

Терапия бронхиальной астмы у детей: ингаляционные глюкокортикостероиды vs антагонисты лейкотриеновых рецепторов (обзор литературы)

А.П.Переверзев, С.К.Зырянов[✉], Е.А.Ушкалова, В.В.Чельцов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

[✉]sergey.k.zyryanov@gmail.com

Бронхиальная астма является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний детского возраста и чаще манифестирует в раннем детстве. Несмотря на то что на сегодняшний день сведения об эффективности и безопасности фармакотерапии бронхиальной астмы у детей ограничены, имеющиеся данные позволяют рекомендовать у пациентов в возрасте 5 лет и младше поэтапный подход, подразумевающий в том числе назначение ингаляционных глюкокортикостероидов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов. В данной статье авторами на примере будесонида и монтелукаста рассмотрены особенности фармакодинамики и фармакокинетики данных групп лекарственных средств, а также проведено сравнение эффективности и безопасности их применения в педиатрической практике.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, будесонид, монтелукаст.

Для цитирования: Переверзев А.П., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Чельцов В.В. Терапия бронхиальной астмы у детей: ингаляционные глюкокортикостероиды vs антагонисты лейкотриеновых рецепторов (обзор литературы). Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 40–44. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.40-44

Review

Therapy of bronchial asthma in children: inhaled corticosteroids vs. antagonists of leukotriene receptors (literature review)

A.P.Pereverzev, S.K.Zyryanov[✉], E.A.Ushkalova, V.V.Cheltsov

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6

[✉]sergey.k.zyryanov@gmail.com

Abstract

Bronchial asthma is one of the most common chronic diseases of childhood and more often manifests in early childhood. Despite the fact that to date, available findings about efficacy and safety of bronchial asthma pharmacotherapy in children are limited, available data allow us to recommend a step-wise approach in patients aged 5 years and younger, including administration of inhaled glucocorticosteroids and leukotriene receptor antagonists. In this article, authors discuss the pharmacodynamics and pharmacokinetics properties of these classes of drugs on the example of budesonide and montelukast, and compare the efficacy and safety of their use in pediatric practice.

Key words: bronchial asthma, children, budesonide, montelukast.

For citation: Pereverzev A.P., Zyryanov S.K., Ushkalova E.A., Cheltsov V.V. Therapy of bronchial asthma in children: inhaled corticosteroids vs. antagonists of leukotriene receptors (literature review). Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 40–44. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.40-44

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний детского возраста [1]. Данное заболевание чаще манифестирует в раннем детстве; у почти половины людей, страдающих БА, симптоматика дебютировала именно в детском возрасте, при этом раннее начало заболевания более характерно для мужчин, чем для женщин [2–5]. Атопия присутствует у большинства детей старше 3 лет с астмой, и сенсибилизация к аллергенам является одним из наиболее важных факторов риска развития БА [6].

Диагностика БА в детском возрасте может представлять определенную сложность ввиду того, что респираторные заболевания часто встречаются у данной возрастной категории пациентов, а также невозможности рутинной оценки функции их внешнего дыхания [7–9]. Для установления диагноза БА у детей в возрасте 0–5 лет помимо анализа характерной симптоматики и сбора аллергологического анамнеза можно использовать следующие манипуляции:

- диагностическое назначение β_2 -адреномиметиков (агонистов короткого действия) в режиме по требованию (уровень доказательности D). Улучшение состояния пациента на фоне проводимой терапии и ухудшение при прекращении лечения будут говорить в пользу наличия у пациента БА;
- проведение аллергологических тестов (кожные пробы, аллерген-специфические иммуноглобулин Е и др.);

- рентгенография грудной полости для исключения структурных аномалий, таких как врожденная лобарная эмфизема, сосудистое кольцо, хронических инфекций (например, туберкулез, присутствие инородного тела или др.);
- проведение спирометрии у детей младше 5 лет, как правило, представляет значительные трудности, ввиду неспособности детей произвольно управлять дыхательными движениями, поэтому данный вид исследования может быть использован у пациентов 4–5 лет только под контролем опытного специалиста и визуальной стимуляции;
- измерение уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе;
- расчет индекса прогноза БА (API), основанного на Туссонском детском респираторном исследовании, который предназначен для использования у детей с 4 или более эпизодами бронхообструкции в год [10]. Показано, что у детей с положительным API в 4–10 раз больше вероятность развития БА в возрасте от 6 до 13 лет, чем у детей с отрицательным API, и 95% детей с отрицательным API не страдали от БА [10, 11].

