

Значењето на издишаниот азотен моноксид како маркер за инфламација во водење на деца со астма

Весна Мицевска¹, Бисерка Јовковска-Каева²

¹Универзитетска клиника за детски болести, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Скопје, Република Македонија; ²Универзитетска клиника за пулмонологија и алергологија; Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Скопје, Република Македонија

Извадок

Цитирање: Мицевска В, Јовковска-Каева Б. Значењето на издишаниот азотен моноксид како маркер на инфламација за водење на деца со астма. Макед Мед Електр С. 2015 Ное 11; 2015; 50014:6.
<http://dx.doi.org/10.3889/mmej.2015.50014>

Клучни зборови: астма; еозинофилна инфилтрација; издишана фракција на азотен моноксид (FeNO); ревски труд.

Кореспонденција: Д-р Весна Мицевска, Универзитетска клиника за детски болести, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Скопје, Република Македонија. Е-mail: vesnamicevska@yahoo.co.uk

Примено: 20-Сеп-2015; **Ревидирано** 30-Сеп-2015; **Прифатено:** 01-Окт-2015; **Објавено:** 11-Ное-2015

Печатарски права: © 2015 Весна Мицевска, Бисерка Јовковска-Каева. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторите изјавуваат дека немаат конкурентски интереси.

Астмата претставува хронична инфламаторна болест на дишните патишта која се карактеризира со реверзибилна бронхообструкција и појава на симптоми на кашлица, визинг и отежнато дишење. Класичен облик на инфламацијата кај астмата претставува еозинофилната инфилтрација. Со оглед на тоа, значењето на издишаната фракција на азотен моноксид (FeNO) игра важна улога во мерењето на степенот на инфламација кај пациентите со астма. Азотниот моноксид е биолошки медијатор кој се произведува од L аргинин со учество на три ензими наречени нитриксид синтетази (NOS). NO го произведува NO синтетаза од респираторните епителни клетки кој потоа поминува во луменот на дишните канали. Синтезата на NO е иницирана од дејството на проинфламаторните цитокини како важен дел од инфламаторниот процес. Поради тоа азотниот моноксид е наречен и инфламометар. Овие карактеристики го објаснуваат значењето на вредностите на издишаниот азотен моноксид кај пациентите со астма и одредувањето на степенот на инфламација како значаен маркер во водењето на децата со астма. Со оглед на фактот дека постои покачена вредност на FeNO кај децата со астма, истиот се користи и како еден од маркерите за дијагноза на оваа болест, заедно со постоењето на клиничките параметри, покачената вредност на IgE во крвта и функционалните белодробни тестови. Мерењето на овој параметар се врши со едноставен, неинвазивен метод со одредување на фракцијата на азотен моноксид во издишан (ексхалиран) воздух со помош на апарат (NO analyzer) користејќи реакција на хемилуминисценција. Нормалните вредности на FeNO кај здрави деца (деца без астма) се дефинирани во ниво од 15 до 25 ppb (parts per billion). Дефинирајќи го FeNO како маркер на еозинофилната инфламација, постои голем интерес во неговата примена како маркер за следење на ефектот од терапијата со инхалирачки кортикостероиди кај децата со астма. FeNO има големо значење во откривањето на ризикот за релапс на болеста кај пациенти со намалена или прекината кортикостероидна терапија, во поставување на дијагноза на болеста како и водењето на пациенти со дефинирана дијагноза на астма. Потврдена е и позитивна корелација на вредностите на FeNO со постоењето на атопија кај пациентите со астма како и покачени вредности на FeNO кај пациентите со алергиска конституција и симптоми на друга алергиска (неастматска) болест. FeNO претставува неинвазивен инфламаторен биолошки маркер кој заедно со останатите параметри во алгоритмот на следење, во иднина ќе зазема се поважно место во постигнување на добра контрола на болеста кај децата.

