

Обзор / Review

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1395>

## Безопасность и эффективность антилейкотриеновых препаратов: актуальные данные. Заключение экспертов РААКИ

© Н.И. Ильина<sup>1</sup>, О.М. Курбачёва<sup>1</sup>, Н.М. Ненашева<sup>2</sup>, Н.Г. Астафьева<sup>3</sup>, Е.К. Бельтюков<sup>4</sup>, И.В. Демко<sup>5</sup>, А.В. Жестков<sup>6</sup>, Г.Л. Осипова<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России»; г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России; г. Саратов, Российская Федерация

<sup>4</sup> Уральский государственный медицинский университет Минздрава России; г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>5</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; г. Красноярск, Российская Федерация

<sup>6</sup> Самарский государственный медицинский университет Минздрава России; г. Самара, Российская Федерация

<sup>7</sup> НИИ пульмонологии ФМБА России; г. Москва, Российская Федерация

Во многих странах мира и в России, в частности, фармакологическое использование антагонистов цистеиниловых ЛТ<sub>1</sub>-рецепторов (цис-ЛТ<sub>1</sub>-рецепторов) является давно одобренной и хорошо зарекомендовавшей себя фармакотерапией бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) у взрослых и детей.

Среди антилейкотриеновых препаратов чаще всего применяют оригинальный монтелукаст, который считается безопасным лекарственным препаратом, связанным с появлением лишь нескольких побочных реакций, обычно по виду и частоте не отличающихся от реакций, возникающих на плацебо. В настоящее время существует большое количество генериков монтелукаста, поэтому у практикующих врачей возникает много вопросов относительно пользы и риска терапии монтелукастом пациентов с БА и АР.

После детального анализа информации по риску развития нежелательных явлений на фоне приема монтелукаста FDA (Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в 2020 г. внесло коррекцию в виде письменного упоминания о них на каждой упаковке этого лекарственного препарата (оригинальный монтелукаст и его генерики). Это способствовало созданию экспертной комиссии для изучения данного вопроса и формированию экспертного заключения, что демонстрируется в нашей публикации.

**Ключевые слова:** лейкотриены, цистеиниловые лейкотриены, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст, аллергический ринит, бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы

**Для цитирования:** Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Ненашева Н.М., Астафьева Н.Г., Бельтюков Е.К., Демко И.В., Жестков А.В., Осипова Г.Л. Безопасность и эффективность антилейкотриеновых препаратов: актуальные данные. Заключение экспертов РААКИ // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 121–129. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1395>

## Efficacy and safety of the antileukotriene drugs: relevant data. RAACI experts conclusion

© Il'ina N.I.<sup>1</sup>, Kurbacheva O.M.<sup>1</sup>, Nenasheva N.M.<sup>2</sup>, Astafieva N.G.<sup>3</sup>, Beltyukov E.K.<sup>4</sup>, Demko I.V.<sup>5</sup>, Zhestkov A.V.<sup>6</sup>, Osipova G.L.<sup>7</sup>

*Для корреспонденции*

Курбачёва Оксана Михайловна,  
Российская Федерация, 115522, г. Москва,  
Каширское ш., д. 24.  
E-mail: kurbacheva@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

*For correspondence*

Oksana M. Kurbacheva,  
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,  
Russian Federation.  
E-mail: kurbacheva@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Статья поступила 18.05.2020 г.  
Received: 18.05.2020.  
Принята к печати 24.06.2020 г.  
Accepted: 24.06.2020.  
Рекомендована к публикации  
Е. С. Феденко

<sup>1</sup> NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

<sup>4</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>5</sup> Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>6</sup> Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

<sup>7</sup> Pulmonology Research Institute FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

In many countries of the world and in Russia, in particular, the pharmacological use of antagonists of cysteinyl receptors LT<sub>1</sub> (CysLTR) is a long-proven and well-proven pharmacotherapy of bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) in adults and children.

Among antileukotriene drugs the most commonly used medication for the treatment of these diseases is the original montelukast, which is considered a safe drug associated with the appearance of only a few adverse reactions, usually not differing in type and frequency from those that occur with placebo. Currently, there are a large number of generics of montelukast, therefore, practitioners have many questions regarding the benefits and risks of montelukast therapy for patients with BA and AR.

In 2020 FDA (Food and Drug Administration USA) analyzed the risk of adverse events during Montelukast treatment and indicated them on the packaging of the drug (original montelukast and its generics). This contributed to the creation of an expert commission to study this issue and form an expert opinion, which is demonstrated in our publication.