Подбор лекарственной терапии БА у детей

Хороший контроль над БА может быть достигнут у большинства маленьких детей [12]. Обязательным условием для этого является тесное взаимодействие между врачом и семьей/опекуном ребенка, при этом фармакотера-

пия составляет лишь один из компонентов мероприятий по контролю симптомов БА у маленьких детей. Другими ключевыми компонентами являются образование, обученные навыкам обращения с ингаляторами, приверженность лечению и нефармакологические методы.

Несмотря на то что на сегодняшний день сведения об эффективности и безопасности лекарственной терапии БА у детей ограничены, имеющиеся данные позволяют рекомендовать у пациентов в возрасте 5 лет и младше поэтапный подход, подразумевающий назначение β_2 -адреномиметиков в режиме «по требованию» на первом этапе. Препараты контроля (предпочтительно назначение ингаляционных глюкокортикостероидов – ИГКС в малых дозах, уровень доказательности А [13–15], или антагонистов лейкотриеновых рецепторов – АнЛР) + β_2 -адреномиметики в режиме «по требованию» – на втором этапе. Удвоение дозы ИГКС (уровень доказательности С) или добавление АнЛР к ИГКС в малых дозах (уровень доказательности D) в случае недостаточной эффективности терапии в течение 3 мес ИГКС в малых дозах – на третьем этапе. На четвертом этапе необходимо обязательно обратиться за консультацией к эксперту с целью выявления потенциальных осложнений фармакотерапии и определения тактики лечения, например дальнейшее увеличение дозы ИГКС и рассмотрение вопроса о необходимости увеличения кратности их применения в течение нескольких недель (уровень доказательности D), добавление АнЛР, теофиллина или орального кортикостероида в малой дозе в течение нескольких недель (уровень доказательности D), добавление еще одного ИГКС в интермиттирующем режиме в дополнение к уже используемому на постоянной основе (уровень доказательности D) [10].

Так почему же ИГКС являются препаратами 1-й линии терапии БА у детей в возрасте 5 лет и младше?

В Кохрановском анализе безопасности и эффективности монотерапии антилейкотриеновыми средствами и ИГКС у детей (19 исследований) и взрослых с БА, выполненном на основании 65 клинических исследований, были получены следующие результаты:

- всего проанализированы данные 10 005 взрослых и 3333 детей;
- в анализ вошли исследования безопасности и эффективности применения АнЛР и ИГКС при БА легкой и средней степени тяжести;
- продолжительность исследований, вошедших в анализ, – от 4 до 52 нед;
- у пациентов, принимавших АнЛР, риск развития обострений БА, требовавших системного применения ГКС, был на 65% выше, чем в группе лиц, получавших ИГКС (n=6077 испытуемых; отношение рисков – ОР 1,65, 95% доверительный интервал – ДИ 1,36–2,00);
- на каждые 28 (95% ДИ 15–82) пациентов, получавших АнЛР вместо ИГКС, был 1 дополнительный пациент с приступом БА, для купирования которого было необходимо назначение ГКС системно;
- значительные различия между группами, свидетельствующие в пользу ИГКС, отмечались в большинстве вторичных точек, включая число пациентов по крайней мере с 1 приступом, потребовавшим обращения в лечебно-профилактическое учреждение для купирования (n=2715 испытуемых; ОР 3,33; 95% ДИ 1,02–10,94), изменения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ (n=7128 испытуемых, параметры функции легких, симптомы БА, частота ночных пробуждений, частота использования препаратов скорой помощи, количество дней без симптоматики, качество жизни, субъективная оценка эффективности лечения пациентом и лицами, осуществляющими уход за ним);
- терапия АнЛР была ассоциирована с повышенным риском отмены, ввиду невозможности достичь удовлетвори-

тельного контроля симптоматики (n=7669 пациентов; ОР 2,56; 95% ДИ 2,01–3,27);

- на каждого 31 пациента, получавшего терапию АнЛР вместо ИГКС, наблюдался 1 дополнительный случай отмены, по причине невозможности достичь адекватного контроля заболевания;
- риск развития нежелательных реакций различался незначительно [22].

