

Цистеиниловые лейкотриены как ключевые медиаторы иммунозависимых состояний и терапевтический потенциал антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста). Часть 2

Н. Г. Астафьева¹
И. Э. Михайлова²
Е. О. Гайсина³
И. А. Перфилова⁴
Е. Н. Удовиченко⁵

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, astang@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

² Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, irina7kis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5955-1523>

³ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, geo.15.03@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4171-117X>

⁴ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, perfira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5737-7536>

⁵ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, udokate@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8108-782X>

Резюме

Введение. Лейкотриены – липидные медиаторы, образующиеся при активации 5-липоксигеназного пути метаболизма арахидоната. Эти универсальные медиаторы широкого спектра действия влияют практически на все аспекты биологии млекопитающих. В клинической аллергологии и иммунологии они наиболее известны своей ролью в течении иммунозависимых заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Результаты. Краткая история их открытия и изучение роли антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста и его аналогов), выявление их терапевтического эффекта и возможных нежелательных явлений служат важной иллюстрацией для понимания включения монтелукаста в национальные, международные клинические рекомендации и консенсусы. Монтелукаст – антагонист цистеинил-лейкотриеновых рецепторов 1, ингибирует эффекты лейкотриенов и широко используется для лечения астмы и аллергического ринита, включен в клинические рекомендации по лечению указанных заболеваний. Препарат вмешивается в молекулярные сигнальные пути, продуцируемые лейкотриенами в различных клетках и тканях человеческого организма. В последние годы наблюдается новая терапевтическая стратегия – репозиционирование существующих препаратов. Противовоспалительное действие монтелукаста не ограничивается респираторной системой, а имеет более системный характер, что привело к развитию клинических исследований, направленных на повторное использование монтелукаста для лечения различных воспалительных состояний, в частности, ряда нейродегенеративных заболеваний. Недавние достижения в исследованиях нейровоспаления привели к открытию нескольких новых воспалительных путей, регулирующих многие церебральные патологии. С помощью фармакологических и генетических исследований было показано, что рецепторы цистеиниловых лейкотриенов участвуют в патогенезе болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных/неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и эпилепсия. В данном обновленном обзоре также освещаются исследования терапевтического потенциала монтелукаста, выходящие за рамки клинических рекомендаций по лечению ринита и астмы.

Ключевые слова: аллергический ринит, фенотипы астмы, лейкотриены, монтелукаст.

Для цитирования: Астафьева Н. Г., Михайлова И. Э., Гайсина Е. О., Перфилова И. А., Удовиченко Е. Н. Цистеиниловые лейкотриены как ключевые медиаторы иммунозависимых состояний и терапевтический потенциал антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста). Часть 2. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 77-87. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.013>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Cysteine leukotrienes as key mediators of immune-dependent diseases and the therapeutic potential of the leukotriene receptor antagonist (montelukast). Part 2

Natalia G. Astafieva¹

Irina E. Mikhailova²

Ekaterina O. Gaisina³

Irina A. Perfilova⁴

Ekaterina N. Udovichenko⁵

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, astang@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

² Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, irina7kis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5955-1523>

³ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, geo.15.03@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4171-117X>

⁴ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, perfira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5737-7536>

⁵ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, udokate@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8108-782X>

Abstract

Background. Cysteine leukotrienes are lipid mediators formed upon activation of the 5-lipoxygenase pathway of arachidonate metabolism. These are universal mediators with a wide spectrum of action, affecting almost all aspects of mammalian biology. In clinical allergy and immunology they are best known for their role in the formation of immune-related diseases of the upper and lower respiratory tract.

Results. A brief history of their discovery and study of the role of leukotriene receptor antagonists (montelukast and its analogs), identification of their therapeutic effect and possible undesirable effects are an important illustration for understanding the inclusion of montelukast in national, international clinical guidelines and consensuses. Montelukast is a cysteinyl-leukotriene receptor 1 antagonist, inhibits the effects of leukotrienes and is widely used for the treatment of asthma and allergic rhinitis; it is included in the clinical guidelines for the treatment of these diseases. The drug interferes with molecular signalling pathways produced by leukotrienes in various cells and tissues of the human body. In recent years, a new therapeutic strategy has been observed – repositioning of existing drugs. The anti-inflammatory effects of montelukast are not limited to the respiratory system, but are more systemic in nature, which has led to the development of clinical studies aimed at the reuse of montelukast for the treatment of various inflammatory conditions, particularly for the treatment of several neurodegenerative diseases. Recent advances in neuroinflammation research have led to the discovery of several novel inflammatory pathways regulating many cerebral pathologies. Through pharmacological and genetic studies, cysteinyl leukotriene receptors have been shown to be involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease and other neurodegenerative/neurological diseases such as Parkinson's disease, multiple sclerosis and epilepsy. This updated review will also highlight research into the therapeutic potential of montelukast beyond clinical guidelines for rhinitis and asthma.

Keywords: allergic rhinitis, asthma phenotypes, leukotrienes, montelukast.

For citation: Astafieva N. G., Mikhailova I. E., Gaisina E. O., Perfilova I. A., Udovichenko E. N. Cysteine leukotrienes as key mediators of immune-dependent diseases and the therapeutic potential of the leukotriene receptor antagonist (montelukast). Part 2. *Lechaschi Vrach.* 2024; 5 (27): 77-87. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.013>

Conflict of interests. Not declared.

Начало статьи читайте в № 4 (27), 2024

Потенциально полезным дополнением к терапии АР в предлагаемых алгоритмах стали таблетированные АЛТР (монтелукаст короткими курсами) [85, 88-90]. Применение АЛТР было поддержано профессиональными организациями – Американской академией семейных врачей (AAFP) и др. [91] и рекомендовано при любой степени тяжести АР. Однако разработчики документов указывают на тот факт, что АЛТР являются менее эффективными, чем ИГКС, поэтому необходимо принимать во внимание тяжесть течения АР, опираясь на ее оценку по ВАШ. Для неполучавших ранее лечения пациентов при значении ВАШ < 5/10 рекомендовано назначение препарата первой линии, в том числе и АЛТР с последующей оценкой по шкале. Пациентам с ВАШ ≥ 5/10 рекомендовано лечение препаратами первой линии только при интермиттирующем течении ринита, при персистирую-

щих симптомах назначаются ИГКС или комбинация ИГКС с антигистаминными препаратами с последующей оценкой по ВАШ. Пациентам, получавшим лечение ранее, также назначается терапия под контролем ВАШ. При ВАШ < 5/10 как для интермиттирующего, так и для персистирующего АР рекомендованы препараты первой линии, в том числе и АЛТР. Повышение баллов ВАШ ≥ 5/10 требует назначения ИГКС или комбинации «ИГКС + антигистамин».

На территории РФ регламентирующим документом по оказанию медицинской помощи пациентам с АР являются Федеральные клинические рекомендации (ФКР), которые базируются на огромном научном и клиническом опыте российских специалистов и международных предложениях [92-94]. Данный документ затрагивает ключевые вопросы ведения пациентов с АР и при сочетании АР с БА. Согласно рекомендациям, всем пациентам с любой степенью тяжести АР целесообразно рассмотреть назначение АЛТР с целью уменьшения назальной симпто-

матики. Кроме того, назначение АЛТР рекомендуется пациентам с АР в сочетании с БА для реализации противоаллергического, противовоспалительного и противоастматического действия, т. е. назначение монтелукаста при сочетании АР с БА позволяет контролировать симптомы обоих заболеваний, избегая полипрагмазии [95, 96]. В России зарегистрирован только один препарат из группы АЛТР — монтелукаст. В Национальных клинических рекомендациях по лечению АР (пересмотр 2022 г.) монтелукаст рекомендован для лечения АР как в педиатрической, так и во взрослой практике [97].

Как видно из схемы ступенчатой терапии АР в ФКР (рис. 4), применение АЛТР рекомендовано при любой степени тяжести АР. Предпочтения при их назначении отдается сезонным АР у детей и взрослых — персистирующим ринитам (ПР) у дошкольников. При назначении подросткам и взрослым с ПР АЛТ-препаратов принимается во внимание стоимость лечения, экономические затраты. Монтелукаст (код АТХ: R0DC03) назначается детям от 2 до 6 лет по 4 мг (1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки; от 6 до 15 лет — по 5 мг (1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки; взрослым и детям старше 15 лет — по 10 мг 1 раз в сутки (уровень убедительности рекомендаций — А, уровень убедительности доказательств — 1).