**Keywords:** leukotriene, LT, cysteinyl leukotrienes (CysLTR), antileukotriene drugs, montelukast, allergic rhinitis, AR, bronchial asthma, BA, phenotypes BA

**For citation:** Il'ina NI, Kurbacheva OM, Nenashcheva NM, Astafieva NG, Beltyukov EK, Demko IV, Zhestkov AV, Osipova GL. Efficacy and safety of the antileukotriene drugs: relevant data. RAACI experts conclusion. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):121–129. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1395>

Цистеиниловые лейкотриены (Цис-ЛТ) (ЛТС<sub>4</sub>, ЛТД<sub>4</sub>, ЛТЕ<sub>4</sub>), обладающие выраженными провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами, являются важными медиаторами, участвующими в патогенезе бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР). Цис-ЛТ активируют по крайней мере два типа рецепторов на гладкомышечных клетках, индуцируя их сокращение, и на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость сосудов, причем в отношении влияния на сосудистую проницаемость они в 100 раз эффективнее гистамина. Кроме этого, эти медиаторы усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов и таким образом способствуют развитию субэпителиального фиброза. Подавляющее большинство фармакологических эффектов Цис-ЛТ, имеющих отношение к патогенезу БА и АР, осуществляются через активацию специфических цис-ЛТ<sub>1</sub>-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках. Поэтому применение фармакологических препаратов, являющихся антагонистами цис-ЛТ<sub>1</sub>-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст), является давно одобренной во многих странах мира и хорошо зарекомендовавшей себя фармакотерапией БА и АР у взрослых и

детей. Самым часто применяемым препаратом этой группы является монтелукаст.

Существует большая доказательная база рандомизированных клинических исследований и исследований в реальной практике, демонстрирующих эффективность монтелукаста в подавлении симптомов и улучшении легочной функции при БА, уменьшении частоты обострений астмы и потребности в короткодействующих агонистах β<sub>2</sub>-адренорецепторов (КДБА), уменьшении эозинофилии крови и мокроты у взрослых и детей с БА различной степени тяжести [1, 2]. Монотерапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов (в частности монтелукастом) может быть альтернативой ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) у пациентов с легкой персистирующей БА (ступень 2), не желающих или по каким-то причинам не могущих принимать ИГКС, что отмечено в федеральных и международных руководствах по БА [3, 4]. На ступенях 3 и 4 монтелукаст может быть альтернативой комбинированной терапии [вместо дополнения к ИГКС длительнодействующих агонистов β<sub>2</sub>-адренорецепторов (ДДБА) можно добавить антагонист ЛТ-рецепторов] [3, 4]. Цис-ЛТ являются медиаторами, активно участвующими в формировании воспаления и в верхних дыхательных путях при АР, поэтому антилейкотриеновые препараты наиболее полно отвечают принципу единой системной терапии БА и АР. Существует множество исследований,

доказывающих эффективность монтелукаста у пациентов с АР [5–7].

В марте 2020 г. FDA (Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) потребовало внести информацию о возможных серьезных изменениях в поведении и настроении пациентов в результате терапии монтелукастом (оригинальный монтелукаст и генерики) в виде предупреждения на каждой упаковке лекарственного препарата.

В этой связи возникает много вопросов у практикующих врачей относительно пользы и риска терапии монтелукастом пациентов с БА и АР.

### **Вопрос: Насколько новой является информация о побочных психоневрологических эффектах монтелукаста, опубликованная FDA?**

Монтелукаст считается безопасным лекарственным препаратом, связанным с появлением лишь нескольких побочных реакций, обычно по виду и частоте не отличающихся от реакций, возникающих на плацебо. Общая распространенность нежелательных побочных реакций по результатам клинических исследований свидетельствует, что она сопоставима с плацебо, и назначение монтелукаста в качестве дополнительной терапии не увеличивает частоту этих реакций у взрослых и детей по сравнению с терапией ИГКС и ДДБА, что было продемонстрировано в ряде мета-анализов [1, 2, 8]. Наиболее частые нежелательные побочные реакции, отмеченные во всех клинических исследованиях, были связаны с инфекцией верхних дыхательных путей, ухудшением астмы, фарингитом и лихорадкой [8, 9]. Однако по мере накопления данных по использованию монтелукаста в рутинной клинической практике стали поступать отдельные сообщения о нейропсихических побочных эффектах (волнение, агрессивное поведение, беспокойство, расстройство сна, депрессия, суицидальное поведение и мысли, включая суицидальные попытки, возможно, связанные с применением препарата). Учитывая широкое применение монтелукаста у детей и взрослых с аллергическими заболеваниями и обеспокоенностью по поводу этой потенциальной связи, было инициировано проведение ряда сравнительных анализов частоты психоневрологических нежелательных явлений у пациентов (детей и взрослых), получавших монтелукаст и плацебо [10, 11]. В общей сложности 35 взрослых и 11 педиатрических плацебо-контролируемых клинических исследований были проанализированы: 11 673 пациента получали монтелукаст, 8827 — плацебо и 4724 — активный контроль. Частота встречаемости пациентов с нежелательными явлениями, связанными с измененным поведением, не отличалась в

