлейкина-13 (IL-13) [11], а также со сниженной гиперреактивностью дыхательных путей на метахолин [7]. Кроме того, предикторы ответа ИКС не были досконально изучены. В предыдущих исследованиях мы обнаружили, что пациенты с эозинофилией дыхательных путей проявили лучшую реактивность на ИКС, чем больные с БФН без эозинофилии [12]. Кроме того, эффект от ИКС был непосредственно зависим от дозы и времени, у пациентов с выявленными эозинофилами в мокроте. Все использованные дозировки ИКС вызвали значительное снижение уровня ОФВ<sub>макс</sub> за первую неделю и максимальной эффективности достигали при низких и средних дозах ИКС по истечению 2 недель лечения [13]. Так или иначе, у пациентов с эозинофилией дыхательных путей дальнейшее улучшение БФН наблюдали после 2 недель при терапии высокими дозами ИКС, что указывает на то, что эти пациенты могут извлечь пользу от высокой дозы и большей продолжительности лечения ИКС. Таким образом, уровень содержания эозинофилов в мокроте может служить ценным маркером реактивности ИКС у пациентов с БФН.

По сравнению с предыдущими исследованиями [4, 5] эффективность активных методов лечения, которые мы приводим, выходит меньше; это может быть связано с некоторыми индивидуальными аспектами исследуемых пациентов. У пациентов, принявших участие в исследовании, на ранних стадиях лечения была диагностирована тяжелая форма БФН (ОФВ<sub>макс</sub>  $31,5 \pm 3,9$  %) и атопия, что могло стать причиной частых

колебаний контроля астмы на протяжении длительного периода исследования (24 недели). Можно учесть также неоднородность астматического фенотипа с различиями в возрасте, тяжести гиперреактивности дыхательных путей, продолжительностью астмы, которые, несомненно, могут оказывать влияние на качество и результат проведенной терапии [12, 14]. Все эти факторы увеличивают разницу «ответа на лечение» у различных групп пациентов, тем самым снижая уровень эффективности оказанной терапии. С другой стороны, включение широкого круга субъектов (увеличение выборки) и условий увеличивает обобщение наших результатов.

У проведенного исследования существовало несколько ограничений, учитывая размер выборки (количество исследуемых пациентов). Данные рекомендации могут быть предложены в случае увеличения эффективности и экономической рентабельности такого рода проектов. Мы не рассматривали другие рекомендуемые методы лечения, такие как применение  $\beta$ -агонистов длительного действия, так как наш интерес заключался в тех методах терапии, которые нацелены на основные механизмы развития заболевания.

В заключении хотелось бы отметить, что монтелукаст или ИКС средней дозировки как при монотерапии, так и в сочетании, при тяжелой форме БФН показал сопоставимое и довольно скромное снижение уровня ОФВ<sub>макс</sub>. Тем не менее, комбинированная терапия предоставляет дополнительное преимущество в сокращении продолжительности периода восстановления от БФН и более высокую скорость «ответа на лечение», что предполагает, что монотерапии может быть недостаточно для борьбы со сложными и неоднородными патофизиологическими путями, лежащими в основе развития тяжелой формы БФН при астме.

### Матеріали і методи дослідження

Данное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 4-периодное перекрестное исследование было проведено в 2 исследовательских центрах г. Торонто, Онтарио, Канада с марта 2007 г. по июнь 2009 г.

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие в анамнезе диагноза астмы более 6 месяцев;
- возраст от 8 до 35 лет;
- базовые показатели  $ОФВ_1$  70 % и более прогнозируемые; проявление симптомов БНФ с максимальным снижением  $ОФВ_1$  ( $ОФВ_{макс}$ ) от 15 % и более по сравнению с показателями до начала упражнений (без нагрузки), на 2 скрининг-сеансах посещения врача за неделю.

Критерии исключения:

- последние обострение астмы в предыдущие 6 недель;
- регулярное использование противоастматических лекарственных средств, кроме сальбутамола по мере необходимости;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- история курения 10 или более пачек сигарет в год.