В ФКР указано, что АЛТР могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии АР. Кроме того, рекомендуется использовать АЛТР при сочетании АР с БА (уровень убедительности рекомендаций — А, уровень убедительности доказательств — 2). Длительность курсового лечения составляет от 1 до 3 мес и более. Согласно инструкции к медицинскому применению лекарственного препарата (ЛП) монтелукаст ограничен по длительности терапии АР нет.

АЛТ-препараты в детской практике при АР в структуре так называемого атопического марша могут быть весьма полезными, если рассматривать АР как предшествующую стадию БА. Раннее длительное применение препарата с доказанной противоастматической активностью может стать важным элементом профилактики БА у предрасположенных детей. У детей, уже страдающих БА и АР, назначение АЛТ-препаратов позволяет избежать полипрагмазии.

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ АЛТР

Обзор безопасности лекарств — процесс постоянный. Начиная с 1997 г., когда успешно прошли первые клинические исследования АЛТР в России, во всех странах проводится постмаркетинговый контроль безопасности применения монтелукаста. К 2008 г. более 2 миллионов людей в мире использовали АЛТ-препараты для лечения БА. В этих наблюдениях продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость препаратов, но выявлены редкие осложнения — синдром Чёрджа — Штраус (1 случай в год на 25 000–150 000 лечившихся пациентов) и влияние на печеночный метаболизм (зафирлукаст) [98]. В дальнейших исследованиях подтвердился благоприятный профиль безопасности и переносимости АЛТР: частота НЯ, прекращение терапии из-за них и ухудшение БА были сходными для АЛТР и плацебо [99, 100].

Хотя за многолетнюю историю использования АЛТР рекомендовали себя как хорошо переносимые и достаточно безопасные препараты, в 2008 г. в FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) стало регистрироваться больше сообщений о НЯ при назначении АЛТР. FAERS — это компьютеризованная информационная база данных о НЯ и ошибках приема лекарств Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA), созданная для поддержки программы постмаркетингового наблюдения за безопасностью всех одобренных в США лекарственных и терапевтических биологических продуктов, а также для измерения случайного вреда от ЛП и установления соотношения риска и пользы [101].

Распространенность нежелательных симптомов у взрослых пациентов была ниже и касалась таких типов нарушений, как тревога, депрессия и агрессия. У детей психоневрологические явления, связанные с АЛТР, чаще встречались в возрасте 4–6 лет [102–104]. У детей чаще, чем у взрослых, отмечались психоневрологические события с разнообразными симптомами и жалобами (преобладание тревожности, возбуждения, синдрома дефицита внимания, когнитивных расстройств, рассеянности, нарушения способности к обучению, депрессии, раздражительности, гнева, агрессии, наруше-

Иммунотерапия (аллерген-специфическая иммунотерапия)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистами)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> ● нсН1-АГ ● интраназальные АГ ● интраназальные кромоны ● АЛП 	Один из: <ul style="list-style-type: none"> ● ИНГКС (предпочтительно) ● нсН1-АГ ● интраназальные АГ ● АЛП 	Комбинации ИНГКС с одним или более: <ul style="list-style-type: none"> ● нсН1-АГ ● интраназальные АГ ● АЛП 	<ul style="list-style-type: none"> ● Рассмотреть терапию тяжелого АР омализумабом** ● Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
Деконгестанты (интраназальные/пероральные) коротким курсом Антихолинергетики			Пероральные ГКС
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			
Примечание. * нсН1-АГ — неседативные Н1-антигистаминные препараты (пероральные); АЛП — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ** назначение омализумаба в данной ситуации не соответствует показаниям к применению, но возможно для пациентов 12 лет и старше при недостаточной эффективности предшествующей терапии.			
Рис. 4. Ступенчатый подход к терапии АР. Федеральные клинические рекомендации [92] / Federal clinical guidelines for stepwise therapy of AR [92]			

ния сновидений, ночных кошмаров, суицидальных мыслей и поведения, расстройства аутистического спектра). У детей в возрасте 2-11 лет основными симптомами были нарушения сна, депрессия/тревога, а у подростков (12-17 лет) — депрессия и даже суицидальное поведение [103-105].

В голландской базе данных зафиксированы сообщения о головных болях как НЯ от приема АЛТР, а также сообщалось о ночных кошмарах и депрессии (чаще всего среди всего населения), а у детей достаточно часто наблюдалась агрессия [106].

При анализе нарушения сна как наиболее распространенного из психоневрологических НЯ АЛТР у детей преимущественно в возрасте 5-10 лет отмечены ночные кошмары в 2/3 случаев НЯ [107]. При нарушениях сна, сопровождающихся кошмарами, были случаи пробуждения, за которым следовали возбуждение и гиперактивность. Нарушения сна были представлены также его прерыванием, трудностями засыпания, снижением продолжительности сна, бессонницей, редко — увеличением продолжительности сна [108].

Психоневрологические НЯ АЛТР влияют на качество жизни пациентов с БА и/или АР. Так, в группе школьного возраста было обнаружено значительное снижение общего показателя качества жизни как у детей, так и у родителей по сравнению с группой до лечения ($p < 0,001$ для каждой) [109]. В некоторых исследованиях есть указания на то, что вероятность впервые возникшего психоневрологического синдрома после назначения монтелукаста была почти в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой. Большинство случаев было представлено тревогой (48,6%) и/или нарушением сна (26,1%) [105]. Причину большей гиперактивности детей исследователи видят в том, что у детей больше энергии, поскольку симптомы БА и/или АР уменьшаются при назначении АЛТР и родители могут интерпретировать это как ненормальное поведение или агрессию [110].

Клиницисты должны знать о связи между монтелукастом и нейропсихиатрическими явлениями у детей с БА и информировать о возможности их возникновения.

С другой стороны, крупное исследование «случай — контроль» с участием 1920 пациентов с БА, подобранных по возрасту, полу и географическому региону, не выявило значительной положительной связи между АЛТР и психоневрологическими НЯ у детей [111]. Вопрос о развитии нейропсихических реакций на фоне применения АЛТР в перечне нежелательных событий остается ключевым, хотя доказательств этой связи недостаточно, особенно во взрослой популяции [112]. В некоторых обсервационных исследованиях был выявлен ряд методологических ограничений, таких как неоднородность групп по тяжести БА, отсутствие данных о взаимосвязи приема других лекарств и случаев НЯ, невозможность проведения метаанализа в силу разнородности дизайна [113]. Многие исследования показывают, что использование АЛТР и разная продолжительность данной терапии не связаны с возникновением таких распространенных заболеваний нервной системы у взрослых пациентов, как деменция, расстройства настроения и панические атаки, суициды [114].

Для выявления корреляции между видами психоневрологических явлений и их влиянием на качество жизни пациентов проанализированы интервалы времени между началом приема АЛТР и возникновением НЯ; динамика их купирования при отмене препаратов; возраст пациентов; причины отмены АЛТР, а также другие НЯ.

Каково влияние интервала времени между началом приема АЛТР и возникновением психоневрологических симптомов? Большинство психоневрологических симптомов возникло

в течение первых 30 дней после начала приема препарата. Дальнейший анализ первого 30-дневного интервала показал, что большинство психоневрологических событий возникло в течение 10 дней после начала приема препарата (78,63%). В ретроспективном когортном исследовании с участием 106 детей средний день от начала приема препарата до появления нейропсихиатрических НЯ на него составил 7 (IQR 2-14) дней [103]. Некоторые исследования показали, что нарушения сна, возбуждение, нервозность и психотические расстройства развиваются в промежутке от нескольких часов до нескольких дней, тогда как депрессия и суицидальное поведение появляются в течение месяцев или лет после инициации лечения [104].

