

## UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA OTROK Z ASTMO Z ANTAGONISTI LEVKOTRIENSKIH RECEPTORJEV

### THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT WITH LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS IN CHILDREN WITH ASTHMA

M. Slemnik<sup>1</sup>, U. Krivec<sup>2</sup>, A. Kotnik Pirš<sup>2,3</sup>

*(1) Oddelek za pediatrijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec,  
Slovenj Gradec, Slovenija*

*(2) Služba za pulmologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Ljubljana, Slovenija*

*(3) Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,  
Ljubljana, Slovenija*

#### IZVLEČEK

*Izhodišča:* Z raziskavo smo želeli opredeliti učinkovitost zdravljenja otrok z astmo z antagonisti levkotrienskih receptorjev.

*Metode:* V dveletno retrospektivno raziskavo smo vključili vse otroke, ki so se zaradi akutnega poslabšanja astme zdravili na Pediatrični kliniki v Ljubljani in so ob odpustu v domačo oskrbo prejeli antagoniste levkotrienskih receptorjev. Opredelili smo njihove značilnosti, potek hospitalizacije, potrebo po zamenjavi zdravil ob kontrolnem pregledu in komplanco pri izvajanju zdravljenja v domačem okolju.

*Rezultati:* Zaradi akutnega poslabšanja astme se je v letih 2013–2014 zdravilo 501 otrok. 54 otrok (11 %) je ob odpustu prejelo izključno antagoniste levkotrienskih receptorjev. Njihova povprečna starost je bila 4,9 leta. Pri 18 % je vsaj eden od staršev imel astmo, 57 % je imelo potrjeno alergijo na inhalacijske alergene, 7 % alergijo na prehranske alergene, 7 % atopijski dermatitis, 37 % periferno eozinofilijo in 37 % več dejavnikov tveganja za astmo hkrati. 70 % otrok je med hospitalizacijo, ki je trajala povprečno 2,3 dneva, potrebovalo dodatek kisika v vdihanem zraku. Zdravljenje z antagonisti levkotrienskih receptorjev je bilo učinkovito pri 49 % vključenih otrok, pri 51 % pa smo morali zdravljenje spremeniti. Komplanca je bila 96 %.

*Zaključek:* Antagonisti levkotrienskih receptorjev so nesteroidna zdravila za peroralno zdravljenje blage

astme. Kot edino zdravilo jih običajno predpišemo ob začetku zdravljenja predvsem pri mlajših otrocih, kot dodatno zdravilo, pa jih uporabimo kadar zdravljenje z zmernimi odmerki inhalacijskih glukokortikoidov ni dovolj uspešno. Uspešnost zdravljenja in complianca sta bili v opisani raziskavi veliki.

**Ključne besede:** otroci, okužba dihal, značilnosti, hospitalizacija, antagonisti levkotrienskih receptorjev.

### ABSTRACT

*Background:* The aim of the study was to identify whether leukotriene receptor antagonists are effective in treating asthma in children.

*Methods:* A two-year retrospective study included all children with an acute asthma exacerbation discharged from the University Children's Hospital Ljubljana with leukotriene receptor antagonist therapy. We defined their clinical characteristics, length of hospital stay, the need for a change in treatment at follow-up and compliance with treatment.

*Results:* 501 children were hospitalised because of an acute asthma exacerbation between 2013 and 2014. 54 (11%) were treated with leukotriene receptor antagonists alone at discharge. Their mean age was 4.9 years. In 18% of these patients, one of the parents had asthma, 57% were allergic to an inhalatory allergen, 7% to an alimentary allergen, 7% had atopic dermatitis, 37% eosinophilia and 37% had more than one risk factor for asthma. 70% needed oxygen supplementation. The mean duration of hospitalisation was 2.3 days. The treatment was effective in 49%, while in 51% a change in treatment was required. Compliance was 96%.

*Conclusions:* Leukotriene receptor antagonists are non-steroidal drugs, which are suitable for oral treatment of mild asthma and as an add-on therapy when treatment with inhaled corticosteroids alone is insufficient. In the presented study the effectiveness of treatment and compliance to therapy were high.