Пациенты присутствовали на 10 сеансах в течение 21–24 недель, которые включали в себя: 2 скрининг-сеанса и 8 посещений терапевтических процедур (непосредственно лечение), которые были запланированы до и после каждой из 2 недель лечения. Также были введены интервалы от 4–6 недель для возвращения показателей ответа на нагрузку, что наблюдались на этапе до начала лечения (рис. 1). Во время каждого визита пациенты выполняли стандартные упражнения с применением метода спирометрии до и после нагрузки. Кроме того, в ходе каждого посещения применялся модифицированный прик-тест укола кожи, а также сеансы ингаляции метахолина. Пациенты были поделены на четыре группы: в первой назначался прием монтелукаста натрия по 5 и 10 мг (для больных < 15 и > 15 лет соответственно); во второй – будесонид 200 мкг два раза в сутки; в третьей – монтелукаст и будесонид в комбинации; в четвертой – плацебо. Последнюю дозу лекарства требовалось принять не менее чем за 8 часов до посещения.

Спирометрию проводили в соответствии со стандартами ATS [19] и эталонными показаниями, взятыми из работ Hankinson и коллег [20]. Упражнение с нагрузкой [21] выполнялось на беговой дорожке в течение 8 минут при непрерывном мониторинге сердечного ритма и выдыхании сухого воздуха (при температуре 21°C, с относительной влажностью < 10 %). Скорость и наклон беговой дорожки были рассчитаны на достижение 90 % от ожидаемой максимальной частоты сердечных сокращений (210 минус возраст) за последние 4 минуты упражнения. После этого пациенты продолжали идти еще в течение 2 минут со спокойным выдыханием сухого воздуха.  $ОФВ_1$  измерялось перед тренировкой и 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20 и 30 минут после упражнения. Тяжесть БНФ была выражена в значении  $ОФВ_{макс}$  и рассчитывалась по формуле: ( $ОФВ_1$  без нагрузки минус  $ОФВ_1$  после небольшой нагрузки) / без нагрузки  $ОФВ_1 \times 100$ , а площадь под кривой – в течение 30 минут нагрузки ( $AUC-ОФВ_{0-30}$ ) с помощью правила трапеции. Тест метахолина был проведен с использованием метода приливного дыхания («волнового дыхания»

[22]). Модифицированный прик-тест укола кожи с 14 известными аэроаллергенами [23] был использован для создания положительной реакции на аллерген (образование сыпи в области 2x2 мм на коже за 15 минут от укола).

Данные представлены как среднее значение  $\pm$  SEMs (95 %). Согласно протоколу анализа учитывались данные лишь тех пациентов, которые прошли весь курс лечения (выполнили все посещения). Разницу результатов до и после лечения рассчитывали при помощи смешанной модели поправок [24] в сравнении с периодом лечения, центром исследования и базовыми показателями до начала лечения. Все значения P (двухсторонние) были скорректированы на множественные сравнения (метод Тьюки), а значение 0,05 или менее считается достоверным; все анализы проводили с помощью SAS, версия 9,2 (SAS Institute, Cary, NC).

Данные выборки 14 пациентов были рассчитаны, дабы обнаружить 25 % разницу в показателе  $ОФВ_{макс}$  между двумя любыми процедурами, учитывая ранее показанные в наших исследованиях результаты (15 %).

Скрининг-тест проводили при первых двух посещениях (с разницей в 1 неделю), на следующий день от второго визита пациенты были разделены на группы в зависимости от результатов прик-теста укола кожи и теста на метахолин. Каждый период лечения занимал 2 недели и состоял из двух посещений (до и после лечения). Между каждым периодом лечения делали перерыв на 4–6 недель. Согласно условиям исследования лечение проводили в разных группах с использованием: монтелукаста – 5 и 10 мг, будесонида – 400 мкг, комбинированной терапии и плацебо.