группе монтелукаста и плацебо/контроля (2,73 и 2,27% соответственно) и была редкой [11]. У 9929 пациентов, принимавших монтелукаст, был идентифицирован 1 (0,01%) случай, классифицированный как суицидальное мышление, но ни одного суицидального случая не зарегистрировано. По результатам плацебо-контролируемых испытаний у 7780 и 4724 пациентов, принимающих плацебо и активный контроль соответственно, не отмечено ни одного случая суицидального поведения [10].

Несмотря на то что представленные данные не свидетельствовали о каких-либо проблемах, связанных с суицидальным поведением, FDA в качестве меры предосторожности в июне 2009 г. потребовало, чтобы производители антилейкотриеновых препаратов включали нейропсихиатрические побочные эффекты в инструкции к препарату. В сообщениях о рисках FDA рекомендовало пациентам и лицам, назначающим препараты, следить за возможностью возникновения психоневрологических событий, связанных с этими лекарствами. Акцент на безопасность и возникновение побочных психоневрологических событий вполне объясним с учетом общей статистики поведенческих расстройств, саморазрушительного поведения в популяции (в мире происходит ежегодно 4 млн смертей по причине суицида и 19 млн случаев незавершенных самоубийств вне связи с фармакотерапией).

В последующем выполнен ряд исследований и анализов в реальной клинической практике, преимущественно у детей и подростков, оценивающих частоту возникновения нервно-психических расстройств у пациентов, получавших монтелукаст и показавших повышенную частоту этих явлений [12–14]. Наиболее частыми психоневрологическими нежелательными явлениями были раздражительность, агрессивность и нарушения сна. После обзора доступной информации относительно риска развития психоневрологических осложнений в результате применения монтелукаста FDA в марте 2020 г. усилило существующие предупреждения о возможных серьезных изменениях в поведении и настроении в результате терапии монтелукастом (оригинальный монтелукаст и генерики) в виде письменного упоминания о них на каждой упаковке лекарственного препарата.

### **Вопрос: Каковы показания для назначения монтелукаста в настоящее время?**

#### **1. Бронхиальная астма**

Монтелукаст показан для длительной контролирующей терапии БА у детей с 2 лет, подростков и взрослых.

- 2-я ступень терапии (легкая астма) [3, 4]
- Альтернатива низким дозам ИГКС при сочетании
- 2-я линия терапии после ИГКС

- 3-я ступень терапии (среднетяжелая астма) [3, 4]
  - Комбинация с низкими дозами ИГКС как альтернатива средним дозам ИГКС или низким дозам ИГКС+ДДБА

- 4-я ступень терапии (тяжелая астма) [3, 4]
  - Комбинация со средними дозами ИГКС+ДДБА как альтернатива высоким дозам ИГКС

- 5-я ступень терапии (тяжелая астма) [3, 4]
  - Комбинация с высокими дозами ИГКС+ДДБА
 Несогласие или невозможность лечения препаратами ИГКС, ДДБА [3, 4]

## 2. Аллергический ринит

Монтелукаст показан для длительной контролирующей терапии АР у детей с 2 лет, подростков и взрослых.

- 2-я ступень терапии [15, 16]

- в качестве монотерапии

- 3-я ступень терапии [15, 16]

- в комбинации с ИГКС и антигистаминными препаратами

## Вопрос: В каких клинических ситуациях назначение терапии антагонистами рецепторов лейкотриенов (РЛТ) наиболее целесообразно?

**1. Фенотипы астмы**, при которых начало/усиление базисной терапии блокатором РЛТ (монтелукастом) наиболее рационально:

- Астма + АР [6, 7]

- Обостряемое НПВС/аспирином респираторное заболевание, или «аспириновая астма» [17]

- Астма физического усилия [18–20]

- Астма у пациентов с избыточной массой тела/ожирением [21, 22]

- Астма у курильщиков [23, 24]

**2. Сезонный и круглогодичный АР.** Монтелукаст показан для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного АР у детей с 2 лет, подростков и взрослых. Для контроля симптомов АР монтелукаст может приниматься как в качестве монотерапии при легких проявлениях АР, так и в комбинации с антигистаминными препаратами и ИГКС при среднетяжелых/тяжелых симптомах АР.