**Key words:** children, airway infection, characteristics, hospitalisation, leukotriene receptor antagonists

### UVOD

Astma je najpogostejša kronična bolezen otrok. Sprejemi v bolnišnico zaradi astme so pri otrocih, mlajših od 5 let, petkrat pogostejši kot pri odraslih, pri otrocih v starosti 5–14 let pa dvakrat pogostejši kot pri odraslih (1). Antagonisti levkotrienskih receptorjev (ALTR) so edina peroralna zdravila za preventivno zdravljenje astme. Edini predstavnik ALTR, ki ga uporabljamo v Sloveniji, je montelukast, zdravilo, ki ga je Ameriška agencija za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) registrirala za zdravljenje astme in alergijskega rinitisa. Montelukast je specifičen selektivni antagonist cisteinil-levkotrienskih receptorjev, ki zmanjšuje vnetje in upor v dihalnih poteh ter s tem preprečuje bronhokonstrikcijo (1, 2). Po do

sedaj objavljenih raziskavah naj bi bil montelukast kljub dobri teoretični osnovi učinkovit le pri manjšini otrok z astmo. Specifičnih označevalcev, ki bi nam pomagali določiti populacijo, pri kateri bodo ALTR učinkoviti, žal še ne poznamo (3). Tako se pri predpisovanju zdravila zanašamo tudi na klinične izkušnje ob upoštevanju, da je zanesljivo diagnozo astma pri otrocih, mlajših od 5 let, težko postaviti.

### METODE IN BOLNIKI

Retrospektivno smo pregledali popise otrok, ki so bili v letih 2013–2014 hospitalizirani na Pediatrični kliniki v Ljubljani in so bili odpuščeni z diagnozo

akutno poslabšanje astme. Pri izbiri bolnikov smo uporabili program ISPEK (Informacijski sistem Pediatrične klinike) ter iz popisov bolnikov zbrali naslednje podatke: starost, letni čas hospitalizacije, vzrok poslabšanja, potreba po zdravljenju z dodatkom kisika v vdihanem zraku, trajanje hospitalizacije, zdravljenje s sistemskim glukokortikoidom, družinska anamneza, alergološko testiranje in diferencialna krvna slika. Iz zapisnika ob prvem kontrolnem pregledu v pulmološki ambulanti smo ocenili, ali je bilo zdravljenje učinkovito in kakšno zdravljenje je predvideno v nadaljevanju (ALTR stalno, ALTR intermitentno ali zamenjava za inhalacijski glukokortikoid (IGK) oz. dodatek IGK). Pri otrocih, ki so potrebovali bolnišnično zdravljenje pred načrtovanim ambulantnim kontrolnim pregledom, smo podatke povzeli iz zaključne odpustnice iz bolnišnice.

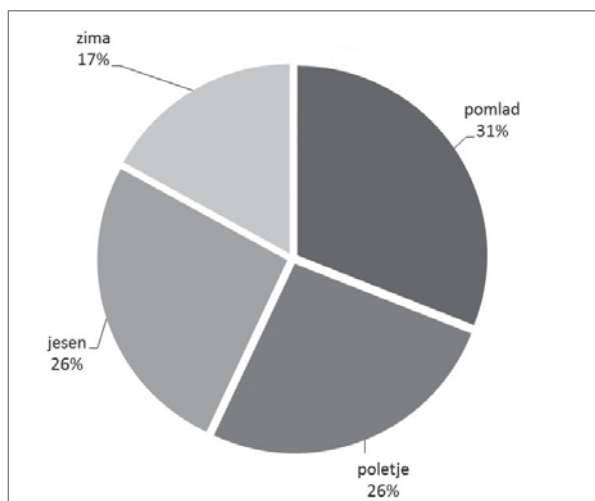
## REZULTATI

V letih 2013–2014 se je na Pediatrični kliniki v Ljubljani zaradi akutnega poslabšanja astme zdravilo 501 otrok. 54 otrok (11 %) je ob odpustu prejelo izključno ALTR. Mediana starosti otrok, ki so ob odpustu prejeli izključno ALTR, je bila 4,9 leta