Рассмотрим фармакодинамические и фармакокинетические особенности ИГКС на примере одного из наиболее популярных и эффективных у данной категории пациентов препаратов – будесонида и сравним его с АнЛР – монтелукастом, чья эффективность у детей с БА также была показана в клинических исследованиях.

Будесонид является ИГКС с выраженным местным противовоспалительным действием. Препарат обладает аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам, в 15 раз превышающей таковую у преднизолона, при этом точный механизм действия при лечении БА до конца не ясен, однако ингибирование синтеза и высвобождения медиаторов воспаления и цитокиноопосредованного иммунного ответа (например, лейкотриенов, простагландинов, гистамина), видимо, является ключевым звеном эффективности. Вследствие противовоспалительного действия у пациентов с БА снижается выраженность обструкции дыхательных путей во время раннего и позднего аллергического ответа. В рекомендованных дозах препарат оказывает значительно меньшее влияние на надпочечниковую функцию по сравнению с преднизолоном [16].

Будесонид в форме суспензии для ингаляций показал большую эффективность контроля над БА у маленьких детей с персистирующей БА, чем кромогликат натрия, введенный через небулайзер. Ингаляции будесонида в форме суспензии значительно уменьшали количество случаев обострения БА и необходимость применения системных ГКС у детей дошкольного возраста с тяжелой персистирующей БА. У детей с острой БА препарат имел сходную или несколько превосходящую эффективность в сравнении с преднизолоном, принятым внутрь. У детей с ложным крупом однократная доза будесонида через небулайзер в дозе 2–4 мг была более эффективна, чем плацебо, и имела эффективность сопоставимую с пероральным приемом дексаметазона в дозе 0,6 мг/кг или ингаляционным введением L-эпинефрина (адреналина) в дозе 4 мг для облегчения симптомов ложного крупа и предотвращения или сокращения продолжительности госпитализации [17].

Будесонид в форме суспензии для ингаляций используется как для профилактики, так и в период обострений БА, в том числе тяжелой степени. Детям данный препарат может быть назначен с 6 мес и старше в дозе 0,25–0,5 мг/сут, и при необходимости она может быть увеличена до 1 мг/сут [16].

Монтелукаст – АнЛР, обладающий высоким сродством и избирательностью в отношении лейкотриеновых CysLT₁-рецепторов, которые коррелируют с патофизиологией БА. Блокада данных рецепторов способствует расширению бронхов, снижению секреции слизи и другим опосредованным эффектам. Эффективность монтелукаста для приема внутрь в отношении лечения острых приступов БА, в отличие от будесонида, не установлена, поэтому данный препарат не рекомендуется назначать для лечения острых приступов БА, и пациенты должны всегда иметь при себе препараты скорой помощи, например β_2 -адреномиметики короткого действия [16].

По данным В.Кногг и соавт., регулярное применение монтелукаста в форме жевательных таблеток 1 раз в сутки у детей с персистирующей БА в возрасте 2–5 лет может способствовать умеренному уменьшению выраженности симптомов заболевания и уменьшать потребность в приеме ГКС внутрь по сравнению с плацебо [18].

Активное вещество	Будесонид [28]	Монтелукаст [16]
Лекарственная форма	Суспензия для ингаляций, дозированная	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таблетки жевательные
Путь введения	Ингаляционно	Перорально
Объем распределения	3 л/кг	8–11 л
Биодоступность	38% от принятой дозы	73%
Метаболизм	Метаболизируется в печени с участием фермента CYP3A4 и образованием метаболитов со слабой глюкокортикостероидной активностью (более 1% активности будесонида)	Метаболизируется в печени с участием ферментов CYP3A4, CYP 2C, CYP2C9
Период полувыведения	2,0–3,6 ч (при внутривенном введении)	2,7–5,5 ч
Путь выведения	Метаболиты выводятся в неизменном виде или в конъюгированной форме с мочой	Выводится преимущественно (86%) с калом и менее 0,2% – с мочой

ИГКС	Растворимость в воде, мкг/мл	Время растворения (в бронхиальном секрете in vitro)
Будесонид	16	6 мин
Беклометазона дипропионат	Менее 0,1	Более 5 ч
Флутиказона пропионат	Менее 0,1	Более 8 ч
Мометазон	Менее 0,1	Не определено

Монтелукаст применяется у детей с 2 лет, обычно в дозе 4–5 мг/сут [16].