The Role of Exhaled Nitric Oxide in Childhood Asthma Management

Vesna Micevska¹, Biserka Jovkovska-Kaeva²

¹University Clinic of Pediatric Diseases, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University of Skopje, Skopje, Republic of Macedonia; ²University Clinic of Pulmonology and Allergology, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University of Skopje, Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

Citation: Micevska V, Jovkovska-Kaeva B. [The Role of Exhaled Nitric Oxide in Childhood Asthma Management]. *Maced Med Electr J.* 2015 Nov 11; 2015;50014:6. [Macedonian] <http://dx.doi.org/10.3889/mmej.2015.50014>

Key words: asthma; eosinophilic infiltration; fraction of expired nitric oxide (FeNO); review article.

Correspondence: Dr. Vesna Micevska, University Clinic of Pediatric Diseases, 1000 Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: vesnamicevska@yahoo.co.uk

Received: 20-Sep-2015; **Revised:** 30-Sep-2015; **Accepted:** 01-Oct-2015; **Published:** 11-Nov-2015

Copyright: © 2015 Vesna Micevska, Biserka Jovkovska-Kaeva. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY 3.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

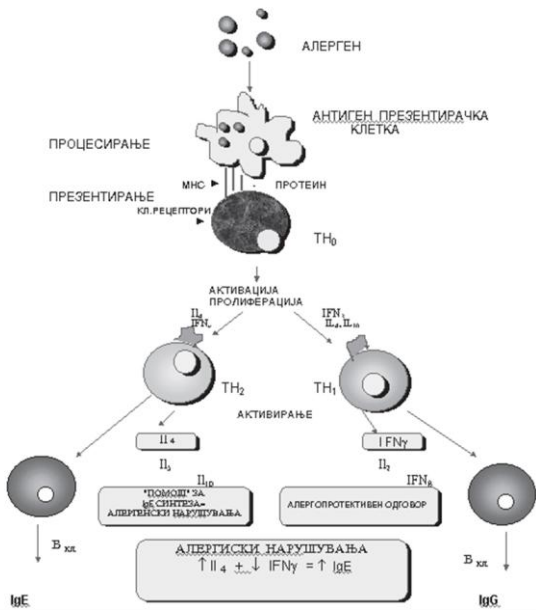
Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways characterized by reversible bronchoobstruction and symptoms of cough, wheezing and dyspnea. The main inflammation process is the eosinophilic infiltration. Therefore the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) plays an important role in measuring the level of inflammation in asthma patients. Nitric oxide NO is a biologic mediator produced from L-arginine by three enzymes called nitric oxide synthase NOS. In airways NO is produced by NOS from the respiratory endothelial cells and passes inside its lumen. NO synthase is initiated by the action of proinflammatory cytokines which have the leading role of the inflammatory process. This is why FeNO is called an inflammometer.

All these features explain the role of FeNO values in asthma patients as an important biomarker in childhood asthma management. The increased values of FeNO in asthma patients makes it also an important diagnostic parameter together with the increased total IgE blood level and the functional lung tests. FeNO measurement is made by a simple non-invasive method using chemiluminescence with a portable device so called NO analyzer. Normal FeNO values (measured in healthy children) are from 15 up to 25 ppb (parts per billion). Defining FeNO as a marker of the eosinophilic inflammation explains the interests in using it as an important follow up indicator of the effect of inhaled corticosteroids (ICS) in treatment of asthma children. FeNO also has an important role in detecting the risk of a relaps of the disease in patients on decreased dose of ICS or in ones that stopped the ICS therapy. There is a positive correlation between FeNO values and presence of atopy in asthma patients, as well as in non-asthma atopic patients diagnosed for other allergic (non-asthma) disease. FeNO is non-invasive inflammatory biomarker that together with the rest of the parameters, in future will take more important role in achieving a better disease control in asthma children.

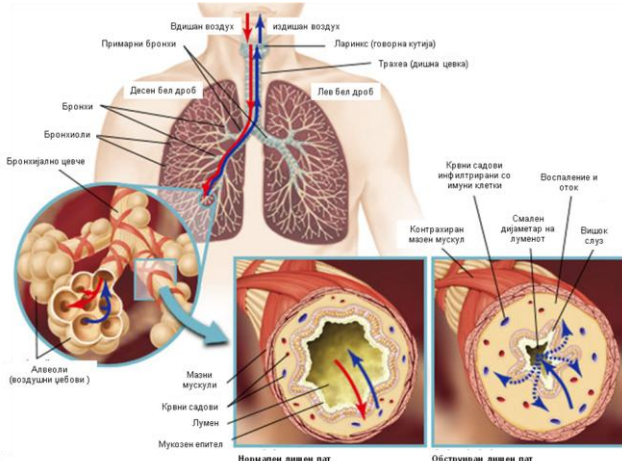
Вовед

Астмата претставува хронична инфламаторна болест на дишните патишта во која учествуваат многубројни клетки и клеточни елементи вклучувајќи ги мастклетките и еозинофилите (слика 1) [1].



Слика 1: Патогенеза на астма

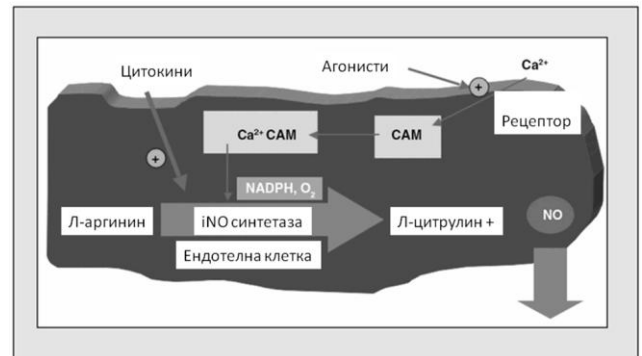
Хроничната инфламација асоцирана со бронхогена хиперерактивност води до рецидивни епизоди на бронхообструкција која се манифестира со визинг, отежнато дишење, кашлица и напнатост во градите. Бронхообструкцијата е широко распространета, реверзибилна и варијабилна (слика 2).



Слика 2: Анатомија на астматичниот напад

Етиопатогенетски класичен облик на инфламацијата кај астмата претставува еозинофилната инфилтрација. Со оглед на тоа, значењето на издишаната фракција на азотен

моноксид игра важна улога во мерењето на степенот на инфламација кај пациентите со астма. Азотниот моноксид е биолошки медијатор кој се произведува од Л аргинин со учество на три ензими наречени нитрикоксид синтетази (НОС)-индуктивна, ендотелиелна и неуронска. Во сложениот процес на инфламација неколку типови клетки ја користат индуктивната НОС за синтеза на азотен моноксид. NO го произведува NO синтетаза од респираторните епителни клетки кој потоа поминува во луменот на дишните канали. Во белите дробови тој ја детерминира релаксацијата на мазната мускулатура, влијае на цилијарната подвижност, мукусната секреција и ексудација [2]. Исто така е вклучен во процесот на инфламација и клеточно врзаниот имунолошки процес (слика 3).



Слика 3: Создавање азотен моноксид во воспалена ендотелна клетка

Поради тоа азотниот моноксид е наречен и инфламометар. Овие карактеристики го објаснуваат значењето на вредностите на издишаниот азотен моноксид кај пациентите со астма и одредувањето на степенот на инфламација како значаен маркер во водењето на децата со астма. Со оглед на фактот дека постои покачена вредност на FeNO (издишаната фракција на NO) кај децата со астма истиот се користи и како еден од маркерите за дијагноза на оваа болест, заедно со постоењето на клиничките параметри, покачената вредност на ИГЕ во крвта и функционалните белодробни тестови.

Мерењето на овој параметар се врши со едноставен, неинвазивен метод на одредување на фракцијата на азотен моноксид во издишан (ексхалиран) воздух со помош на апарат (NO analyzer) користејќи реакција на хемилуминисценција.

Земајќи предвид дека главен “виновник” за создавање на азотен моноксид во инфламациониот процес се еозинофилните клетки постои и сигнификантно повисоки вредности на FeNO кај пациентите со астма и атопија [3]. Следењето на вредностите на FeNO кај децата со астма кои се третираат со инхалирачки кортикостероиди покажува постепено нормализирање на истите што укажува на

позитивниот ефект на кортикостероидната терапија во намалување на инфламациониот процес што е основа за добра контрола на болеста кај децата со астма [3-5].

Целта на овој прегледен труд е да се покаже значењето на овој параметар во третманот и водењето на децата со астма, да се покаже постоење на врската помеѓу покачениот FeNO и постоењето на атопија, како и искуствата на позитивниот ефект на локалните кортикостероиди како терапија на избор кај децата со астма преку намалување на вредностите на FeNO. Исто така ќе биде анализирана и врската помеѓу нивото на FeNO и бронхогената хиперреактивност.

Материјали и методи

Нормалните вредности на FeNO кај здрави деца (деца без астма) се дефинирани во ниво од 15 до 25 ppb (parts per billion). Истите зависат од повеќе надворешни фактори како возраст, пол, висина, генетски фактори, алергиска сензибилизација, време на тестирање, сезона на мерење, загаденост на надворешната средина и друго [6-8]. Затоа и одредувањето на егзактна горна граница на нормалните вредности на FeNO зависи од многу фактори кои се поврзани или неповрзани со болеста. Постојат докази дека изложеноста на надворешни алергени и кај деца кои немаат астма може да влијае на просечната вредност на FeNO кај здрави деца. Проблемот на мултифакториелното влијание врз нормалните вредности на FeNO како и преклопувањето на вредностите помеѓу здравите и децата со астма сугерира на индивидуално дефинирање на горна нормална граница (cut off point) на овој маркер [6, 9].

Целта на третманот на астмата е да се постигне контрола на симптомите и инфламацијата на дишните патишта и одржување на нормална белодробна функција. Потребата од сигурен метод за постигнување на задоволително ниво на контрола на астмата е поврзано со препораките од интернационалните водичи кои сугерираат на третмани кои ќе бидат приспособени да овозможат добра контрола на болеста а не да зависат од тежината на истата [10].

Инфламацијата на дишните патишта има важно патофизиолошко значење во контрола и водење на хроничните респираторни болести, во кој контекст FeNO ќе биде од големо значење во евалуација на контролата на астматската болест [5, 6, 11-13]. Повеќе анализи укажуваат дека FeNO го пределува нивото на Th2 врзана инфламација на дишните патишта што овозможува и следење на ефектот (позитивен или негативен) од

кортикостероидната терапија кај децата со астма. Иако индивидуалните резултати од повеќе студии се различни, сепак астма контролирана со FeNO мерења бележи помал број на егзацербации на болеста отколку кај случаите следени со примена исклучиво на клинички алгоритам. FeNO има големо значење во откривањето на ризикот за релапс на болеста кај пациенти со намалена или прекината кортикостероидна терапија, во поставување на дијагноза на болеста како и водењето на пациенти со дефинирана дијагноза на астма [14].

Постојат различни податоци за корелацијата на FeNO со резултатите од тестовите за контрола на астма [15]. Генерално не постојат докази дека мерењето на FeNO претставува вреден фактор предиктор на контрола на астмата споредено со конвенционалните тестови на белодробна функција или дека редовното мерење на FeNO е значајно во титрирање на кортикостероидната терапија [2]. Секако треба да се напомене дека несогласувањата на резултатите од мерењата на FeNO и белодробната функција се должи на ниското ниво на хомогеност на различните испитувани популациони групи, различните инклузиони критериуми, јачината на астматската болест, користењето на инхалирачки кортикостероиди во терапија на болеста, постоењето на атопија како и различните дефиниции за контрола на болеста. Постојат студии [16] кои укажуваат на сигнификантно разидување (несогласување) помеѓу тестовите користени за проценка на контролата на болеста. Оценувањето на мултипли параметри, вклучувајќи биолошки маркери, физиолошки мерења, клинички симптоми и ограничените активности веројатно укажуваат на потребата од прецизна категоризација на клиничкиот статус на болеста. Тоа покажува дека не постои лесен одговор на прашањето за проценката на контрола на астмата, и истата ќе побарува повеќе од една крајна точка земајќи ги предвид како клиничката проценка така и резултатите од објективни тестови.

Дефинирајќи го FeNO како маркер на еозинофилната инфламација, постои голем интерес во неговата примена како маркер за следење на ефектот од терапијата со инхалирачки кортикостероиди кај децата со астма [17-19]. Постојат податоци за блиската корелација на FeNO со респираторните симптоми кои се индикативни за намалувањето на степенот на контрола на болеста споредено со вредностите на FEV1 (функционални тестови). Мониторирањето на FeNO го олеснува одредувањето на минималната ефективна доза на кортикостероидната терапија која ја одржува контролата над инфламаторниот процес. Повеќе студии ја докажуваат позитивната корелација на вредностите на FeNO со постоењето на атопија кај пациентите со астма [20-22] како и покачени

вредности на FeNO кај пациентите со алергиска конституција и симптоми на друга алергиска (неастматска) болест. Крајно, високите вредности на FeNO се тесно асоцирани со алергиска астма а не со астма без алергиска сензибилизација.

Постојат и студии кои укажуваат на позитивен ефект на антилеукотриенска терапија (монтелукаст) кај деца со астма врз инфламацијата следена преку FeNO [23, 24].

Покачени вредности на FeNO се забележани и кај деца со броногена хиперреактивност индуцирана со физичка активност [25]. Тие корелираат со степенот на бронхоконстрикција после напор што укажува на фактот дека FeNO може да биде предиктор на бронхогената хиперреактивност индуцирана од физички напор особено кај деца со преосетливост на алергени од домашната околина [26].

Дискусија

Употребата на неинвазивните инфламаторни маркери во издишаниот воздух како важна дијагностичка алатка претставува важна пресвртница во поквалитетна дијагностика, водење и контрола на астмата во помала детска возраст. Многубројни податоци од литературата укажуваат на значењето на биолошките маркери како FeNO во детекција и следење на инфламаторните компоненти на астматската болест.

Мерењето на FeNO всушност има големи предности земајќи ја предвид добрата корелација со симптомите на астма како и ризикот од егзацербации на болеста. Како индиректен маркер на еозинофилната инфламација на дишните патишта во себе носи голем потенцијал да служи како индикатор на адекватноста на кортикостероидна инхалаторна терапија, и успешно мониторирање на одговорот на истата. Оттука FeNO ќе овозможи идентифицирање на пациенти со неконтролирана болест и потребата од нови модели на третман.

Покрај фактот дека FeNO претставува биомаркер кој ветува многу, постои одредена ограниченост во неговата примена поради неколку причини. Една од нив е и потешкотијата за одредување на прецизна cut-off point (горно ниво) на нормална граница, земајќи ги предвид големиот број на други фактори на влијание. Користењето на биолошките маркери во клиничката пракса би значело дека секогаш треба да се земе во предвид дека астмата е хетерогена болест и бара примена на палета од маркери кои би биле користени заедно со функционалните

тестови со цел исполнување на главната задача, а тоа е добра контрола на астматската болест.

Литература

- Pedijatrijska pulmologija, Branimir Nestorovic i saradnici, 2011
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications: An official ATS clinical practice guideline: interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:602-615. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST> PMID:21885636 PMCID:PMC4408724
- Brussee JE, Smit HA, Kerkhof M, Koopman LP, Wijga AH, Postma DS, Gerritsen J, Grobbee DE, Brunekreef B, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. *Eur Respir J.* 2005;25(3):455-61. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00079604> PMID:15738288
- Profta M, Riccobono L, Bonanno A, Chaney P, Gagliardo R, Montalbano AM, Albano GD, Liotta G, Gjomarkaj M, La Grutta S. Effect of nebulized beclomethasone on airway inflammation and clinical status of children with allergic asthma and rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(1):53-64. <http://dx.doi.org/10.1159/000343137> PMID:23257680
- Covar RA, Szefer SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, Young DA, Spahn JD. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild to moderate asthma. *J Pediatr.* 2003; 142:469-475. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2003.187> PMID:12756375
- Dodig S, Richter D, Zrinski-Topic R. Inflammatory markers in childhood asthma. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:587-599. <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2011.094> PMID:21303302
- Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, Silkoff PE, Bisgaard H. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1130-1136. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.03.020> PMID:15940124
- Yao TC, Lee WI, Ou LS, Chen LC, Yeh KW, Huang JL, PATCH Study Group. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy asian children age 5 to 18 years. *Eur Respir J.* 2012; 39:378-384. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00013911> PMID:21622584
- Wadsworth SJ, Sin DD, Dorscheid DR. Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. *J Asthma Allergy.* 2011;4:77-86. <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S15081> PMID:21792321 PMCID:PMC3140298
- Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr, Becker A, Zar HJ, Sly PD, Soto-Quiroz M, Wong G, Bateman ED; Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(1):1-17. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21321> PMID:20963782
- Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brighting CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:231-237. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200610-1427OC> PMID:17496226
- Szefer SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, Kattan M, Pongracic JA, Teach SJ, Bloomberg GR, Eggleston PA, Gruchalla RS, Kercksmar CM, Liu AH, Wildfire JJ, Curry MD, Busse WW. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1065-1072. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61448-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61448-8)
- Paraskakis E, Brindicci C, Fleming L, Krol R, Kharitonov SA, Wilson NM, Barnes PJ, Bush A. Measurement of bronchial and alveolar nitric oxide production in normal children and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(3):260-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200506-962OC> PMID:16627868
- Mahr TA, Malka J, Spahn JD. Inflammometry in pediatric asthma: a review of fractional exhaled nitric oxide in clinical practice. *Allergy Asthma Proc.* 2013; 34(3):210-9. <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2013.34.3660> PMID:23462278
- Waibel V, Ulmer H, Horak E. Assessing asthma control: symptom scores, GINA levels of asthma control, lung function, and exhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:113-118. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21529> PMID:22241569
- Green RJ, Klein M, Becker P, Halkas A, Lewis H, Kitchin O, Moodley T, Masekela R. Disagreement among common measures of asthma control in children. *Chest.* 2013;143:117-122. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1070> PMID:22878380
- Columbo M, Wong B, Panettieri RA, Rohr AS. Asthma in the elderly: the role of exhaled nitric oxide measurements. *Respir Med.* 2013; 107(5):785-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.01.018>

PMid:23481173 PMCID:PMC4034737

18. Jones SL, Herbison P, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, Taylor DR. Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory effects of inhaled steroid: dose-response relationship. *Eur Respir J.* 2002;20(3):601-8.
<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00285302>
PMid:12358335

19. Mattes J1, Storm van's Gravesande K, Reining U, Alving K, Ihorst G, Henschen M, Kuehr J. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Respir J.* 1999;13(6):1391-5.
PMid:10445617

20. Sachs-Olsen C, Lødrup Carlsen KC, Mowinckel P, Håland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Carlsen KH. Diagnostic value of exhaled nitric oxide in childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 2):e213-21.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00965.x>
PMid:21083852

21. Choi BS, Kim KW, Lee YJ, Baek J, Park HB, Kim YH, Sohn MH, Kim KE. Exhaled nitric oxide is associated with allergic inflammation in children. *J Korean Med Sci.* 2011;26(10):1265-9.
<http://dx.doi.org/10.3346/kms.2011.26.10.1265>
PMid:22022176 PMCID:PMC3192335

22. Paiola G, Tenero L, Piacentini G. The measurement of exhaled nitric oxide in routine practice. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2009; 41(5):131-5.
PMid:20101925

23. 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(2):509-14.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.2.509>
PMid:15705989

24. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, Wildhaber JH. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J.* 2005;25(2):289-94.
<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00031904>
PMid:15684293

25. Grzelewski T, Grzelewska A, Majak P, Stelmach W, Kowalska A, Stelmach R, Janas A, Stelmach I. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) may predict exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in schoolchildren with atopic asthma. *Nitric oxide.* 2012; 27(2):82-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2012.05.002>
PMid:22584259

26. Chinellato I, Piazza M, Peroni D, Sandri M, Chiorazzo F, Boner AL, Piacentini G. Bronchial and alveolar nitric oxide in exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:1190-1196.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03973.x>
PMid:22805466