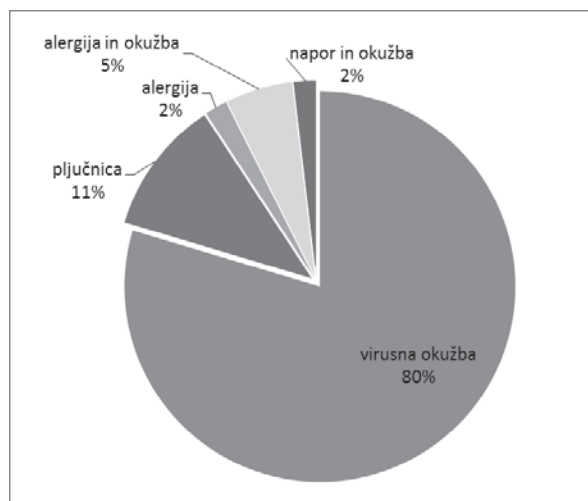
(razpon 5 mesecev do 16,5 let). Glede na mediano starosti je bila več kot polovica otrok v predšolskem obdobju. 83 % otrok, ki so ob odpustu prejeli ALTR, se je zdravilo v ne zimskih mesecih (Slika 1).

V 91 % je bila vzrok poslabšanja okužba dihal; od tega 80 % virusnih okužb, 7 % atipičnih pljučnic, povzročenih z bakterijo *Mycoplasma pneumoniae*, in 4 % bakterijskih pljučnic. V 9 % so bile vzrok poslabšanja alergije (2 %) in kombinacije alergija z okužbo (5 %) ter telesni napor z okužbo (2 %). V večini primerov smo z ALTR zdravili poslabšanja, ki jih je povzročil en dejavnik, le v 7 % je bil vzrok poslabšanja opredeljen s kombinacijo dveh dejavnikov (Slika 2). Najpogostejši virusni povzročitelj, ki smo ga dokazali iz brisa nosnega žrela, je bil rinovirus (14 %), sledili so enterovirusi (12 %) in ostali virusi (RSV, bokavirus, metapnevmovirus in ostali). 67 % virusnih okužb etiološko nismo uspeli opredeliti.

Dodatek kisika v vdihanem zraku je potrebovalo 70 % vseh otrok, ki so se ob odpustu iz bolnišnice zdravili z ALTR. Ostalih 30 % je imelo blažjo obliko bolezni in dodatka kisika niso potrebovali. V povprečju so bili otroci hospitalizirani 2,3 dneva in so dobili 1,6 odmerka sistemskega kortikosteroida



Slika 1. Delež hospitaliziranih otrok glede na letni čas.  
Figure 1. Percentage of hospitalized children according to the season.



Slika 2. Poslabšanje astme glede na vzrok.  
Figure 2. Causes of asthma exacerbation.

na hospitalizacijo. Pri 54 % (29 otrok) otrok smo opravili alergološko testiranje: pri 24 % (7 otrok) so bili kožni testi negativni, pri ostalih 76 % (22 otrok) pa pozitivni. Pri 28 % (15 otrok) so alergijo potrdili že s predhodnimi alergološkimi testi, 11 % (6 otrok) je imelo od prej negativen rezultat kožnih testov, 7 % (4 otroci) pa se ni nikoli alergološko testiralo. Skoraj tretjina otrok je imela alergijo na pršico (27 %), sledijo alergija na trave in žita (15 %), travne pelode (14 %), drevesne pelode (11 %), mačjo dlako (11 %), jajca (6 %), pasjo dlako (5 %), plevela (5 %), arašide (4 %) in kravje mleko (2 %). Diferencialno krvno sliko smo določili pri 44 otrocih (81 %). Od teh je imelo 20 otrok (45 %) povišano število eozinofilcev v periferni krvi 4 % ali več. Pri 6 otrocih smo določili vrednosti celokupnih IgE, pri 4 (67 %) so bile vrednosti povišane. Pri 10 otrocih (18 %) je vsaj eden od staršev je imel astmo (Tabela 1).