Еще один аспект взаимосвязи АЛТР и нежелательных психоневрологических явлений затрагивается во многих работах — это отмена монтелукаста и исчезновение нежелательных симптомов. В целом частота прекращения приема препарата из-за психоневрологических симптомов составила 16%, чаще всего в течение первых 2 недель их назначения [103]. Кошмары как проявление нарушения сна были основной причиной прекращения приема монтелукаста [107]. В большинстве случаев кошмары исчезли после отказа от приема препарата, но некоторым пациентам потребовалось длительное время, прежде чем они прекратились. Кошмары обычно уменьшались или исчезали в течение нескольких дней (1-7 суток) или недель (чаще в течение 2 недель) после отмены монтелукаста. Однако были также сообщения о нескольких месяцах выздоровления [107].

В большом обзоре о связи между АЛТР и суицидальностью и работе по анализу поведенческих побочных эффектов при клинических испытаниях монтелукаста, которая включала 35 взрослых плацебо-контролируемых клинических исследований и 11 педиатрических плацебо-контролируемых клинических исследований, отмечено, что данные получены в основном из обзоров индивидуальных отчетов о безопасности в базах данных о побочных эффектах. Такая выборка подвержена значительной систематической ошибке в отчетности и не учитывает смешивающие факторы. При анализе научных исследований четких патофизиологических объяснений пока не найдено, и полного понимания механизма нежелательных психоневрологических явлений как важной составляющей их реальной оценки нет [115, 116]. Таким образом, доказательная база связи между АЛТР и психоневрологическими НЯ неоднозначна и неубедительна.

В 2008 г. FDA выдвинуло предупреждение о возможной связи между АЛТР и суицидальным поведением. В последующем в базе данных FDA были найдены и проанализированы все сообщения о психоневрологических НЯ, в том числе о суицидальных мыслях и поведении, потенциально связанных с применением АЛТР с 1998 по 2019 г. Эти данные подвержены значительной предвзятости в отчетности и не учитывают искажающие факторы. В более чем половине случаев было недостаточно информации, чтобы установить причинно-значимую связь с применением АЛТР, также в большинстве случаев пациенты имели и другие предрасполагающие факторы, в том числе прием других лекарств по основному заболеванию БА и/или АР (ИГКС, системные антигистаминные препараты и др.) [117]. Также данные клинических исследований (исследования «случай — контроль» и когортные исследования и др.) убедительно свидетельствуют об отсутствии положительной связи между АЛТР и исходами самоубийств (попытками и смертями) на популяционном уровне [115]. Рядом авторов проведены также исследования, в которых выявлено обратное соотношение: назначение АЛТР ассоциировалось со снижением числа суицидов [118, 119].

В некоторых работах в качестве вероятного механизма развития психоневрологических симптомов рассматривается предположение, что монтелукаст вызывает повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и ингибирование выработки серотонина и норадреналина [117]. Однако другие исследования демонстрируют обратное, показывая, что мозг не экспрессирует лейкотриеновые рецепторы, а монтелукаст может даже вызывать ингибирование гематоэнцефалической проницаемости [120-123].

Кроме психоневрологических НЯ при применении АЛТР с частотой, не отличающейся от таковой в группах плацебо, встречались головные боли, одышка (1,30; 95% ДИ 1,20-1,41), головокружение (0,89; 95% ДИ 0,82-0,97), миалгия (1,66; 95% ДИ 1,49-1,84) и мышечные спазмы (2,44; 95% ДИ 2,17-2,74) [106, 124]. Редкими НЯ были аллергический гранулематозный ангиит и некоторые поражения кожи – васкулиты, крапивница и ангионевротический отек. Однако многие исследования свидетельствуют о том, что связь между АЛТР, кожными изменениями и аллергическим гранулематозным ангиитом весьма сомнительна. Сообщалось, что симптомы аллергического гранулематозного ангиита исчезли у некоторых пациентов после отмены монтелукаста. Это можно рассматривать как аргумент в пользу причинно-следственной связи. Однако, по некоторым данным, большинство пациентов, получавших монтелукаст, у которых развились симптомы аллергического гранулематозного ангиита, также получали другие лекарства (ГКС или сальбутамол), что делает связь с монтелукастом неопределенной [106, 125].

В совсем недавнем когортном исследовании была изучена связь между использованием АЛТР во время беременности у пациенток с БА и/или АР и риском психоневрологических НЯ у рожденных ими детей. Это 10-летнее исследование, проведенное в Восточной Азии, с включением более 550 пар «мать – потомство» показало, что использование АЛТР во время беременности не было связано со значительным риском развития психоневрологических нарушений у детей (синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра и синдром Туретта), поэтому врач может назначать АЛТР беременным с БА или АР, не опасаясь за психическое здоровье потомства пациенток. Однако данные выводы должны быть подтверждены дальнейшими повторными исследованиями и в неазиатских популяциях [126].

Таким образом, данные научных исследований не продемонстрировали четкой причинно-значимой связи между приемом АЛТР и риском нежелательных психоневрологических нарушений. Необходимо продолжить сбор информации, в том числе о других НЯ, которые встречаются с частотой, не отличающейся от таковой в группах плацебо. Требуются дальнейшие эпидемиологические исследования для количественной оценки риска лечения АЛТР-препаратами.

Психоневрологические НЯ, представленные в основном нарушением сна, тревожностью и гиперреактивностью, могут возникать очень редко, как правило, ассоциированы с тяжелым течением АР и неполным контролем БА и обратимы в течение нескольких дней при отмене препарата. В практической деятельности врачу, назначающему АЛТР, необходимо оценивать соотношение «риск – польза», предупреждать пациентов о возможных психоневрологических нежелательных воздействиях, выявлять какие-либо психические нарушения у пациентов до назначения АЛТР, а при развитии НЯ рекомендовать обращение к докторам, сообщение в органы фармаконадзора и отмену препарата.

Акцент регуляторных органов по лекарственной безопасности на АЛТР и их влиянии на психоневрологические события вполне объясним и связан также с общей статистикой поведенческих расстройств и саморазрушительного поведения в популяции. По данным Всемирной организации здравоохранения, даже вне всякой связи с фармакотерапией в мире ежегодно происходит 4 млн смертей по причине суицида и 19 млн случаев незавершенных самоубийств. Поэтому при назначении монтелукаста требуется предупреждение о возможных серьезных влияниях на психическое здоровье пациентов [102]. Такое предупреждение о риске НЯ в виде серьезных расстройств психики при применении монтелукаста появилось в документе GINA 2020, а FDA в марте 2020 г. рекомендовало предупреждать о возможных изменениях в поведении и настроении на фоне терапии монтелукастом (оригинальный монтелукаст и дженерики) в виде письменного упоминания о них на каждой упаковке ЛП.

Российские эксперты после неоднократных встреч с врачами опубликовали подробные документы, в которых дали ответ на ряд актуальных вопросов, касающихся применения АЛТ-препаратов в клинической практике. Монтелукаст (антагонист цисЛТР) по-прежнему остается препаратом базисной терапии БА и АР как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Не нужно назначать монтелукаст психически нездоровым пациентам. При возникновении психических нарушений следует немедленно отменять его [5, 4].

Эксперты считают, что монтелукаст, как и любой ЛП, 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.

ЗА РАМКАМИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Универсальные клинические эффекты цисЛТ, их вмешательство в молекулярные сигнальные пути в различных клетках и тканях активно изучаются не только при респираторной аллергии, астме и рините, но и при других патологических процессах. С большим или меньшим успехом ведется поиск преимуществ использования АЛТР в терапевтических целях за рамками уже известных клинических рекомендаций.

АЛТ-препараты ранее входили в алгоритм лечения хронической крапивницы [127]. В Кокрейновском обзоре (2023) показано, что лечение монтелукастом по сравнению с плацебо может привести к уменьшению зуда, но доказательство очень неопределенны (два исследования, 87 участников): SMD -1,40, 95% ДИ от -1,87 до -0,92; достоверность доказательств очень низкая [128]. По сути, выводы обзора подтверждают низкую эффективность применения АЛТР при крапивнице. АЛТР не входят в основные алгоритмы лечения. В качестве альтернативной терапии могут назначаться при хронической спонтанной и замедленной крапивнице от давления. Их эффективность при хронической крапивнице основана на клинических исследованиях с низким уровнем доказательности. Однако авторы указывают на необходимость проведения плацебо-контролируемых многоцентровых исследований возможного эффекта добавления различных групп препаратов, в том числе и монтелукаста, в терапию

крапивницы [129-131]. В новом Международном консенсусе по ведению крапивницы препараты этой группы предлагаются использовать ограниченно [132]. Подобные указания отражены и в Российских клинических рекомендациях по крапивнице 2023 года. В настоящее время при крапивнице ни в одной стране монтелукаст не зарегистрирован, для доказательства его эффективности необходимо проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований [133].

Клиническая эффективность АЛТР продолжает изучаться и при других патологических процессах: ХОБЛ [134], детском апноэ [135], проведении аллерген-специфической иммунотерапии [136], АД и экземе [137, 138], лечении эозинофильных цистита [139], эзофагита и гастроэнтерита. В небольшом исследовании, включавшем 12 пациентов с редко диагностируемым эозинофильным эзофагитом, показана эффективность монтелукаста — АЛТ, обладающего эозинофилостабилизирующим действием. Все больные были рефрактерны к антисекреторной терапии. У 6 из 8 пациентов, получавших монтелукаст, наблюдалось полное исчезновение клинической симптоматики. У 5 из них при поддерживающей терапии препаратом симптомы заболевания не возобновлялись [140, 141].

Монтелукаст может иметь определенные преимущества в лечении полипов у некоторых больных. Показан более значимый эффект у пациентов с круглогодичным АР и назальными полипами (НП) по сравнению с неаллергическим ринитом и НП [142]. Добавление монтелукаста к ИГКС имеет преимущества перед монотерапией, но эффект исчезает после отмены препарата [48, 143]. Монтелукаст значимо влияет на параметры качества жизни, улучшение ее показателей связано с подавлением эозинофильного воспаления [51].

В настоящее время проводится несколько клинических испытаний по использованию монтелукаста в других терапевтических целях. Особый интерес представляют работы по контролю нейровоспаления при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Возможным ограничением масштабных исследований в этом направлении является недостаточная изученность механизмов, лежащих в основе ранее зарегистрированных нейropsychиатрических побочных эффектов [144, 145].

В настоящее время не существует окончательного лечения эпилепсии. Доступные лекарства облегчают симптомы и уменьшают приступы судорог. Основной проблемой имеющихся противоэпилептических препаратов является их безопасность и доступность. Повторное использование монтелукаста для лечения эпилепсии может стать альтернативой с лучшим профилем безопасности [146].

В одном из последних обзоров представлена возможная защитная роль монтелукаста в лечении острого коронарного синдрома (ОКС). ЛТ участвуют в патогенезе атеросклероза, гипертрофии сердца и сердечной недостаточности. Ингибирование пути ЛТ и цисЛТР1 с помощью монтелукаста может быть эффективным для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Монтелукаст может стать новой эффективной терапией при лечении ОКС за счет ингибирования провоспалительного цисЛТР1 и модуляции воспалительных сигнальных путей. Препарат может ослаблять тромботические явления, ингибируя активацию тромбоцитов и факторов свертывания крови, которые активируются при развитии ОКС. Для подтверждения потенциального терапевтического действия монтелукаста при лечении ОКС рекомендуются экспериментальные, доклинические и клинические исследования [15, 147].

Противовоспалительное действие монтелукаста позволяет предполагать, что он может играть роль в лечении новой

коронавирусной инфекции (COVID-19). Монтелукаст был предметом небольших исследований вируса SARS-CoV-2 и будет включен в крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование амбулаторных пациентов с COVID-19 «Ускорение терапевтических вмешательств и вакцин против COVID-19-6», спонсируемое Национальными институтами здравоохранения США [148].

Некоторые исследования на животных продемонстрировали благотворное влияние антагониста цисЛТР1 на ингибирование онкогенеза и прогрессирования некоторых типов рака, особенно колоректального и рака легких. Химиопрофилактические эффекты антагонистов цисЛТР1 были продемонстрированы в двух крупных ретроспективных когортных исследованиях [149]. Таким образом, роль пути цисЛТ при разных вариантах патологии (кроме БА и АР) определена, однако все еще необходимы дальнейшие исследования

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цистеиновые ЛТ образуются при липоксигеназном метаболизме арахидоновой кислоты и имеют важное клиническое значение как провоспалительные медиаторы при ряде иммунозависимых заболеваний, таких как БА, АР и др., а препараты, ингибирующие действие этих молекул, уже давно успешно используются для борьбы с данными заболеваниями [150, 151].

Монтелукаст — антагонист цисЛТР1 ингибирует эффекты ЛТ и широко используется для лечения БА и АР, включен в клинические рекомендации по лечению указанных заболеваний. Препарат вмешивается в молекулярные сигнальные пути, продуцируемые ЛТ в различных клетках и тканях человеческого организма.

За многолетнюю историю использования АЛТР зарекомендовали себя как хорошо переносимые и достаточно безопасные препараты. В 2018 г. приблизительно 9,3 млн пациентов любого возраста получили отпускаемый по рецепту монтелукаст в амбулаторных розничных аптеках США. Из них примерно 2,3 млн были младше 17 лет. В этой когорте пациентов у детей и взрослых отмечен хороший баланс между эффективностью и НЯ. Однако увеличение числа публикаций о монтелукасте и более пристальный анализ безопасности фармакотерапии (не только монтелукаста) акцентировали внимание врачей и пациентов, получающих это препарат, на возможности развития таких НЯ, как психоневрологические события.

В связи с этим регуляторные органы в сфере обращения лекарств в марте 2020 г. рекомендовали делать предупреждения о возможных изменениях поведения и настроения во время терапии монтелукастом (оригинальный монтелукаст и дженерики) путем письменного упоминания о них не только в инструкции, но на каждой упаковке ЛП. А в руководство GINA-2020 внесено предупреждение о серьезных побочных эффектах для психического здоровья при применении монтелукаста для лечения БА и аллергии [152].

В национальных согласительных документах и клинических рекомендациях российские эксперты предоставили ответы на актуальные вопросы, касающиеся применения АЛТ-препаратов в клинической практике [4, 5].

Пока нет четких биомаркеров, позволяющих прогнозировать побочные эффекты при приеме монтелукаста. Все лекарства имеют побочные эффекты даже при правильном применении в соответствии с назначением. Важно знать, что люди по-разному реагируют на все ЛП в зависимости от здоровья, болезней, генетических факторов, приема других лекарств и многих других моментов. Перед назначением монтелукаста врач должен рассмотреть его преимущества

и риски, а пациент должен быть проинформирован о риске развития психоневрологических расстройств.

Противовоспалительное действие монтелукаста не ограничивается респираторной системой, а имеет более системный характер, что привело к появлению клинических исследований повторного использования монтелукаста для лечения различных воспалительных состояний, в частности ряда нейродегенеративных заболеваний. Недавние достижения в исследованиях нейровоспаления привели к открытию нескольких новых воспалительных путей, регулирующих многие церебральные патологии. С помощью фармакологических и генетических исследований было показано, что рецепторы цисЛТ участвуют в патогенезе болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных и неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и эпилепсия.

Обобщение важных данных о роли цисЛТ в патофизиологии, а также обсуждение потенциала АЛТР как блокаторов клеточных и молекулярных аспектов различных заболеваний расширяет возможные терапевтические варианты для клинической практики. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. *Peters-Golden M., Henderson W. R. Jr. Leukotrienes.* N Engl J Med. 2007; 357 (18): 1841-1854. DOI: 10.1056/NEJMra071371.
2. *Busse W., Kraft M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation: strategic target for therapy.* Chest. 2005; 127 (4): 1312-1326. DOI: 10.1378/chest.127.4.1312.
3. *Serezani C. H., Divangahi M., Peters-Golden M. Leukotrienes in Innate Immunity: Still Underappreciated after All These Years?* J Immunol. 2023; 210 (3): 221-227. DOI: 10.4049/jimmunol.2200599.
4. *Авдеев С. Н., Генне Н. А., Ильина Н. И. и др. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы: согласительный документ «Бронхиальная Астма и антагонисты ЛЕйкоТриеновых рецепторов (БАЛЕТ)».* Российский аллергологический журнал. 2023; 20 (2): 130-142. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7530>.
5. *Авдеев С. Н., Геппе Н. А., Ильина Н. И., et al. Leukotriene receptor antagonists in the treatment of bronchial asthma: consensus document "Bronchial Asthma and Leukotriene receptor antagonists (BALLET)".* Russian Journal of Allergy. 2023; 20 (2): 130-142. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7530>.
6. *Ильина Н. И., Курбачёва О. М., Ненашева Н. М., Астафьева Н. Г., Бельтюков Е. К. и др. Безопасность и эффективность антилейкотриеновых препаратов: актуальные данные. Заключение экспертов РААКИ.* Российский Аллергологический журнал. 2020; 17 (3):121-129. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1395>.
7. *Ильина Н. И., Kurbacheva O. M., Nenasheva N. M., Astafieva N. G., Beltyukov E. K., et al. Safety and effectiveness of antileukotriene drugs: current data. Conclusion of RAACI experts.* Russian Journal of Allergy. 2020; 17 (3): 121-129. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1395>.
8. *Feldberg W., Kellaway C. H. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom.* J Physiol. 1938; 94 (2): 187-226. DOI: 10.1113/jphysiol.1938.sp003674.
9. *Kellaway C. H., Trethewie E. R. The liberation of a slow reacting substance smooth-muscle stimulating substance in anaphylaxis.* Quart J Exp Physiol. 1940; 30: 121-145. DOI: 10.1113/expphysiol.1940.sp000825.
10. *Schild H. O., Hawkins D. F., Mongar J. L., et al. Reactions of isolated human asthmatic lung and bronchial tissue to a specific antigen; histamine release and muscular contraction.* Lancet. 1951; 2 (6679): 376-382. DOI: 10.1016/s0140-6736(51)91554-1.
11. *Адо А. Д. Общая аллергология.* М.: Медицина, 1978. 424 с.
12. *Адо А. Д. General allergology.* M.: Medicine, 1978. 424 p. (In Russ.)
13. *Brocklehurst W. E. The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock.* J Physiol. 1960; 151 (3): 416-435. DOI: 10.1113/jphysiol.1960.sp006449.
14. *Wyllie J. H., Piper P. J., Vane J. R. Fate of prostaglandins in the lungs.* Br J Surg. 1969; 56 (8): 623.
15. *Samuelsson B., Borgeat P., Hammarström S, Murphy R. C. Introduction of a nomenclature: leukotrienes. Prostaglandins.* 1979; 17 (6): 785-787. DOI: 10.1016/0090-6980(79)90052-2.
16. *Folco G., Murphy R. C. Eicosanoid transcellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses.* Pharmacol Rev. 2006; 58 (3): 375-388. DOI: 10.1124/pr.58.3.8.
17. *James A. J., Penrose J. F., Cazaly A. M., et al. Human bronchial fibroblasts express the 5-lipoxygenase pathway.* Respir Res. 2006; 7 (1): 102. DOI: 10.1186/1465-9921-7-102.
18. *Alomair B. M., Al-Kuraishy H. M., Al-Gareeb A. I., et al. Montelukast and Acute Coronary Syndrome: The Endowed Drug.* Pharmaceuticals (Basel). 2022; 15 (9): 1147. DOI: 10.3390/ph15091147.
19. *Montuschi P., Sala A., Dahl'en S.-E., Folco G. Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease.* Drug Discov Today. 2007; 12 (9-10): 404-412. DOI: 10.1016/j.drudis.2007.03.004.
20. *Ohnishi H., Miyahara N., Gelfand E. W. The role of leukotriene B4 in allergic diseases.* Allergol Int. 2008; 57: 291-298. DOI: 10.2332/allergolint.08-RAI-0019.
21. *Sarau H. M., Ames R. S., Chambers J., et al. Identification, molecular cloning, expression, and characterization of a cysteinyl leukotriene receptor.* Mol Pharmacol. 1999; 56 (3): 657-663. DOI: 10.1124/mol.56.3.657.
22. *Lynch K. R., O'Neill G. P., Liu Q., et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor.* Nature. 1999; 399 (6738): 789-793. DOI: 10.1038/21658.
23. *Mellor E. A., Frank N., Soler D., et al. Expression of the type 2 receptor for cysteinyl leukotrienes (CysLT2R) by human mast cells: Functional distinction from CysLT1R.* Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100 (20): 11589-93. DOI: 10.1073/pnas.2034927100.
24. *Wittenberger T., Hellebrand S., Munck A., et al. GPR99, a new G protein-coupled receptor with homology to a new subgroup of nucleotide receptors.* BMC Genomics. 2002; 3: 17. DOI: 10.1186/1471-2164-3-17.
25. *Yokomizo T., Nakamura M., Shimizu T. Leukotriene receptors as potential therapeutic targets.* J. Clin. Investig. 2018; 128: 2691-2701. DOI: 10.1172/JCI97946.
26. *Kanaoka Y., Maekawa A., Austen K. F. Identification of GPR99 protein as a potential third cysteinyl leukotriene receptor with a preference for leukotriene E4 ligand.* J. Biol. Chem. 2013; 288: 10967-10972. DOI: 10.1074/jbc.C113.453704.
27. *Liu M., Yokomizo T. The role of leukotrienes in allergic diseases.* Allergol. Int. 2015; 64: 17-26. DOI: 10.1016/j.
28. *Биохимия: Учебник / Под ред. Е. С. Северина. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 784 с.*
29. *Biochemistry: Textbook / Ed. E. S. Severina. 2nd ed., rev. M.: GEOTAR-MED, 2004. 784 p. (In Russ.)*
30. *Gauvreau G. M., Boulet L. P., FitzGerald J. M., et al. A dual CysLT1/2 antagonist attenuates allergen-induced airway responses in subjects with mild allergic asthma.* Allergy. 2016; 71: 1721-1727. DOI: 10.1111/all.12987.
31. *Itadani S., Yashiro K., Aratani Y., et al. Discovery of Gemilukast (ONO-6950), a Dual CysLT1 and CysLT2 Antagonist As a Therapeutic Agent for Asthma.* J. Med. Chem. 2015; 58: 6093-6113. DOI: 10.1021.
32. *Электронный ресурс <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 23.10.2023.*
33. *Electronic resource <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 23.10.2023.*
34. *Jonsson E. W. Functional characterisation of receptors for cysteinyl leukotrienes in smooth muscle.* Acta Physiol Scand Suppl. 1998; 641: 1-55.

30. Pizzichini E., Leff J. A., Reiss T. F., et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J*. 1999; 14 (1): 12-18. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a04.x.
31. Wermuth H. R., Badri T., Takov V. Montelukast. 2023 Mar 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29083616.
32. Alfieri A. B., Tramontana M., Cialdai C., et al. Heterogeneous effect of leukotriene CysLT1 receptor antagonists on antigen-induced motor and inflammatory responses in guinea-pig airways. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2007; 27 (1): 39-46. DOI: 10.1111/j.1474-8673.2006.00388.x.
33. Zhang Y. J., Zhang L., Wang S. B., et al. Montelukast modulates lung CysLT(1) receptor expression and eosinophilic inflammation in asthmatic mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2004; 25 (10): 1341-1346.
34. Maeda T., Khurana S. Heterogeneity of Treatment Response to Asthma. *Adv Exp Med Biol*. 2023; 1426: 143-161. DOI: 10.1007/978-3-031-32259-4_7.
35. Dahlin A., Litonjua A., Lima J. J., et al. Genome-Wide Association Study Identifies Novel Pharmacogenomic Loci For Therapeutic Response to Montelukast in Asthma. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0129385. DOI: 10.1371/journal.pone.0129385.
36. Henderson W. R. Jr., Chiang G. K., Tien Y. T., Chi E. Y. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173 (7): 718-728. DOI: 10.1164.
37. Nayak A. P., Deshpande D. A., Penn R. B. New targets for resolution of airway remodeling in obstructive lung diseases. *F1000Res*. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-680. DOI: 10.12688/f1000research.14581.1.
38. Ненашева Н. М., Астафьева Н. Г. Бронхиальная астма: патогенез и фенотипы. *Респираторная медицина: руководство: в 3 т. Под ред. А. Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017. Nenasheva N. M., Astafieva N. G. Bronchial asthma: pathogenesis and phenotypes. Respiratory medicine: manual: in 3 volumes. Ed. A. G. Chuchalina. 2nd ed., revised. and additiona. M.: Litterra, 2017. (In Russ.)*
39. Kowalski M. L., Bavek S. Aspirin exacerbated respiratory disease. *Global Atlas of Asthma*; ed. Akdis C. A., Agache I. EAACI, 2013: 92-94.
40. Kowalski M. L., Asero R., Bavek S., et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013; 68 (10): 1219-1232. DOI: 10.1111/all.12260.
41. Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Кобзев Д. Ю., Удовиченко Е. Н., Перфилова И. А., Михайлова И. Э. Нестероидные противовоспалительные препараты как причины обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение (часть 1, часть 2). Часть 1. *Лечащий Врач*. 2016; 4: 7-12; Часть 2. *Лечащий врач*. 2016; 5: 82-88. Astafieva N. G., Gamova I. V., Kobzev D. Yu., Udovichenko E. N., Perfilova I. A., Mikhailova I. E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as causes of exacerbation of asthma and other respiratory diseases: diagnosis and treatment (part 1, part 2). Part 1. *Lechaschi Vrach*. 2016; 4: 7-12; Part 2. *Lechaschi Vrach*. 2016; 5: 82-88. (In Russ.)
42. Rajan J. P., Wineinger N. E., Stevenson D. D., White A. A. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (3): 676-81.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.020.
43. Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson N. F., Bochner B. S., Busse W. W., et al. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7th Edition. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009: 1227-1243.
44. Laidlaw T. M., Boyce J. A. Updates on immune mechanisms in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151 (2): 301-309. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.021.
45. Hellings P. W., Lau S., Scadding G. K., et al. EUFOREA summit in Brussels 2023: inspiring the future of allergy & respiratory care. *Front Allergy*. 2023; 4: 1236977. DOI: 10.3389/falgy.2023.1236977.
46. Stevens W. W., Cahill K. N. Mechanistic and clinical updates in AERD: 2021-2022. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151 (6): 1448-1456. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.03.015.
47. Striz I., Golebski K., Strizova Z., et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clin Sci (Lond)*. 2023; 137 (9): 727-753. DOI: 10.1042/CS20190281.
48. Stewart R. A., Ram B., Hamilton G., Weiner J., Kane K. J. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 139 (5): 682-687. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.07.010.
49. Zhang H. P., Jia C. E., Lv Y., Gibson P. G., Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 2014; 35 (4): 278-287. DOI: 10.2500/aap.2014.35.3745. PMID: 24992547.
50. Virchow J. C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H.; MONICA study group. Addition montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. *Respir Med*. 2010; 104 (5): 644-651. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.11.022.
51. Pauli C., Fintelmann R., Klemens C., et al. Polyposis nasi – improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists. *Laryngorhinootologie*. 2007; 86 (4): 282-286. German. DOI: 10.1055/s-2007-966094.
52. Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Удовиченко Е. Н., Перфилова И. А. Ожирение и бронхиальная астма (часть 1, часть 2). Часть 1. *Лечащий Врач*. 2014; 4: 8-12; Часть 2. *Лечащий Врач*, 2014; 5: 100-108. Astafieva N. G., Gamova I. V., Udovichenko E. N., Perfilova I. A. Obesity and bronchial asthma (part 1, part 2). Part 1. *Lechaschi Vrach*. 2014; 4: 8-12; Part 2. *Lechaschi Vrach*, 2014; 5: 100-108. (In Russ.)
53. Цибулькина В. Н., Цибулькин Н. А. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? *Практическая медицина*. 2011; 54: 36-41. Tsibulkin V. N., Tsibulkin N. A. Bronchial asthma and obesity: coincidence or pattern? *Practical medicine*. 2011; 54: 36-41. (In Russ.)
54. Chavey C., Fajas L. CXCL5 drives obesity to diabetes, and further. *Aging (Albany NY)*. 2009; 1 (7): 674-677. DOI: 10.18632/aging.100064.
55. Kattan M., Kumar R., Bloomberg G. R., et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (3): 584-592. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.053.
56. Gonzalez-Uribe V., Romero-Tapia S. J., Castro-Rodriguez J. A. Asthma Phenotypes in the Era of Personalized Medicine. *J Clin Med*. 2023; 12 (19): 6207. DOI: 10.3390/jcm12196207.
57. Trinh H. K. T., Lee S. H., Cao T. B. T., Park H. S. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev Respir Med*. 2019; 13 (12): 1169-1178. DOI: 10.1080/17476348.2019.1670640.
58. Schatz M., Zeiger R. S., Zhang F., et al. Overweight/obesity and risk of seasonal asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1 (6): 618-622. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.07.009.
59. Peters-Golden M., Swern A., Bird S. S., et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006; 27 (3): 495-503. DOI: 10.1183/09031936.06.00077205.
60. Ненашева Н. М. Целевая терапия бронхиальной астмы с помощью антагонистов лейкотриеновых рецепторов. *Российский аллергологический журнал*. 2013; 5: 46-54. Nenasheva N. M. Targeted therapy of bronchial asthma using leukotriene receptor antagonists. *Russian Journal of Allergy*. 2013; 5: 46-54. (In Russ.)
61. Minic P. B., Sovtic A. D. Exercise intolerance and exercise-induced bronchoconstriction in children. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2017; 9 (1): 21-32. DOI: 10.2741/e782.
62. Stelmach I., Grzelewski T., Majak P., et al. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121 (2): 383-389. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.007.
63. Roche A., Ahmaren O., Healy F. The role of leukotriene receptor antagonists in exercise induced bronchoconstriction in children. *Diagnosis (Berl)*. 2014; 1 (3): 213-222. DOI: 10.1515/dx-2014-0024.
64. Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Кобзев Д. Ю., Удовиченко Е. Н., Перфилова И. А. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни. *Лечащий Врач*. 2011; 1: 21-27. Astafieva N. G., Gamova I. V., Kobzev D. Yu., Udovichenko E. N., Perfilova I. A. Difficulties in diagnosis and treatment of bronchial asthma in children of the first five years of life. *Lechaschi Vrach*. 2011; 1: 21-27. (In Russ.)
65. Knorr B., Nguyen H. H., Kearns G. L., et al. Montelukast dose selection in children ages 2 to 5 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41 (6): 612-619. DOI: 10.1177/00912700122010492.

66. Moeller A., Lehmann A., Knauer N., et al. Effects of montelukast on subjective and objective outcome measures in preschool asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43 (2): 179-86. DOI: 10.1002/ppul.20753.
67. Garcia Garcia M. L., Wahn U., Gilles L., et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics.* 2005; 116 (2): 360-369. DOI: 10.1542/peds.2004-1172.
68. Vaquerizo M. J., Casan P., Castillo J., et al. CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmaticas) Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax.* 2003; 58 (3): 204-210. DOI: 10.1136/thorax.58.3.204.
69. Price D. B., Hernandez D., Magyar P., et al. Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax.* 2003; 58 (3): 211-216. DOI: 10.1136/thorax.58.3.211.
70. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M. L., et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171 (4): 315-322. DOI: 10.1164/rccm.200407-8940C.
71. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики / Коорд. Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, Е. Г. Кондюрина и др. 6-е изд., перераб. и доп. М.: МедКом-Про, 2022. National program. Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention / Coord. N. A. Geppe, N. G. Kolosova, E. G. Kondurina, et al. 6th ed., revised, and additional. M.: MedCom-Pro, 2022. (In Russ.)
72. Dong S., Zhong Y., Lu W., Jaing H., Mao B. Montelukast for Postinfectious Cough: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *West Indian Med J.* 2015; 65 (2): 350-357. DOI: 10.7727/wimj.2014.219.
73. Brodlić M., Gupta A., Rodríguez-Martínez C. E., et al. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (10): CD008202. DOI: 10.1002/14651858.CD008202.pub2.
74. Федеральные клинические рекомендации «Бронхиальная астма», 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2. Дата обращения: 23.10.2023. Federal clinical guidelines "Bronchial asthma", 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2. Access date: 10/23/2023. (In Russ.)
75. Электронный ресурс <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>. Дата обращения: 23.10.2023. Electronic resource <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>. Accessed: 23.10.2023.
76. Niimi A., Fukunaga K., Taniguchi M., et al. Executive summary: Japanese guidelines for adult asthma (JGL) 2021. *Allergol Int.* 2023; 72 (2): 207-226. DOI: 10.1016/j.alit.2023.02.006.
77. Ducharme F. M., Lasserson T. J., Cates C. J. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (5): CD003137. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub4.
78. Moral L., Asensi Monzó M., Juliá Benito J. C., et al. Pediatric asthma: The REGAP consensus. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021; 95 (2): 125.e1-125.e11. DOI: 10.1016/j.anpede.2021.02.007.
79. Castro-Rodríguez J. A., Rodríguez-Martínez C. E., Ducharme F. M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53 (12): 1670-1677. DOI: 10.1002/ppul.24176.
80. Morice A. H., Millqvist E., Bieksiene K., et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020; 55 (1): 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
81. Электронный ресурс <file:///C:/Users/Laptop/Downloads/Cough%20in%20Adults.pdf>. Дата обращения: 23.10.2023. Electronic resource <file:///C:/Users/Laptop/Downloads/Cough%20in%20Adults.pdf>. Accessed: 23.10.2023.
82. Tang Q., Lei H., You J., et al. Evaluation of efficiency and safety of combined montelukast sodium and budesonide in children with cough variant asthma: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100 (25): e26416. DOI: 10.1097/MD.00000000000026416.
83. Joo H., Moon J. Y., An T. J., et al. Revised Korean Cough Guidelines, 2020: Recommendations and Summary Statements. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2021; 84 (4): 263-273. DOI: 10.4046/trd.2021.0038.
84. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A., et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008; 63 Suppl 86: 8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
85. Papadopoulos N. G., Bernstein J. A., Demoly P., et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy.* 2015; 70 (5): 474-494. DOI: 10.1111/all.12573.
86. Bousquet J., Schünemann H. J., Togias, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (1): 70-80.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.
87. Bousquet J., Schunemann H. J., Fonseca J., et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy.* 2015; 70: 1372-1392. DOI: 10.1111/all.12686.
88. Wise S. K., Lin S. Y., Toskala E., et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8 (2): 108-352. DOI: 10.1002/alar.22073.
89. Bousquet J., Anto J. M., Bachert C., et al. ARIA digital anamorphosis: Digital transformation of health and care in airway diseases from research to practice. *Allergy.* 2021; 76 (1): 168-190. DOI: 10.1111/all.14422.
90. Астафьева Н. Г., Кобзев Д. Ю., Гамова И. В., Перфилова И. А., Удовиченко Е. Н., Скучаева Л. В., Михайлова И. Э. Многоликий ринит: современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения. *Лечащий Врач.* 2018; 4: 7-18. Astafyeva N. G., Kobzev D. Yu., Gamova I. V., Perfilova I. A., Udovichenko E. N., Skuchaeva L. V., Mikhailova I. E. Multifaceted rhinitis: a modern view of diagnosis and treatment algorithm. *Lechaschi Vrach.* 2018; 4: 7-18. (In Russ.)
91. Sur D. K., Plesa M. L. Treatment of Allergic Rhinitis. *Am Fam Physician.* 2015; 92: 985-992.
92. Федеральные клинические рекомендации «Аллергический ринит», 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1. Дата обращения: 23.10.2023. Federal clinical guidelines "Allergic rhinitis", 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1. Access date: 10/23/2023. (In Russ.)
93. Астафьева Н. Г., Баранов А. А., Вишнева Е. А. и др. Аллергический ринит. *Российский аллергологический журнал.* 2022; 19 (1): 100-141. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1524>. Astafyeva N. G., Baranov A. A., Vishneva E. A. and others. Allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy.* 2022; 19 (1): 100-141. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1524>. (In Russ.)
94. Клинические рекомендации «Аллергический ринит». *Non nocere. Новый терапевтический журнал.* 2023; (4): 44-52. Clinical guidelines "Allergic rhinitis". *Non Nocere. New Therapeutic Journal.* 2023; (4): 44-52. (In Russ.)
95. Хаитов М. Р., Намазова-Баранова Л. С., Ильина Н. И. и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *РАЖ.* 2020; 17 (1): 7-22. Khaitov M. R., Namazova-Baranova L. S., Ilyina N. I. and others. ARIA 2019: algorithms for providing care for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy.* 2020; 17 (1): 7-22. (In Russ.)
96. Watts K., Chavasse R. J. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2012 (5): CD006100. DOI: 10.1002/14651858.CD006100.pub2.
97. Федеральные клинические рекомендации «Аллергический ринит», 2022. https://raaci.ru/dat/pdf/project_AR.pdf. Дата обращения: 23.10.2023. Federal clinical guidelines "Allergic rhinitis", 2022. https://raaci.ru/dat/pdf/project_AR.pdf. Access date: 10/23/2023. (In Russ.)

98. Craig S. S., Dalziel S. R., Powell C. V., et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 8 (8): CD012977. DOI: 10.1002/14651858.CD012977.pub2.
99. Nwokoro C., Pandya H., Turner S., 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70186-9.
100. Miligkos M., Bannuru R. R., Alkofide H., et al. 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): 756-767. DOI: 10.7326/M15-1059.
101. Law S. W. Y., Wong A. Y. S., Anand S., et al. Neuropsychiatric Events Associated with Leukotriene-Modifying Agents: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2018; 41 (3): 253-265. DOI: 10.1007/s40264-017-0607-1.
102. Bian S., Li L., Wang Z., et al. Neuropsychiatric side reactions of leukotriene receptor antagonist, antihistamine, and inhaled corticosteroid: A real-world analysis of the Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS). *World Allergy Organ J.* 2021; 14 (10): 100594. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100594.
103. Benard B., Bastien V., Vinet B., et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J.* 2017; 50: 1700148. DOI: 10.1183/13993003.00148-2017.
104. Aldea Perona A., Garcia-Saiz M., Sanz Alvarez E. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the VigiBase((R)) Drug Saf. 2016; 39: 69-78. DOI: 10.1007/s40264-015-0360-2. PMID: 26620206.
105. Glockler-Lauf S. D., Finkelstein Y., Zhu J., Feldman L. Y., To T. Montelukast and Neuropsychiatric Events in Children with Asthma: A Nested Case-Control Study. *J Pediatr.* 2019; 209: 176-182.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.02.009.
106. Haarman M. G., van Hunsel F., de Vries T. W. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect.* 2017; 5 (5): e00341. DOI: 10.1002/prp2.341.
107. Watson S., Kaminsky E., Taavola H., Attalla M., Yue Q. Y. Montelukast and Nightmares: Further Characterisation Using Data from VigiBase. *Drug Saf.* 2022; 45 (6): 675-684. DOI: 10.1007/s40264-022-01183-2.
108. Al-Shamrani A., Alharbi S., Kobeisy S., et al. Adverse Drug Reactions (ADRs) of Montelukast in Children. *Children (Basel).* 2022; 9 (11): 1783. DOI: 10.3390/children9111783.
109. Yilmaz Bayer O., Turktas I., Ertoy Karagol H. I., Soysal S., Yapar D. Neuropsychiatric adverse drug reactions induced by montelukast impair the quality of life in children with asthma. *J Asthma.* 2022; 59 (3): 580-589. DOI: 10.1080/02770903.2020.1861626.
110. De Vries T. W., van Hunsel F. Adverse drug reactions of systemic antihistamines in children in the Netherlands. *Arch Dis Child.* 2016; 101 (10): 968-970. DOI: 10.1136/archdischild-2015-310315.
111. Cereza G., Doladé N. G., Laporte J.-R. Nightmares induced by montelukast in children and adults. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 1574-1575. DOI: 10.1183/09031936.00092812.
112. Larenas-Linnemann D. Leukotriene Receptor Antagonists and the Risk of Neuropsychiatric Disease: Could There Be a Genetic Predisposition? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9 (12): 4298-4299. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.09.017.
113. Paljarvi T., Forton J., Luciano S., Herttua K., Fazel S. Analysis of Neuropsychiatric Diagnoses After Montelukast Initiation. *JAMA Netw Open.* 2022; 5 (5): e2213643. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13643.
114. Shim J. S., Kim M. H., Kim M. H., Cho Y. J., Chun E. M. Risk of Neuropsychiatric Diseases According to the Use of a Leukotriene Receptor Antagonist in Middle-Aged and Older Adults with Asthma: A Nationwide Population-Based Study Using Health Claims Data in Korea. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9 (12): 4290-4297. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.06.007.
115. Khalid F., Afiab A., Khatri S. The Association Between Leukotriene-Modifying Agents and Suicidality: A Review of Literature. *Psychosomatics.* 2018; 59 (1): 19-27. DOI: 10.1016/j.psym.2017.08.005.
116. Philip G., Hustad C. M., Malice M. P., et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (4): 699-706.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.011.
117. FDA requires boxed warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA Drug Safety Communication. March 4, 2020.
118. Schumock G. T., Gibbons R. D., Lee T. A., et al. Relationship between leukotriene-modifying agent prescriptions dispensed and rate of suicide deaths by county in the US. *Drug Healthc Patient Saf.* 2011; 3: 47-52. DOI: 10.2147/DHPS.S23665.
119. Schumock G. T., Stayner L. T., Valuck R. J., et al. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (2): 368-375. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.035.
120. Singh R. K., Tandon R., Dastidar S. G., Ray A. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma. *J Asthma.* 2013; 50 (9): 922-931. DOI: 10.3109/02770903.2013.823447.
121. Biber N., Toklu H. Z., Solakoglu S., et al. Cysteinyl-leukotriene receptor antagonist montelukast decreases blood-brain barrier permeability but does not prevent oedema formation in traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2009; 23 (6): 577-584. DOI: 10.1080/02699050902926317.
122. Chen F., Ghosh A., Lin J., et al. 5-lipoxygenase pathway and its downstream cysteinyl leukotrienes as potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun.* 2020; 88: 844-855. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.022.
123. Nigam S. K. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov.* 2015; 14 (1): 29-44. DOI: 10.1038/nrd4461.
124. Bisgaard H., Skoner D., Boza M. L., et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatric Pulmonology* 2009; 44 (6): 568-579. DOI: 10.1002/ppul.21018.
125. Di Salvo E., Patella V., Casciaro M., Gangemi S. The leukotriene receptor antagonist Montelukast can induce adverse skin reactions in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020; 60: 101875. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101875.
126. Tsai H. J., Wu C. S., Chang Y. C., Yao T. C. Use of Leukotriene-Receptor Antagonists During Pregnancy and Risk of Neuropsychiatric Events in Offspring. *JAMA Netw Open.* 2023; 6 (3): e231934. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1934.
127. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA(2) LEN/ EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014; 69 (7): 868-887. DOI: 10.1111/all.12313.
128. Boehlke C., Joos L., Coune B., et al. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 4 (2023): CD008320. DOI: 10.1002/14651858.CD008320.pub4.
129. Sanada S., Tanaka T., Kameyoshi Y., Hide M. The effectiveness of montelukast for the treatment of anti-histamine-resistant chronic urticaria. *Arch Dermatol Res.* 2005; 297 (3): 134-138. DOI: 10.1007/s00403-005-0586-4.
130. McBayne T. O., Siddall O. M. Montelukast treatment of urticaria. *Ann Pharmacother.* 2006; 40 (5): 939-492. DOI: 10.1345/aph.1G006.
131. Zazzali J. L., Broder M. S., Chang E., et al. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (2): 98-102. DOI: 10.1016/j.ana.2011.10.018.
132. Zuberbier T., Abdul Latiff A. H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022; 77 (3): 734-766. DOI: 10.1111/all.15090.
133. DeMarco P. J. Chronic Idiopathic Urticaria. *Northeast Florida Medicine.* 2008; 59 (2): 15-17.
134. Gueli N., Verrusio W., Linguanti A. et al. Montelukast therapy and psychological distress in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A preliminary report. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011; 52 (1): e36-9. DOI: 10.1016/j.archger.2010.04.014.

135. *Kheirandish-Gozal L., Bhattacharjee R., Bandla H., P, Gozal D.* Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in children. *Chest*. 2014; 146 (1): 88-95. DOI: 10.1378/chest.13-2288.
136. *Takahashi M., Taniuchi S., Soejima K., et al.* New efficacy of LTRAs (montelukast sodium): it possibly prevents food-induced abdominal symptoms during oral immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014; 10 (1): 3. DOI: 10.1186/1710-1492-10-3.
137. *Broshtilova V., Gantcheva M.* Therapeutic Hotline: Cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2010; 23 (1): 90-93. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2009.01295.x.
138. *Friedmann P. S., Palmer R., Tan E., et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37 (10): 1536-1540. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02811.x.
139. *Yu S., Zhang Z., Li G.* Montelukast as a successful treatment for eosinophilic cystitis in an asthmatic woman patient. *Pak J Med Sci*. 2013; 29 (5): 1280-1282. DOI: 10.12669/pjms.295.3492.
140. *Attwood S. E., Lewis C. J., Bronder C. S., et al.* Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut*. 2003; 52 (2): 181-185. DOI: 10.1136/gut.52.2.181.
141. *El-Alali E. A., Abukhiran I. M., Alhmod T. Z.* Successful use of montelukast in eosinophilic gastroenteritis: a case report and a literature review. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21 (1): 279. DOI: 10.1186/s12876-021-01854-x.
142. *Kieff D. A., Busaba N. Y.* Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005; 114 (12): 941-945. DOI: 10.1177/000348940511401209.
143. *Fokkens W. J., Lund V. J., Hopkins C., et al.* European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl S29): 1-464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
144. *Datusalia A. K., Singh G., Yadav N., et al.* Targeted Delivery of Montelukast for the Treatment of Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022; 21 (10): 913-925. DOI: 10.2174/1871527320666210902163756.
145. *Wallin J., Svenningsson P.* Potential Effects of Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast in Treatment of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (11): 5606. DOI: 10.3390/ijms22115606.
146. *Tesfaye B. A., Hailu H. G., Zewdie K. A., et al.* Montelukast: The New Therapeutic Option for the Treatment of Epilepsy. *J Exp Pharmacol*. 2021; 13: 23-31. DOI: 10.2147/JEP.S277720.
147. *Xu Q., Lu T., Song Z., et al.* Efficacy and safety of montelukast adjuvant therapy in adults with cough variant asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2023; 17 (10): 986-997. DOI: 10.1111/crj.13629.
148. *McCarthy M. W.* Montelukast as a potential treatment for COVID-19. *Expert Opin Pharmacother*. 2023; 24 (5): 551-555. DOI: 10.1080/14656566.2023.2192866.
149. *Tsai M. J., Chang W. A., Chuang C. H., et al.* Cysteinyl Leukotriene Pathway and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 23 (1): 120. DOI: 10.3390/ijms23010120.
150. SRS-A to leukotrienes. The dawning of a new treatments / Ed Holgate S., Dahlen S/-E. Proc.of a sci. meeting London. Okt. 1996. First publ. 1997. 336 p.
151. *Княжеская Н. П.* Возможности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов при разных фенотипах бронхиальной астмы. Пульмонология. 2014; (2): 110-115. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-2-110-115>.
- Князheskaya N. P.* Leukotriene receptor antagonists in different phenotypes of bronchial asthma. *Pulmonology*. 2014; (2): 110-115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-2-110-115>.
152. Электронный ресурс https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf. Дата обращения: 25.10.2023. Electronic resource https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf. Accessed: 25.10.2023.
- образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; aatang@mail.ru*
- Михайлова Ирина Эдуардовна**, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; irina7kis@mail.ru
- Гайсина Екатерина Олеговна**, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; geo.15.03@mail.ru
- Перфилова Ирина Александровна**, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; perfira@mail.ru
- Удовиченко Екатерина Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; udokate@mail.ru

Information about the authors:

Natalia G. Astafieva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; aatang@mail.ru

Irina E. Mikhailova, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; irina7kis@mail.ru

Ekaterina O. Gaisina, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; geo.15.03@mail.ru

Irina A. Perfilova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; perfira@mail.ru

Ekaterina N. Udovichenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; udokate@mail.ru

Сведения об авторах:

Астафьева Наталья Григорьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

Поступила/Received 16.02.2024

Поступила после рецензирования/Revised 18.03.2024

Принята в печать/Accepted 20.03.2024