## Вопрос: Существуют ли ограничения для назначения монтелукаста в настоящее время?

Противопоказаниями к назначению монтелукаста являются: детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к препарату, фенилкетонурия. Монтелукаст следует применять при беременности и в период грудного вскармливания, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальные риски для плода или ребенка.

В целом монтелукаст хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены препарата. Общая частота побочных эффектов при лечении препаратом

монтелукаст сопоставима с их частотой при приеме плацебо.

По мнению экспертов, монтелукаст не следует назначать пациентам, имеющим психические заболевания, психомоторную гиперактивность или склонность к саморазрушающему поведению. При появлении симптомов нарушения сна, включая ночные кошмары, тревожность, возбуждение, агрессивное поведение, психомоторную гиперактивность, депрессию и суицидальные мысли на фоне терапии монтелукастом, препарат следует отменить и более не назначать, рассмотрев другие фармакотерапевтические возможности.

Монтелукаст можно назначать вместе с другими лекарственными препаратами, применяемыми для длительного лечения БА и/или АР.

## Вопрос: Как долго можно назначать монтелукаст?

Специальные указания по продолжительности лечения монтелукастом не приводятся. Препарат предназначен для базисной противовоспалительной терапии и в случае хорошей переносимости может использоваться в течение продолжительного периода (месяцы, годы).

## Вопрос: Какова частота серьезных психоневрологических осложнений, включая случаи суицида, при применении монтелукаста с учетом литературных данных и собственного опыта экспертов?

Как уже указывалось выше, частота психоневрологических осложнений при применении монтелукаста крайне редкая и не отличается от таковой в группе плацебо, а частота серьезных психоневрологических осложнений также была одинаковой и составила 0,03% в обеих группах [11]. У 9929 пациентов, принимавших монтелукаст, идентифицирован 1 случай, классифицированный как суицидальное мышление, и не выявлено ни одного подобного случая у пациентов, принимающих плацебо и активный контроль, из 7780 и 4724 участников исследования соответственно [10]. Вместе с тем в условиях реальной клинической практики у детей с БА, начавших прием монтелукаста, отмечался заметный риск возникновения нервно-психических расстройств, приводящих к прекращению лечения монтелукастом [12, 13]. По результатам исследования FDA (Sentinel System), изучившего риск психоневрологических осложнений у пациентов 6 лет и старше, страдавших БА (n=457 377) и получавших монтелукаст, по сравнению с пациентами, лечившимися ИГКС, проведенного в период с 01 января 2010 г. по 30 сентября 2015 г., не выявлено повышенного риска для монтелукаста [25]. В этом наблюдении отмечено 4 случая суицида (два у пациентов, получавших

монтелукаст, и два — у получавших ИГКС), все эти пациенты были старше 18 лет и имели психические заболевания в анамнезе [25].

Эксперты проанализировали собственный многолетний опыт применения монтелукаста у пациентов (взрослых и детей) с БА и/или АР. Случаи нежелательных побочных эффектов терапии монтелукастом в виде изменения поведения (раздражительность, депрессия, психомоторная гиперактивность), нарушения сна (бессонница, яркие красочные сновидения) были редки в практике экспертов и составили не более 2 наблюдений у каждого эксперта. Серьезных психоневрологических осложнений не наблюдалось. Отмена монтелукаста привела к быстрому и полному исчезновению указанных побочных эффектов.

Эксперты считают, что монтелукаст, как и любой лекарственный препарат, 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.

### **Вопрос: Каковы возможные причины развития нежелательных побочных эффектов психоневрологического характера при приеме антилейкотриеновых препаратов?**

На сегодняшний день причины нежелательных побочных эффектов психоневрологического характера при приеме антилейкотриеновых препаратов неизвестны. Существуют исследования на животных, которые показывают, что монтелукаст может воздействовать непосредственно на клетки мозга. Перорально вводимый монтелукаст (10 мг/кг/день в течение 7 дней) обнаруживался в тканях мозга и спинномозговой жидкости у крыс, что свидетельствует о его способности преодолевать гематоэнцефалический барьер [26].

Следует учитывать и вероятные косвенные объяснения. Психоневрологические осложнения на фоне терапии монтелукастом в реальной клинической практике существенно чаще отмечаются у детей и подростков с БА по сравнению с взрослыми пациентами. Также известно, что дети с астмой и их родители значимо чаще имеют различные психические расстройства, чем дети без БА и члены их семей [27, 28]. Таких пациентов обычно не включают в рандомизированные контролируемые исследования, что может объяснить и низкую частоту психоневрологических осложнений в этих иссле-

дованиях. Нельзя не учесть и влияние информации о возможных психоневрологических осложнениях монтелукаста, включенной в 2009 г. по требованию FDA в инструкции всех производителей, что привело к росту сообщений о подобных нежелательных побочных реакциях [29].

### **Вопрос: Что делать, если у пациента возникли нежелательные явления при приеме препарата монтелукаст?**

Эксперты пришли к согласию, что при первичном назначении монтелукаста необходимо предупреждать пациентов и/или их родителей о потенциально возможных побочных явлениях психоневрологического спектра. Необходимо также инструктировать пациентов о необходимости прекращения применения препарата при появлении описанных побочных эффектов. В большинстве случаев, описанных в литературе и имевшихся в клинической практике экспертов, прекращение приема монтелукаста приводило к быстрому исчезновению психоневрологических нарушений и не требовало назначения дополнительной терапии для их коррекции. Также стоит рекомендовать в короткое время обратиться к лечащему врачу для принятия решения о коррекции противоастматической терапии, так как отказ от базисной противовоспалительной терапии может привести к потере контроля БА и АР.

Обо всех случаях нежелательных эффектов в соответствии с существующим законодательством врач должен отправить сообщение в Росздравнадзор. Поступающие сведения обеспечивают возможность анализа Росздравнадзором данных о безопасности лекарственных препаратов, установления причинно-следственной связи между их применением и возникновением побочных действий, оценки их тяжести и исхода, а также рассмотрения вопроса о проведении мероприятий по контролю качества, эффективности и безопасности данных лекарственных препаратов.

### **Заключение**

Монтелукаст (антагонист цистеинил-лейкотриеновых рецепторов) по-прежнему остается препаратом базисной терапии при БА и АР как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

Противопоказанием к назначению монтелукаста являются: детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к препарату, фенилкетонурия.

При беременности и в период грудного вскармливания монтелукаст следует применять только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальные риски для плода или ребенка.

Монтелукаст имеет высокий уровень безопасности, побочные эффекты развиваются редко, обычно бывают легкими и не требуют отмены препарата.

Нейропсихические побочные эффекты в виде изменений поведения (раздражительность, депрессия, психомоторная гиперактивность) и нарушений сна (бессонница, яркие красочные сновидения) развиваются очень редко (не более 2 наблюдений в практике у каждого эксперта).

В литературе есть сведения о единичных случаях суицидального поведения у пациентов, принимающих монтелукаст, однако четкой связи между этими нейропсихическими симптомами и приемом монтелукаста не установлено. В практике экспертов, имеющих многолетний опыт применения монтелукаста, таких случаев не наблюдалось вообще.

Учитывая возможное (хоть и крайне редкое) развитие психоневрологических симптомов, следует воздерживаться от назначения монтелукаста пациентам, имеющим психические заболевания, психомоторную гиперактивность или склонность к саморазрушающему поведению.

При первичном назначении монтелукаста необходимо предупреждать пациентов и/или их родителей о потенциально возможных побочных явлениях психоневрологического спектра.

В случаях развития побочных психоневрологических явлений следует немедленно отменить препарат и провести коррекцию базисной терапии.