Po odpustu iz bolnišnice smo pri 47 otrocih (87 %) lahko nadaljevali z obravnavo. Pri vseh smo ocenili učinek zdravljenja z ALTR ob kontrolnem pregledu ali ponovni bolnišnični obravnavi. Pri ostalih 7 (13 %) učinkovitosti zdravljenja nismo mogli oceniti, saj niso prišli na kontrolni pregled oz. jih vodi pulmolog zunaj Pediatrične klinike. Od 47 otrok je bilo 23 otrok (49 %) ob zdravljenju z ALTR brez poslabšanj, pri 24 otrok (51 %) pa smo morali zdravljenje spremeniti. Ob spremembi zdravljenja smo upoštevali načela stopenjskega zdravljenja in

po ukinitvi ALTR predpisali IGK. Pri dveh otrocih (4 %) smo zaradi vsaj enega hujšega poslabšanja in pogostih vmesnih poslabšanj dodali IGK in z zdravljenjem z ALTR nadaljevali, torej prešli na stopnjo 4 zdravljenja astme. 7 otrok (15 %) je bilo ob rednem zdravljenju z ALTR brez poslabšanj, zato smo svetovali intermitentno nadaljevanje zdravljenja z ALTR. Pri dveh otrocih (4 %) smo zaradi vztrajanja težav ob intermitentnem jemanju ALTR svetovali redno jemanje. Pri 5 otrocih (11 %), ki so bili ob zdravljenju z ALTR brez poslabšanj, smo svetovali prehodno ukinitvev zdravljenja čez poletje in ponovno uvedbo ob morebitnem poslabšanju. 9 otrokom (19 %) smo zaradi dobrega kliničnega učinka svetovali, da z rednim jemanjem nadaljujejo. Komplanca pri zdravljenju z ALTR je bila 96 %.

## RAZPRAVLJANJE

Glavna značilnost astme je kronično vnetje dihalnih poti. Cisteinilski levkotrieni so pomembni vnetni mediatorji. Povzročajo bronhokonstrikcijo, povečajo izločanje sluzi v dihalnih poteh, povečajo žilno prepustnost in migracijo eozinofilcev v dihalne poti ter pospešujejo proliferacijo gladkih mišic. ALTR preko kemijskih reakcij blokirajo delovanje cisteinilskih levkotrienov (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> in LTE<sub>4</sub>) in tako zmanjšujejo vnetje, medtem ko glukokortikoidi sinteze cisteinilskih levkotrienov ne blokirajo (1, 2, 4).

Tabela 1. Lastnosti otrok, vključenih v raziskavo.

Table 1. Clinical features of children included in the study.

Dejavnik tveganja	Odstotek (%)	N=54
pozitivna družinska anamneza	18,5	10
preobčutljivost na prehranske alergene	7,4	4
preobčutljivost na enega ali več inhalatornih alergenov	57,4	31
atopijski dermatitis	7,4	4
periferna eozinofilija	37	20
več dejavnikov tveganja hkrati	37	20

Montelukast blokira delovanje levkotriena D4 in sekundarnih ligandov LTC4 in LTE4 na cisteinilskem levkotrienskem receptorju CysLT1 v pljučih in bronhih (4). Učinek montelukasta nastopi zelo hitro po odmerjanju in traja 20–24 ur. Zato je primeren za zdravljenje astme, ki se poslabša predvsem ob akutnih virusnih okužbah dihal (t.i. intermitentna astma) (1).

Prehodno in ponavljajoče se piskanje ob okužbah dihal je pri majhnih otrocih pogosto. Zato je ponavljajoče se prehodno piskanje ena izmed najpogostejših diferencialnih diagnoz astme pri otrocih, mlajših od 5 let (5). Izsledki epidemioloških raziskav kažejo, da je v 85 % vzrok poslabšanja astme pri otrocih virusna okužba dihal (1, 6).