Основные фармакокинетические параметры будесонида и монтелукаста представлены в табл. 1.

По своим фармакокинетическим особенностям будесонид в форме суспензии для ингаляций превосходит другие ИГКС по растворимости в воде (табл. 2), быстрее абсорбируется с поверхности бронхов (уже через 6 мин), что может обуславливать более быстрое время наступления эффекта [21].

Следует также отметить, что будесонид, в отличие от монтелукаста, может быть назначен с 6 мес, а применение лекарственных форм для приема внутрь может представлять определенную сложность, так как дети не всегда могут проглотить таблетку.

Таким образом, применение будесонида имеет целый ряд преимуществ и перед монтелукастом, и перед другими ИГКС, что делает его оптимальным выбором для терапии пациентов с БА.

Сравнительная эффективность будесонида и монтелукаста у педиатрических пациентов с БА

В сравнительном исследовании эффективности монтелукаста и будесонида как препаратов 1-й линии превентивной терапии детей в возрасте 2–18 лет с умеренной персистирующей формой БА пациенты были разделены на 2 группы по 60 человек в зависимости от проводимой терапии (ингаляционный будесонид 400 мкг/сут или монтелукаст внутрь в дозе 4 мг пациентам в возрасте младше 5 лет и 5 мг пациентам в возрасте старше 5 лет). Авторами оценивались пиковая скорость выдоха, ОФВ₁/жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – индекс Тиффно, выраженность дневной и ночной симптоматики, частота обострений заболевания и необходимость коррекции фармакотерапии.

В обеих группах по всем оцениваемым параметрам наблюдалась положительная динамика, однако лучшие результаты контроля симптоматики в дневное время (ДИ 95%, $p=0,002$), более высокий ОФВ₁/ЖЕЛ – индекс Тиффно (ДИ 95%, $p=0,029$) и меньшая частота обострений наблюдались в группе будесонида [19].

В другом сравнительном исследовании будесонида в форме суспензии для ингаляций и монтелукаста для приема внутрь, проведенном с участием 202 педиатрических

пациентов (105 – в группе будесонида, 97 – в группе монтелукаста) в возрасте 2–4 года с умеренной персистирующей формой БА, показана сопоставимая эффективность в достижении первичных конечных точек (время до назначения первого дополнительного препарата для купирования обострений в течение 52 нед), однако во многих вторичных конечных точках результаты были значительно лучше в группе пациентов, получавших будесонид [20].

Так, процент пациентов, которым потребовалось назначение ГКС внутрь в течение 52 нед терапии, составил 21,9% для будесонида и 37,1% для монтелукаста ($p=0,022$); частота (число/пациентов/лет) случаев назначения дополнительных лекарственных средств для контроля – 1,35 для будесонида против 2,30 для монтелукаста ($p=0,003$); частота назначения дополнительно ГКС внутрь – 0,44 для будесонида против 0,88 для монтелукаста ($p=0,008$). Приемлемый уровень безопасности наблюдался в обеих группах [20].

Данные, подтверждающие превосходство будесонида над монтелукастом, были получены и при сравнении этих препаратов у пациентов в возрасте 2–8 лет. В исследовании приняли участие 395 педиатрических пациентов из 55 центров в США. Приблизительно 12% испытуемых принимали ИГКС ранее. Субъекты были случайным образом разделены на 2 группы, получавшие 0,5 мг будесонида или 4–5 мг монтелукаста в сутки, и наблюдались в течение 52 нед. Пациенты со средней степенью тяжести БА дополнительно получали 0,5 мг будесонида утром в обеих группах. В случае БА тяжелого течения пациентам назначался 3 или 10-дневный стандартный курс системных ГКС. Первичной конечной точкой был анализ данных всех рандомизированных пациентов, в котором оценивалось время до назначения первого дополнительного препарата для купирования обострений вследствие прогрессирования заболевания за 52 нед. Вторичные конечные точки включали в себя время до назначения дополнительного препарата и частоту обострений средней тяжести и тяжелых. Также оценивались динамика изменения симптоматики, пиковая скорость выдоха и другие показатели функции внешнего дыхания, частота применения препаратов скорой помощи [15].