### Литература

1. Weiler, J. M., Bonini, S., Coifman R. et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119. – P. 1349–1358.
2. Hallstrand, T. S., Henderson, W. R. Role of leukotrienes in exercise-induced bronchoconstriction // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2009. – Vol. 9. – P. 18–25.
3. Kemp, J. P., Dockhorn, R. J., Shapiro, G. G. et al. et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 133. – P. 424–428.
4. Stelmach, I., Grzelewski, T., Majak, P. et al. Effect of different anti-asthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 383–389.
5. Vidal, C., Fernandez-Ovide, E., Pineiro, J. et al. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 655–658.
6. Melo, R. E., Sole, D., Naspitz, C. K. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 111. – P. 301–307.
7. Lee, S. Y., Kim, H. B., Kim, J. H. et al. Responsiveness to montelukast is associated with bronchial hyperresponsiveness and total immunoglobulin E but not polymorphisms in the leukotriene C4 synthase and cysteinyl leukotriene receptor 1 genes in Korean children with exercise-induced asthma (EIA) // *Clin. Exp. Allergy.* – 2007. – Vol. 37. – P. 1487–1493.
8. Koh, M. S., Tee, A., Lasserson, T. J., Irving, L. B. Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 3. – CD002739.

9. *Peters-Golden, M.*, Sampson, A. P. Cysteinyl leukotriene interactions with other mediators and with glucocorticosteroids during airway inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 111. – P. S37–S42.
10. *Kim, J. H.*, Lee, S. Y., Kim, H. B. et al. TBXA2R gene polymorphism and responsiveness to leukotriene receptor antagonist in children with asthma // *Clin. Exp. Allergy.* – 2008. – Vol. 38. – P. 51–59.
11. *Kang, M. J.*, Lee, S. Y., Kim, H. B. et al. Association of IL-13 polymorphisms with leukotriene receptor antagonist drug responsiveness in Korean children with exercise-induced bronchoconstriction // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2008. – Vol. 18. – P. 551–558.
12. *Duong, M.*, Subbarao, P., Adelroth, E. et al. Sputum eosinophils and the response of exercise-induced bronchoconstriction to corticosteroid in asthma // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 404–411.
13. *Subbarao, P.*, Duong, M., Adelroth, E. et al. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 1008–1013.
14. *Szeffler, S. J.*, Phillips, B. R., Martinez, F. D. et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 233–242.
15. *Pearlman, D.*, Qaqudah, P., Matz, J. et al. Fluticasone propionate/salmeterol and exercise-induced asthma in children with persistent asthma // *Pediatr. Pulmonol.* – 2009. – Vol. 44. – P. 429–435.
16. *Weiler, J. M.*, Natahn, R. A., Rupp, N. T. et al. Effect of fluticasone/salmeterol administration via a single device on exercise-induced bronchospasm in patients with persistent asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2005. – Vol. 94. – P. 65–72.
17. *Simons, F. E.*, Gerstner, T. V., Cheang, M. S. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment // *Pediatrics.* – 1997. – Vol. 99. – P. 655–659.
18. *Villaran, C.*, O'Neill, S. J., Helbling, A. et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 104. – P. 547–553.
19. *Miller, M. R.*, Hankinson, J., Brusasco, V. et al. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.
20. *Hankinson, J. L.*, Odencrantz, J. R., Fedan, K. B. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 179–187.
21. *Subbarao, P.*, Duong, M., Adelroth, E. et al. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 1008–1013.
22. *Juniper, E. F.*, Hargreave, F. E. Histamine and methacholine inhalation tests; a laboratory tidal breathing protocol. – Lund, Sweden: ASTRA DRACO AB; 1994.
23. *Pepys, J.* Clinical aspects of immunology. 3rd ed. – Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
24. *Jones, B.*, Kenward, M. G. Design and analysis of cross-over trials (Chapman & Hall/CRC Monographs on Statistics & Applied Probability). Second ed. – Florida: Chapman & Hall/CRC, 2003.

[www.jacionline.org](http://www.jacionline.org)

Перевод статті А. В. Вовчек

\*\*\*