Pri postavitvi diagnoze astma pri otroku, mlajšem od 5 let, si pomagamo z napovednim indeksom za astmo (angl. *Asthma Predictive Index*, API). Pozitivna vrednost API ima 77-odstotno pozitivno napovedno vrednost in 97-odstotno specifičnost za napoved verjetnosti, da bo otrok v šolskem obdobju imel astmo. Vrednost API je pozitivna, če ima otrok, mlajši od 5 let, v enem letu opazovanja vsaj štiri epizode piskanja v prsih ter vsaj en večji dejavnik tveganja za astmo ali dva manjša dejavnika tveganja za astmo. Med večje dejavnike uvrščamo astmo pri starših, atopijski dermatitis in preobčutljivost na vsaj en vdihovani alergen. Med manjše dejavnike pa sodijo piskanje v prsih brez prehladne bolezni, eozinofilija v periferni krvi > 4 % in alergija na prehranske alergene (5, 7, 8). ALTR kot edino zdravilo navadno predpišemo otrokom z ne povsem zanesljivo diagnozo astma (4). To so navadno mlajši otroci s pogostimi epizodami piskanja v dihalih, sproženimi z virusnimi okužbami, pri čemer ne izpolnjujejo vseh dodatnih meril za pozitivno vrednost API.

Pri 41 otrocih (87 %) smo se za uvedbo zdravljenja odločili na podlagi pozitivne vrednosti API, pri 6 otrocih (13 %) pa smo se za zdravljenje z ALTR odločili glede na značilno klinično sliko in pogostost poslabšanj, čeprav niso izpolnjevali vseh diagno-

stičnih meril. Pri 83 % otrok smo se za zdravljenje z ALTR (namesto z IGK) odločili v ne zimskih mesecih. 76 % otrok je imelo dokazano alergijo, od teh skoraj 90 % na inhalacijske alergene, čeprav je bila mediana starosti naših otrok 4,9 leta. Samo dva otroka sta imela dokazano alergijo izključno na prehranski alergen in hkrati tudi povišane vrednosti eozinofilcev v krvi (izpolnjeni dve manjši merili). Samo pri 18 % odstotkih je astmo imel eden od staršev, kar je manj kot običajno, saj naj bi se astma pojavljala v družinah v kar 60 %. Skoraj 40 % otrok je imelo opredeljenih vsaj dva ali več dejavnikov tveganja, kar kaže na večjo zanesljivost postavljene diagnoze (Tabela 1).

Ker so otroci z intermitentno astmo večino časa brez simptomov, lahko uvedba ALTR ob prvih znakih poslabšanja pomeni pomembno klinično in cenovno ugodnejšo alternativo v okviru zdravljenja astme (1). Če starši sami uvedejo zdravljenje ob prvih znakih poslabšanja in ga ob koncu ukinejo, prejemajo otroci zdravilo v povprečju 30 dni na leto (in ne 365 kot pri IGK), kar je dodatna prednost za celotno družino in nižji strošek za zdravstveno blagajno (1). Čeprav so simptomi astme lahko blagi ali jih med poslabšanji sploh ni, vnetja dihal med poslabšanji ne zdravimo. Dolgoročnih posledic ponavljajočih se poslabšanj ob virusni okužbi dihal enkrat še ne poznamo v celoti (6). Pri naših otrocih smo se za intermitentno zdravljenje astme odločili pri 8 otrocih (15 %), največkrat zaradi odsotnosti/redkega pojavljanja poslabšanj. Vsem ostalim smo svetovali redno jemanje zdravil v jesensko-zimskih mesecih in prekinitvev zdravljenja poleti.

Prednost ALTR pred IGK je med drugim njihova »oblika«: na voljo so namreč kot granule, tablete za žvečenje in tablete, zato jih lahko uspešno uporabljamo pri otrocih, starih 6 mesecev ali več. Dajemo jih enkrat dnevno, in sicer peroralno, zato je izkoristek praktično 100 %. Zdravilo otroci večinoma dobro prenašajo, zato jih po opravljenih kliničnih raziskavah uvrščamo med varna zdravila (4). IGK vnašamo v obliki vpihov, ki so pri nemirnem otro-



ku tehnično zahtevni. Potrebujemo še podaljšek z masko (za mlajše od 5 let) ali podaljšek z ustnikom (za starejše od 5 let). Ob pravilni tehniki dajanja na mesto delovanja prispe samo 10–15 % zdravila (5). Navodila za dajanje se staršem zdijo zahtevna in pogosto je potrebno dajanje dvakrat, zato je komplianca slabša. V naši raziskavi so otroci ALTR dobro prenašali. Le pri enem bolniku smo morali zaradi slabosti zdravljenje zamenjati za IGK. Komplianca pri zdravljenju z ALTR je bila skoraj 100 %. Za primerjavo compliance pri slovenskih otrocih, zdravljenih z IGK, bi bilo potrebno raziskavo razširiti in medsebojno primerjati skupine otrok.

Izsledki do sedaj objavljenih raziskav kažejo, da ima ALTR do 30-odstotno učinkovitost pri zdravljenju astme pri otrocih (2, 3, 11). **Učinkovitost zdravljenja** je večja pri otrocih z astmo in alergijskim rinitisom kot pri otrocih izključno z astmo (3). V naši raziskavi je bilo zdravljenje z ALTR učinkovito pri polovici vključenih otrok, kar je 5 % vseh otrok, ki so bili hospitalizirani na Pediatrični kliniki v letih 2013–2014 zaradi poslabšanja astme. Velika učinkovitost je verjetno povezana tudi z indikacijami, zaradi katerih smo se takšno zdravljenje odločili. Kljub nizki mediani starosti preiskovancev je imelo skoraj 60 % otrok, pri katerih smo se odločili za zdravljenje z ALTR, dokazano preobčutljivost na inhalacijski alergen in tako veliko verjetnost za alergijski rinitis. Pomembno bi bilo opredeliti, ali so ALTR učinkoviti tudi v daljšem obdobju, za kar bo potrebno nadaljevanje predstavljene raziskave.

Glede na izsledke raziskave, ki so jo opravili Bisgaard s sodelavci, naj bi ALTR zmanjšali porabo vseh kortikosteroidov za 31,6 % ( $p = 0,024$ ), porabo IGK pa za 39,8 % ( $p = 0,027$ ) v primerjavi s placebom (6). V našem pregledu tega ne moremo primerjati, saj bi morali preveriti, kolikšna je bila poraba kortikosteroidov pri otrocih, ki smo jim ob odpustu uvedli zdravljenje z IGK ali kombinacijo zdravil.

## ZAKLJUČEK

ALTR so lahko zdravilo prve izbire za zdravljenje blage astme, saj nudijo blag bronhoprotektivni učinek in zmanjšujejo vnetje v dihalnih poteh (12–14). Čim nižja je otrokova starost, tem boljši odziv lahko pričakujemo (15). Pri odločanju o zdravljenju otroka z astmo z ALTR se v Službi za pljučne bolezni na Pediatrični kliniki v Ljubljani opiramo na mednarodno sprejete smernice (7). Za zdravljenje z ALTR se navadno odločimo:

- pri mlajših otrocih s pogostimi epizodami piskanja, povezanimi z virusnimi okužbami, saj naj bi z uporabo ALTR zmanjšali število poslabšanj (predvsem pri otrocih, starih 2–5 let) (2);
- ko je diagnoza astma manj zanesljiva oz. niso izpolnjena vsa merila za postavitev diagnoze astma, medtem ko objektivno testiranje (metaholinski ali bronhodilatatorni test) ni možno (2);
- ko se starši ne strinjajo z uvedbo IGK oz. ko ocenimo, da IGK otrok najverjetneje ne bo prejemal (2);
- šolskim otrokom z blago intermitentno astmo in alergijskim rinitisom, saj naj bi ALTR zmanjšali obstrukcijo dihalnih poti, znižali porabo  $\beta_2$ -agonistov, število nočnih zbujanj in število poslabšanj (16);
- kot dodatek nizkim odmerkom IGK, če zdravljenje samo z IGK ne izboljša simptomov astme, saj je mehanizem delovanja omenjenih zdravil različen in komplementaren (stopnja 4 zdravljenja astme) (17).