Проведение статистического анализа полученных результатов методом Каплана–Мейера показало отсутствие значимых различий в обеих группах по первичным конеч-

ным точкам ($p=0,3$), однако время до начала терапии дополнительным препаратом для купирования обострений в течение 12 нед было больше в группе будесонида, но не монтелукаста ($p=0,05$). Число пациентов, которым потребовалась коррекция терапии в связи с недостаточным контролем заболевания в течение 12 нед, составило 29,1% в группе будесонида против 38,6% в группе монтелукаста; через 26 нед – 41,3% против 48,2% и 52% против 56,9% соответственно [15].

У пациентов, получавших будесонид, через 12 нед лечения отмечались лучшие показатели пиковой скорости выдоха и другие показатели функции внешнего дыхания по сравнению с группой монтелукаста ($p=0,005-0,007$). Количество приступов БА средней и тяжелой степени на 1 пациента в год составило 1,23 для будесонида и 1,63 для монтелукаста ($p=0,034$). Дети, получавшие будесонид 0,5 мг/сут, имели на 24,5% меньше умеренных и тяжелых обострений БА по сравнению с терапией монтелукастом [15].

Также в Кохрановском анализе 2012 г. было показано, что по сравнению с пациентами, принимающими ИГКС, у пациентов, принимающих АнЛР, риск госпитализации по причине обострений был в 3,3 раза выше. Пациенты, принимающие АнЛР, в 2,5 раза чаще выходили из исследования по причине плохого контроля [22].

Таким образом, результаты клинических исследований демонстрируют превосходство ИГКС над АнЛР по эффективности контроля симптомов БА у детей. Среди группы ИГКС можно выделить препарат будесонид (оригинальный препарат – Пульмикорт®), который обладает наиболее оптимальной эффективностью и фармакокинетическими параметрами как для профилактики, так и в период обострений БА, в том числе тяжелой степени, и имеет превосходство над АнЛР, такими как монтелукаст.

Безопасность будесонида и монтелукаста

ИГКС в первые 1–2 года применения у детей могут замедлять процесс их роста, однако данный эффект не прогрессирует со временем и не кумулируется. Так, в одном из исследований отсроченных эффектов ГКС было выявлено, что разница во взрослом состоянии составляет всего 0,7% [23, 24]. В то же время наличие БА у детей само по себе может негативно сказываться на росте [25], что является одним из пунктов, объясняющих положительное отношение риск/польза терапии педиатрических пациентов ИГКС. Согласно инструкции по применению оригинального будесонида, Пульмикорт® суспензия разрешена к применению с 6-месячного возраста, что говорит о высоком профиле безопасности препарата [28].

Местное применение ИГКС в целом и будесонида в частности может приводить к развитию кандидоза вследствие иммуносупрессивного действия. Для профилактики данной нежелательной реакции пациентам после применения препарата следует тщательно прополоскать рот водой.

АнЛР (монтелукаст) могут стать причиной развития следующих нежелательных реакций у детей:

- со стороны психической сферы: беспокойство (тревога), агрессивное поведение, гиперактивность, раздражительность, нарушения сна, бессонница, галлюцинации, утомляемость и др. [16, 26];
- со стороны мочеполовой системы и почек: энурез [16];
- со стороны желудочно-кишечного тракта: гепатотоксическое действие [27].

В нескольких клинических исследованиях и в ряде пострегистрационных публикаций сообщалось о случаях побочных нейropsychических реакций на фоне применения АнЛР, в том числе монтелукаста [29–34], из-за чего в

2008 г. американское Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов потребовало внести соответствующее предупреждение в инструкцию по медицинскому применению препарата.