Ограничений по длительности приема монтелукаста не существует: при эффективности и отсутствии побочных явлений он может использоваться месяцы и даже годы.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Miligkos M., Bannuru R.R., Alkofide H., Kher S.R., Schmid C.H., Balk E.M. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med*. 2015. Vol. 163. N 10. P. 756–767. doi: 10.7326/M15-1059
- 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. Vol. 35. N 4. P. 278–287. doi: 10.2500/aap.2014.35.3745
- spulmo.ru [интернет]. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы. Пересмотр 2019 г. [дата обращения: 08.09.2020]. Доступ по ссылке: [https://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf)
- ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). GINA. 2020 [дата обращения: 08.09.2020]. Доступ по ссылке: <https://ginasthma.org>
- Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review // *Drugs*. 2007. Vol. 67. N 6. P. 887–901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005
- Price D.B., Swern A., Tozzi C.A., Philip G., Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial // *Allergy*. 2006. Vol. 61. N 6. P. 737–742. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01007.x
- Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients // *J Asthma*. 2010. Vol. 47. N 9. P. 986–993. doi: 10.1080/02770903.2010.494753
- Nwokoro C., Pandya H., Turner S., Eldridge S., Griffiths C.J., Vulliamy T., 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. Vol. 2. N 10. P. 796–803. doi: 10.1016/s2213-2600(14)70186-9
- Bisgaard H., Skoner D., Boza M.L., Tozzi C.A., Newcomb K., Reiss T.F., et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions // *Pediatr Pulmonol*. 2009. Vol. 44. N 6. P. 568–579. doi: 10.1002/ppul.21018
- Philip G., Hustad C., Noonan G., Malice M.P., Ezekowitz A., Reiss T.F., et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124. N 4. P. 691–696.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.010
- Philip G., Hustad C., Noonan G., Malice M.P., Ezekowitz A., Reiss T.F., et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of Montelukast // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124. N 4. P. 699–706.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.011
- Bygdell M., Brunlof G., Wallerstedt S.M., Kindblom J.M. Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012. Vol. 21. N 1. P. 79–86. doi: 10.1002/pds.2265
- Benard B., Bastien V., Vinet B., Yang R., Krajcinovic M., Ducharme F.M. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice // *Eur Respir J*. 2017. Vol. 325. N 7357. P. 50(2):1700148. doi: 10.1183/13993003.00148-2017
- Haarman M.G., Hunsel F.V., de Vries T.W. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults // *Pharmacol Res Perspect*. 2017. Vol. 5. N 5. P. e00341. doi: 10.1002/prp2.341
- raaci.ru [интернет]. Проект федеральных клинических рекомендаций. Аллергический ринит. Пересмотр 2019 г. [дата обращения: 08.09.2020]. Доступ по ссылке: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations/471.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html)
- Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140. N 4. P. 950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
- Dahlen S.E., Malmström K., Nizankowska E., Dahlen B., Kuna P., Kowalski M., et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Respir Crit Care Med*. 2002. Vol. 165. N 1. P. 9–14. doi: 10.1164/ajrcm.165.1.2010080
- Pearlman D.S., van Adelsberg J., Philip G., Tilles S.A., Busse W., Hendeles L., et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast // *Ann Allergy Immunol*. 2006. Vol. 97. N 1. P. 98–104. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61377-4
- Peroni D.G., Pescollerung L., Sandri M., Chinellato I., Boner A.L., Piacentini G.L. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction // *Respir Med*. 2011. Vol. 105. N 12. P. 1790–1797. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.007
- De Benedictis F.M., Del Giudice M.M., Forenza N., et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children // *Eur Respir J*. 2006. Vol. 28. N 2. P. 291–295. doi: 10.1183/09031936.06.00020606
- Peters-Golden M., Swern A., Bird S., et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // *Eur Respir J*. 2006. Vol. 27. N 3. P. 495–503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205
- Sutherland E.R., Camargo C.A., Jr Busse W.W., Meltzer E.O., Ortega H.G., Yancey S.W., et al. Comparative effect of body

- mass index on response to asthma controller therapy // *Allergy Asthma Proc.* 2010. Vol. 31. N 1. P. 20–25. doi: 10.2500/aap.2010.31.3307
23. Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J., Boushey H.A., Cherniack R., Craig T.J., et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma // *Am J Respir Crit Care Med.* 2007. Vol. 175. N 8. P. 783–790. doi: 10.1164/rccm.200511-1746oc
  24. Price D., Popov T., Bjermer L., Lu S., Petrovic R., Vandormael K., et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 131. N 3. P. 763–771. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.673
  25. fda.gov [Internet]. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis [дата обращения: 08.09.2020]. Доступ по ссылке: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>
  26. Marschallinger J., Schäffner I., Klein B., Gelfert R., Rivera F.J., Illes S., et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug // *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. P. 8466. doi: 10.1038/ncomms9466
  27. Blackman J.A., Gurka M.J. Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children // *J Dev Behav Pediatr.* 2007. Vol. 28. N 2. P. 92–99. doi: 10.1097/01.dbp.0000267557.80834.e5
  28. Easter G., Sharpe L., Hunt C.J. Systematic review and meta-analysis of anxious and depressive symptoms in caregivers of children with asthma // *J Pediatr Psychol.* 2015. Vol. 40. N 7. P. 623–632. doi: 10.1093/jpepsy/jsv012
  29. Wallerstedt S.M., Brunlof G., Sundstrom A., Eriksson A.L. Montelukast and psychiatric disorders in children // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009. Vol. 18. N 9. P. 858–864. doi: 10.1002/pds.1794
- #### REFERENCES
1. Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM. 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
  2. Zhang HP, Jia CE, Lv Y, Gibson PG, Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(4):278–787. doi: 10.2500/aap.2014.35.3745
  3. pulmo.ru [Internet]. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i terapii bronkhial'noi astmy. Peresmotr 2019 g. [cited 2002 Sep 8]. Available from: [https://pulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](https://pulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf) (In Russ.).
  4. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). GINA. 2020 [cited 2002 Sep 8]. Available from: <https://ginasthma.org>
  5. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs.* 2007;67(6):887–901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005
  6. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy.* 2006;61(6):737–742. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01007.x
  7. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients. *J Asthma.* 2010;47(9):986–993. doi: 10.1080/02770903.2010.494753
  8. Nwokoro C, Pandya H, Turner S, Eldridge S, Griffiths CJ, Vulliamy T, 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
  9. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, Tozzi CA, Newcomb K, Reiss TF, et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(6):568–579. doi: 10.1002/ppul.21018
  10. Philip G, Hustad C, Noonan G, Malice MP, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):691–696.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.010
  11. Philip G, Hustad C, Noonan G, Malice MP, Ezekowitz A, Reiss TF, 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
  12. Bygdell M, Brunlof G, Wallerstedt SM, Kindblom JM. Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(1):79–86. doi: 10.1002/pds.2265
  13. Benard B, Bastien V, Vinet B, Yang R, Krajcinovic M, Ducharme FM. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1700148. doi: 10.1183/13993003.00148-2017
  14. Haarman MG, Hunsel FV, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect.* 2017;5(5):e00341. doi: 10.1002/prp2.341
  15. raaci.ru [Internet]. Proekt federal'nykh klinicheskikh rekomendatsii. Allergicheskii rinit. Peresmotr 2019 g. [cited 2002 Sep 8]. Available from: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations/471.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html) (In Russ.).
  16. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
  17. Dahlen S-E, Malmström K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Respir Crit Care Med.* 2002;165(1):9–14. doi: 10.1164/ajrccm.165.1.2010080
  18. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendeles L, et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Immunol.* 2006;97(1):98–104. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61377-4
  19. Peroni DG, Pescolliderung L, Sandri M, Chinellato I, Boner AL, Piacentini GL. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Med.* 2011;105(12):1790–1797. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.007
  20. De Benedictis FM, Del Giudice MM, Forenza N, et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J.* 2006;28(2):291–295. doi: 10.1183/09031936.06.00020606
  21. Peters-Golden M, Swern A, Bird 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
  22. Sutherland ER, Camargo CA, Jr Busse WW, Meltzer EO, Ortega HG, Yancey SW, et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(1):20–25. doi: 10.2500/aap.2010.31.3307
  23. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(8):783–790. doi: 10.1164/rccm.200511-1746oc
  24. Price D, Popov T, Bjermer L, Lu S, Petrovic R, Vandormael K, et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):763–771. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.673

25. fda.gov [Internet]. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis [cited 2002 Sep 8]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>
26. Marschallinger J, Schäffner I, Klein B, Gelfert R, Rivera FJ, Illes S, et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. *Nat Commun*. 2015;6:8466. doi: 10.1038/ncomms9466
27. Blackman JA, Gurka MJ. Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children. *J Dev Behav Pediatr*. 2007;28(2):92–99. doi: 10.1097/01.dbp.0000267557.80834.e5
28. Easter G, Sharpe L, Hunt CJ. Systematic review and meta-analysis of anxious and depressive symptoms in caregivers of children with asthma. *J Pediatr Psychol*. 2015;40(7):623–632. doi: 10.1093/jpepsy/jsv012
29. Wallerstedt SM, Brunlof G, Sundstrom A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(9):858–864. doi: 10.1002/pds.1794

## Информация об авторах / Information about the authors

**Ильина Наталья Ивановна**, главный врач, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор мед. наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.

E-mail: [instimmun@yandex.ru](mailto:instimmun@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

**Курбачёва Оксана Михайловна**, зав. отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.

E-mail: [kurbacheva@gmail.com](mailto:kurbacheva@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

**Ненасева Наталья Михайловна**, зав. кафедрой клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

E-mail: [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

**Астафьева Наталья Григорьевна**, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.

E-mail: [astang@mail.ru](mailto:astang@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

**Бельтюков Евгений Кронидович**, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог МЗ Свердловской области и Уральского ФО, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

E-mail: [asthma@mail.ru](mailto:asthma@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>

**Демко Ирина Владимировна**, зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, главный терапевт-пульмонолог Сибирского ФО, главный аллерголог Сибирского ФО, главный пульмонолог и аллерголог МЗ Красноярского края, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

E-mail: [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

**Жестков Александр Викторович**, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

**Natalya I. Pina**, head physician, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, DSc, professor. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: [instimmun@yandex.ru](mailto:instimmun@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

**Oksana M. Kurbacheva**, head of the Department of Bronchial Asthma, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, DSc, professor. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: [kurbacheva@gmail.com](mailto:kurbacheva@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

**Natalya M. Nenasheva**, head of the Chair of Clinical Allergology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Health of the Russian Federation, MD, PhD, DSc, professor. Address: 2/1, str. 1, ul. Barrikadnaya, Moscow, 125993, Russian Federation.

E-mail: [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

**Natalya G. Astafieva**, head of the Chair of Clinical Immunology and Allergology, FSBE Institution of Higher Education «Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky» of Ministry of Health of the Russian Federation, MD, PhD, DSc, professor. Address: 112, ul. Bol'shaya Kazach'ya, Saratov, 410012, Russian Federation.

E-mail: [astang@mail.ru](mailto:astang@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

**Evgenij K. Beltyukov**, professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, FSBE Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, chief freelance specialist allergist-immunologist of Ministry of Health of the Sverdlovsk Region and the Ural Federal District, MD, PhD, DSc, professor. Address: 3, ul. Repina, Ekaterinburg, 620028, Russian Federation.

E-mail: [asthma@mail.ru](mailto:asthma@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>

**Irina V. Demko**, professor of the Department of Internal Diseases, «Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, chief physician-pulmonologist of the Siberian Federal District, chief allergist of the Siberian Federal District, chief pulmonologist and allergist of Ministry of Health of the Krasnoyarsk Region, MD, PhD, DSc, professor. Address: 1, ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation.

E-mail: [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

**Aleksandr V. Zhestkov**, head of the Chair of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, FSBE Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, chief freelance specialist in allergology and



Минздрава России, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ Самарской области, главный пульмонолог Приволжского ФО, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. E-mail: [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>

**Осипова Галина Леонидовна**, зав. отделом клинических исследований ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, д.м.н. Адрес: Российская Федерация, 115682, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28. E-mail: [osipovagl@mail.ru](mailto:osipovagl@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-7438>

immunology of Ministry of Health of the Samara Region; chief pulmonologist of the Volga Federal District, MD, PhD, DSc, professor. Address: 89, ul. Chapaevskaya, Samara, 443099, Russian Federation. E-mail: [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>

**Galina L. Osipova**, head of the Clinical Research Department, Pulmonology Research Institute under FMBA of Russia, MD, PhD, DSc. Address: 28, Orekhovyj bul'var, Moscow, 115682, Russian Federation. E-mail: [osipovagl@mail.ru](mailto:osipovagl@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-7438>

#### Участие авторов

Сбор и обработка материала – Н.И. Ильина, О.М. Курбачёва, Н.М. Ненашева, Н.Г. Астафьева, Е.К. Бельтюков, И.В. Демко, А.В. Жестков, Г.Л. Осипова; написание текста – Н.М. Ненашева, О.М. Курбачёва; редактирование – Н.И. Ильина, О.М. Курбачёва, Н.М. Ненашева.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Источники финансирования

Статья является резюме решения экспертного совета, проведенного при поддержке компании «Сандоз». Компания не оказывала влияния на выбор, анализ и интерпретацию представленных в рамках заседания данных.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют о конфликте интересов.

Все авторы (Н.И. Ильина, О.М. Курбачёва, Н.М. Ненашева, Н.Г. Астафьева, Е.К. Бельтюков, И.В. Демко, А.В. Жестков, Г.Л. Осипова) в течение последних 5 лет осуществляли лекторскую деятельность при поддержке компании «Сандоз».

#### Author contributions

N.I. Il'ina, O.M. Kurbacheva, N.M. Nenasheva, N.G. Astafieva, E.K. Beltyukov, I.V. Demko, A.V. Zhestkov, G.L. Osipova: data collection and interpretation, N.M. Nenasheva, O.M. Kurbacheva: preparation of the manuscript, N.I. Il'ina, O.M. Kurbacheva, N.M. Nenasheva: editing of the manuscript.

All authors approved the manuscript before the publication.

#### Funding information

The article is a summary position paper of the expert council which was held under the financial support of SANDOZ. Company did not influence the choice, analyses and interpretation of discussed issues.

#### Conflict of interest

All authors declare conflict of interest: during 5 years they have been speakers for SANDOZ.