Priporočamo intermitentno zdravljenje (starši uvedejo ALTR ob prvih znakih prehladne bolezni in jih ukinejo ob koncu bolezni), ob neučinkovitosti pa kontinuirano zdravljenje. Redno jemanje ALTR priporočamo tudi vsem otrokom z izrazito nenadnimi poslabšanji in pri vseh bolnikih s pogostimi ponavljajočimi se prehladnimi boleznimi, ko starši niso

prepričani, kdaj zdravljenje uvesti oz. ukiniti. Ker so poslabšanja večinoma sezonska, svetujemo, da otroci zdravila prejemajo v delu leta s pogostejšimi simptomi in poslabšanji. Pomembno je, da ob predpisu ALTR čez nekaj tednov ocenimo učinkovitost zdravljenjain ob njeni odsotnosti oz. majhni učinkovitosti zdravilo ukinemo ali ga zamenjamo.

ALTR so varna nesteroidna zdravila, primerna za peroralno zdravljenje blage astme, predvsem pri mlajših otrocih, pri osebah s slabo complianco pri zdravljenju in pri vseh bolnikih z izraženimi neželenimi učinki IGK ali nizko rastjo. Slaba pljučna funkcija in neuspešnost ALTR pri zdravljenju astme zahtevata uporabo IGK.

## LITERATURA

- Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D et al. Short-Course Montelukast for intermittent asthma in children. A Randomized Controlled Trial. *Am J Resp Cit Care Med* 2007; 175: 323-9.
- Scaparrotta A, Di Pillo S, Arranasi M, Rapino D et al. Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric mild persistent asthma. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012; 7: 13.
- Bush A. Montelukast in paediatric asthma: where we are now and what still needs to be done? *Paediatric Respiratory Reviews* 2015; 16: 97-100.
- Kotnik Pirš A. Preventivno zdravljenje astme pri otroku. V: Krivec U, Praprotnik M, ur. Astma pri otroku. Ljubljana: Katedra za pediatrijo Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2015: 111-20.
- Praprotnik M. Diagnoza in vodenje astme pri otroku, mlajšem od 5 let. V: Krivec U, Praprotnik M, ur. Astma pri otroku. Ljubljana: Katedra za pediatrijo Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2015: 65-74.
- Bisgaard H, Zielen S, Luz Garcia-Garcia M, Johnston SL, Gilles L, Menten J et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5- year old children with intermittent asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171: 315-22.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Krivec U. Piskanje v prsih v predšolskem obdobju – fenotipi astme. V: Krivec U, Praprotnik M, ur. Astma pri otroku. Ljubljana: Katedra za pediatrijo Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2015: 21-4.
- Lau S. Role of allergen exposure on the development of asthma in childhood. In: Carlsen KH, Gerritsen J, eds. *Paediatric asthma*. Sheffield ERS 2012: 128-33.
- Ober C, Hofjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes and Immunity* 2006; 7: 95-100.
- Jarvis B, Markham A. Montelukast a review of its therapeutic potential in persistent asthma. *Drugs* 2000; 59: 891-928.
- Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: E48.
- Straub DA, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, Wildhaber JH. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. *Chest* 2005; 127: 509-14.
- Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 289-94.
- Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 233-42.
- Coker C, Erbayraktar Z. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild

persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. *Allergol Immunopathol* 2004; 32: 21-7.

17. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001; 138: 694-8.

**Kontaktna oseba/Contact person:**

Asist. Ana Kotnik Pirš, dr. med.

Služba za pljučne bolezni

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana in

Katedra za pediatrijo

Medicinska fakulteta

Univerza v Ljubljani

Bohoričeva 20

1000 Ljubljana

E-pošta: ana.kotnikpirs@kclj.si

**Prispelo/Received: 18. 5. 2016**

**Sprejeto/Accepted: 19. 6. 2016**