Среди детей, которым впервые в жизни был назначен монтелукаст, частота нежелательных нейропсихических реакций, по сообщениям родителей, составила 24%. Частота реакций, потребовавших отмены препарата, составила 12% (для случаев, где связь с приемом препарата оценивалась экспертами как вероятная). Среди клинических проявлений преобладали раздражительность, агрессивность и нарушения сна. В дополнительном когортном исследовании частота нейропсихических реакций на фоне монтелукаста оказалась в 12 раз выше, чем на фоне ИГКС [35].

Заключение

Таким образом, ИГКС, такие как будесонид (Пульмикорт®), являются препаратами 1-й линии терапии педиатрических пациентов с БА и имеют преимущества перед альтернативными средствами, такими как АНЛР (монтелукаст).

Литература/References

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469–78.
- Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010; 103: 98–106.
- Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 723–8.
- Kuehni CE, Strippoli MP, Low N et al. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1738–46.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133–8.
- Sly PD, Boner AL, Bjorksten B et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372: 1100–6.
- Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *Practitioner* 2007; 251: 20, 2–5.
- Pedersen S. Preschool asthma – not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J* 2007; 16: 4–6.
- Brand PL, Caudri D, Eber E et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43: 1172–7.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. 06.02.2018. URL: www.ginasthma.org
- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403–6.
- Bisgaard H, Allen D, Milanowski J et al. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004; 113: e87–94.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985–97.
- Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1500–6.
- Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T et al. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1043–50.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сингуляр®. Государственный реестр лекарственных средств. 06.02.2018 URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a148e32c-aedc-4936-b984-aa7ea5c111b0&t=76f1a765-1364-4dfc-9cf4-eb086c51378e / Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сингуляр®. Государственный реестр лекарственных средств. 06.02.2018 URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a148e32c-aedc-4936-b984-aa7ea5c111b0&t=76f1a765-1364-4dfc-9cf4-eb086c51378e [in Russian]
- Hvizdos KM, Jarvis B. Budesonide inhalation suspension: a review of its use in infants, children and adults with inflammatory respiratory disorders. *Drugs* 2000; 60 (5): 1141–78.
- Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: E48.
- Shah MB, Gohil J, Khapekar S, Dave J. Montelukast versus budesonide as a first line preventive therapy in mild persistent asthma in 2 to 18 y. *Indian J Pediatr* 2014; 81 (7): 655–9.
- Szeffler SJ, Carlsson LG, Uryniak T, Baker JW. Budesonide inhalation suspension versus montelukast in children aged 2 to 4 years with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1 (1): 58–64.
- Edsbäcker S, Wollmer P, Selroos O et al. Do airway clearance mechanisms influence the local and systemic effects of inhaled corticosteroids? *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 247–2582.
- Bhupendrasinh F Chauhan, Francine M Ducharme. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane library* 06.02.2018 URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002314.pub3/full>
- Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10.
- Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012; 367: 904–12.
- Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 521–35.
- Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18 (9): 858–64.
- Calapai G, Casciaro M, Miroddi M et al. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology* 2014; 94 (1–2): 60–70.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пульмикорт® (суспензия для ингаляций дозированная 0,25 и 0,5 мг/мл) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N013826/01 от 14.09.2007, дата переоформления 24.11.2016. / Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пульмикорт® (суспензия для ингаляций дозированная 0,25 и 0,5 мг/мл) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N013826/01 от 14.09.2007, дата переоформления 24.11.2016. [in Russian]
- Philip G et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 699–706.
- Philip G et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 691–6.
- Kelsay K. Assessing risk: data from montelukast clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 697–8.
- Marchand MS et al. Troubles psychiatriques associés au montélukast: données de la base nationale de pharmacovigilance. [Psychiatric disorders associated with montelukast: data from the National Pharmacovigilance Database]. *Arch Pediatr* 2013; 20: 269–73.
- Aldea Perona A et al. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the VigiBase®. *Drug Saf* 2016; 39: 69–78.
- Bygdell M et al. Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 79–86.
- Benard B et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J* 2017; 50 (2): 1700148.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Переверзев Антон Павлович – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН
Зырянов Сергей Кенсаринвич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com
Ушкалова Елена Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН
Чельцов Виктор Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН