

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7530>

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы: согласительный документ «Бронхиальная Астма и антагонисты ЛЕЙКОТриеновых рецепторов (БАЛЕТ)»

С.Н. Авдеев^{1, 2}, Н.А. Геппе¹, Н.И. Ильина³, И.В. Демко⁴, А.В. Жестков⁵, О.В. Зайцева⁶, Е.Г. Кондюрина⁷, И.В. Кукес⁸, О.М. Курбачева³, А.Б. Малахов¹, Ю.Л. Мизерницкий⁹, Н.М. Ненашева¹⁰, А.Н. Пампура^{9, 10}, В.А. Ревякина¹¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

³ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

⁴ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

⁵ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

⁶ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

⁷ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

⁸ Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, Москва, Российская Федерация

⁹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

¹¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Под эгидой Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Педиатрическое респираторное общество» состоялось совещание экспертов «Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы».

Астма является распространённым неинфекционным хроническим заболеванием дыхательных путей и характеризуется преходящей и изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей, гиперреактивностью бронхов и лежащим в основе воспалением.

Создание и широкое применение ингаляционных кортикостероидов и других инновационных классов препаратов для лечения бронхиальной астмы существенно повлияло на возможность достижения контроля над течением заболевания. Несмотря на это, в большинстве стран Европы больше половины пациентов с бронхиальной астмой имеют неконтролируемое течение заболевания. В последние десятилетия активно изучается класс блокаторов лейкотриеновых рецепторов, способствующих подавлению хронического аллергического воспаления у больных бронхиальной астмой. Большое количество исследований подтвердили эффективность монтелукаста в качестве монотерапии или в дополнение к ингаляционным кортикостероидам при астме лёгкой и средней степени тяжести во всех возрастных группах. Тем не менее эксперты отмечают, что в практической медицине специалисты продолжают задаваться вопросами эффективности и безопасности применения этого класса препаратов у пациентов с бронхиальной астмой.

В данном согласительном документе эксперты посчитали важным предоставить ответ на ряд актуальных вопросов, касающихся применения антилейкотриеновых препаратов в клинической практике.

Ключевые слова: согласительный документ; антагонисты лейкотриеновых рецепторов; бронхиальная астма.

Как цитировать

Авдеев С.Н., Геппе Н.А., Ильина Н.И., Демко И.В., Жестков А.В., Зайцева О.В., Кондюрина Е.Г., Кукес И.В., Курбачева О.М., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ненашева Н.М., Пампура А.Н., Ревякина В.А. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы: согласительный документ «Бронхиальная Астма и антагонисты ЛЕЙКОТриеновых рецепторов (БАЛЕТ)» // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 130–142. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7530>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7530>

Leukotriene receptor antagonists in the treatment of bronchial asthma: Consensus agreement “Bronchial Asthma and LEukoTriene receptor antagonists (BALET)”

Sergey N. Avdeev^{1, 2}, Natalia A. Geppe¹, Natalia I. Ilina³, Irina V. Demko⁴, Alexander V. Zhestkov⁵, Olga V. Zaitseva⁶, Elena G. Kondyurina⁷, Ilya V. Kukes⁸, Oksana M. Kurbacheva³, Aleksandr B. Malakhov¹, Yury L. Mizernitsky⁹, Natalya M. Nenasheva¹⁰, Alexander N. Pampura^{9, 10}, Vera A. Revyakina¹¹

¹ First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov university), Moscow, Russian Federation

² Pulmonology scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁵ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

⁶ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

⁷ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

⁸ International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, Moscow, Russian Federation

⁹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

¹¹ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Under the auspices of the Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and the Russian Pediatric Respiratory Society, an expert meeting on “Leukotriene receptor antagonists in the treatment of bronchial asthma” was held.

Asthma is a common noncommunicable chronic disorder of the airways, characterized by variable and recurring symptoms, airflow obstruction, bronchial hyper-responsiveness, and underlying inflammation.

The creation and widespread use of inhaled corticosteroids and other innovative classes of drugs for treating bronchial asthma have remarkably affected the ability to achieve control over the course of the disease. Regardless, in most European countries, more than half of patients with bronchial asthma have suboptimal disease control. Recently, a class of leukotriene receptor blockers that contribute to the suppression of chronic allergic inflammation in patients with asthma has been actively studied. The majority of studies confirmed the usefulness of montelukast as monotherapy and as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in mild to moderate asthma across all age groups. However, experts noted that in practical medicine, healthcare providers continuously inquire about the effectiveness and safety of this class of medicines in patients with bronchial asthma. In this consensus document, the experts considered the importance of providing an answer to several topical questions regarding the use of antileukotriene therapy in clinical practice.

Keywords: consensus agreement; cysteinyl leukotriene receptor antagonist; bronchial asthma.

To cite this article

Avdeev SN, Geppe NA, Ilina NI, Demko IV, Zhestkov AV, Zaitseva OV, Kondyurina EG, Kukes IV, Kurbacheva OM, Malakhov AB, Mizernitsky YuL, Nenasheva NM, Pampura AN, Revyakina VA. Leukotriene receptor antagonists in the treatment of bronchial asthma: Consensus agreement “Bronchial Asthma and LEukoTriene receptor antagonists (BALET)”. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):130–142. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7530>

Список сокращений

АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов

АР — аллергический ринит

БА — бронхиальная астма

ДДБА — длительно действующие β 2-агонисты

ДИ — 95% доверительный интервал

ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды

КДБА — короткодействующие β 2-агонисты

ОШ — отношение шансов

Цис-ЛТ — цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы 1-го типа

FDA (Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

GINA (Global Initiative of Asthma) — Глобальная инициатива по диагностике и лечению астмы

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — одно из распространённых хронических неинфекционных заболеваний, от которого во всём мире страдает от 1 до 18% населения [1]. По данным проведённого метаанализа (2016), распространённость верифицированного диагноза БА в России, по результатам исследований в рамках международной программы ISAAC, составила у подростков 13–14 лет 5,3%, у первоклассников 7–8 лет — 4,7% [2]. Распространённость БА в Российской Федерации среди взрослых составляет 6,9% [3].

Согласно российским рекомендациям по лечению БА (клинические рекомендации «Бронхиальная астма», 2021; национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2021) и международным рекомендациям GINA (Глобальная инициатива по лечению астмы, 2022), для базисного лечения заболевания показаны ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), в том числе в комбинации с длительно действующими β 2-агонистами (ДДБА), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) [1, 4, 5], кромоны [4, 5], в случаях тяжёлой БА — моноклональные антитела к IgE, IL-5, IL-5R, IL-4R, IL-13 [1, 4, 5], тимусному стромальному лимфопоэтину [1].

Создание и широкое использование ИГКС и других инновационных классов препаратов для лечения БА существенно повлияло на возможности достижения контроля течения заболевания. ИГКС обладают мощным противовоспалительным действием и влияют на основные механизмы формирования БА, что определяет их доминирующее место в лечении заболевания. Несмотря на это, в большинстве стран Европы больше половины пациентов с БА имеют неконтролируемое течение заболевания [1]. По данным наблюдательного исследования 2018 года, проведённого в 22 городах Российской Федерации на базе 124 центров оказания первичной медицинской помощи, у 79% взрослых пациентов с БА не удаётся достигнуть контроля течения заболевания, при этом максимальная доля больных с неконтролируемой или частично контролируемой БА (96,4%) выявлена

среди пациентов 1-й степени по GINA. По мере увеличения объёма терапии на 3-й и 4-й ступенях (GINA) доля больных с отсутствием контроля БА уменьшилась до 78,6 и 71,4% соответственно, однако на 5-й ступени терапии доля больных с неконтролируемой или частично контролируемой БА, получавших высокие дозы ИГКС, увеличилась до 91,1% [6].

Среди потенциальных причин недостижения контроля заболевания отмечают низкую приверженность пациентов к лечению, клиническую инертность как со стороны пациента, так и со стороны врача и системы здравоохранения, отмену терапии на фоне развития нежелательных явлений, стероидофобию, недоступность лекарственной терапии, а также отсутствие или снижение эффекта при применении пациентами ряда генерических препаратов. Одной из возможных причин низкой приверженности и недостижения контроля заболевания больных БА при длительном использовании препаратов группы ИГКС и β 2-агонистов является риск развития нежелательных эффектов. Имеются опасения, что применение ИГКС, особенно в высоких дозах, может приводить к нарушению роста и метаболизма костной ткани, остеопорозу, психологическим и поведенческим нарушениям, дисфонии, кандидозу ротоглотки, рефлкторному кашлю и бронхоспазму, диссеминированной герпетической инфекции [7–10]. Включение в схему лечения ДДБА может вызывать у некоторых пациентов сердцебиение, тахикардию, повышение или понижение артериального давления, удлинение интервала Q–T, агитацию, тревогу, повышенную возбудимость, мышечный тремор, головокружение, головную боль [7, 11].

Монотерапия АЛТР у детей, подростков и взрослых, а также комбинированная терапия ИГКС с добавлением АЛТР рассматривается как метод лечения, который позволяет снизить объём стероидной терапии за счёт воздействия на лейкотриеновый путь воспаления, который, как показывают исследования, не полностью подавляется ИГКС [12, 13]. Добавление АЛТР к терапии ИГКС может повысить приверженность пациентов к лечению и способствовать достижению стойкой и длительной ремиссии [14–16]. С учётом того, что лейкотриены играют

существенную роль в реализации аллергического воспаления бронхов, лечение антилейкотриеновыми препаратами приводит к уменьшению частоты и степени выраженности обострений, лабильности бронхов, потребности в β_2 -агонистах и снижению неспецифической гиперреактивности бронхов [15–18].

Цистеиниловые лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) являются сильными медиаторами воспаления — эйкозаноидами, которые выделяются разными клетками, в том числе тучными клетками и эозинофилами. Эти важные проастрматические медиаторы связываются с цистеиниловыми лейкотриеновыми рецепторами на множестве иммуоактивных клеток организма. Цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы 1-го типа (Цис-ЛТ-рецепторы) присутствуют в дыхательных путях человека (в том числе в клетках гладких мышц бронхов, макрофагах) и других воспалительных клетках (включая эозинофилы и некоторые миелоидные стволовые клетки). Цис-ЛТ играют важную роль в патофизиологии БА и аллергического ринита (АР). При астме лейкотриенопосредованные эффекты включают бронхоспазм, увеличение секреции слизи, повышение проницаемости сосудов и привлечение эозинофилов в очаг воспаления. Цис-ЛТ активируют по крайней мере два типа рецепторов на гладкомышечных клетках, индуцируя их сокращение, и на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость сосудов и вызывая сокращение мускулатуры бронхов в 1000 раз более сильное, чем гистамин. Цис-ЛТ усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, способствуя таким образом развитию субэпителиального фиброза. Подавляющее большинство фармакологических эффектов Цис-ЛТ, имеющих отношение к патофизиологическим механизмам БА и АР, осуществляются через активацию специфических Цис-ЛТ1-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках [14, 22, 23].

Класс АЛТР-антагонистов Цис-ЛТ1-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст) широко используется в лечении БА и АР у взрослых и детей. Наиболее применяемым препаратом этой группы в мире является монтелукаст. В настоящее время на российском рынке класс АЛТР представлен только препаратом монтелукаст, в связи с чем при обсуждении места и роли класса АЛТР эксперты опираются на данные исследований именно монтелукаста и опыт его применения в реальной клинической практике у российских пациентов.

Монтелукаст представлен в России оригинальным препаратом Сингуляр и генерическими препаратами Монте-лукаст, Монлер, Монтевелл, Монтелюст, Глемонт, Монте-Р, Алмонт/Монтеласт, Экталуст, Синглон, Монтелар/Сингулекс, согласно Государственному реестру лекарственных средств (rosminzdrav.ru) [19]. Согласно инструкции

по медицинскому применению оригинального лекарственного препарата монтелукаст (Сингуляр), используются следующие схемы дозирования в зависимости от возраста пациента [19]: для детей от 2 до 5 лет — 1 жевательная таблетка в дозе 4 мг 1 раз в сутки вечером независимо от приёма пищи; от 6 до 14 лет — 1 жевательная таблетка в дозе 5 мг 1 раз в сутки вечером независимо от приёма пищи; для лечения пациентов старше 15 лет и взрослым рекомендуются таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг, 1 таблетка в сутки независимо от приёма пищи. Для всех дозировок при лечении БА препарат принимают вечером, при терапии АР — в любое время суток по желанию пациента.

Монтелукаст — высокоактивное при приёме внутрь лекарственное средство, которое значительно снижает показатели воспаления при БА [19]. Существует большая доказательная база рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики, демонстрирующих эффективность монтелукаста в улучшении симптомов и лёгочной функции при БА, уменьшении частоты обострений астмы и потребности в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), снижении эозинофилии крови и продукции мокроты у взрослых и детей с БА различной степени тяжести [13–15, 17, 22]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лейкотриены играют важную роль в патогенезе БА любой этиологии. В настоящий момент при персонализации терапии, по данным зарубежной медицинской литературы, выделяются основные фенотипы БА: аллергическая БА с ранним началом; эозинофильная БА с поздним началом; БА, индуцированная физической нагрузкой; БА на фоне ожирения; БА курильщиков; БА с выраженной дисфункцией мелких дыхательных путей; БА-аспирининдуцируемое респираторное заболевание; БА пожилых пациентов [20, 21].

Знание особенностей патофизиологических механизмов различных фенотипов и реакций на терапию наиболее значимо при выборе лечебной тактики для пациентов, которые неадекватно реагируют на традиционные методы лечения. Обнаружено, что у 1/3 больных БА по разным причинам может отмечаться недостаточный эффект ИГКС [23], в том числе вследствие ошибочной диагностики БА. Существует множество подтверждений, что в условиях реальной клинической практики некоторые фенотипы БА более чувствительны к антилейкотриеновым препаратам, чем к ИГКС. Фенотипы БА, при которых монтелукаст может быть эффективен в качестве монотерапии или дополнительной терапии к ИГКС, включают БА у пациентов с ожирением, БА курильщиков, БА-аспирининдуцируемое респираторное заболевание и вирусиндуцированную БА у детей [24–38]. Монтелукаст продемонстрировал особую эффективность при БА физического усилия и БА с сочетанным АР. По данным исследований, около 78% пациентов с БА страдают АР [39].

ОБСУЖДЕНИЕ СОГЛАСИТЕЛЬНОГО ДОКУМЕНТА: ОТВЕТЫ, ВАЖНЫЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

При обсуждении данного согласительного документа возник ряд актуальных для клинической практики вопросов, на которые эксперты посчитали важным дать ответы.

Врачи какой специальности устанавливают диагноз бронхиальной астмы — аллергологи, пульмонологи, терапевты/педиатры?

Установить диагноз БА и назначить лечение может лечащий врач любой специальности (педиатр, терапевт, врач общей практики, пульмонолог, аллерголог-иммунолог и др.) на основании жалоб и анамнестических данных пациента, результатов функциональных методов обследования, специфического аллергологического обследования при исключении других заболеваний [1, 4, 5].

Возможна ли монотерапия монтелукастом у пациентов с бронхиальной астмой?

Дети. Согласно российским рекомендациям по лечению БА, на 1-й ступени терапии у детей старше 2 лет можно использовать монотерапию АЛТР и кромонами [4, 5]. GINA не рекомендует использовать кромоны по причине доказанной их низкой эффективности (уровень А) [1].

Согласно национальной программе по лечению БА у детей, монтелукаст может применяться в качестве пробной терапии при АР, в том числе в сочетании с повторными эпизодами бронхиальной обструкции, которые могут провоцироваться острой респираторной вирусной инфекцией или физической нагрузкой у детей с АР [5].

Взрослые. Согласно российским и международным рекомендациям по лечению БА, монотерапия АЛТР может быть альтернативой ИГКС у пациентов с лёгкой персистирующей БА (ступень 2), а также у тех, кто отказывается или не может по каким-либо причинам принимать ИГКС [1, 4, 5]. В реальной клинической практике эксперты отмечают эффективность монотерапии АЛТР у взрослых пациентов с БА при наличии симптомов астмы в ответ на физическую нагрузку.

Когда и каким пациентам с бронхиальной астмой показана терапия монтелукастом?

На основании российских и международных рекомендаций по лечению БА, результатов клинических исследований монтелукаста и широкого опыта его применения можно выделить группы пациентов с БА, которым показана терапия монтелукастом.

- Ступень 2. АЛТР рекомендуются для терапии БА в сочетании с АР при вирусиндуцированной БА, астме физического усилия (как альтернатива ИГКС).
- Ступень 3. Детям старше 5 лет с лёгкой и среднетяжёлой БА в качестве базисной терапии рекомендуются низкие/средние дозы ИГКС и/или в комбинации

с ДДБА или в комбинации с АЛТР. У детей младше 5 лет в качестве дополнения к терапии ИГКС рекомендуются АЛТР.

- Ступень 4. Пациентам с БА старше 12 лет при недостаточном контроле БА на фоне использования средних доз ИГКС в комбинации с ДДБА рекомендуется повышение дозы ИГКС до максимальной в сочетании с ДДБА, или добавление АЛТР, или добавление теофиллина замедленного высвобождения. Детям 6–11 лет с неконтролируемым течением БА на фоне терапии низкими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА и применением по требованию КДБА рекомендуется увеличение дозы ИГКС до средней в сочетании с ДДБА, или повышение до максимальных доз ИГКС+ДДБА (с учётом возможных побочных эффектов), или добавление АЛТР.
- Ступень 5. Детям в возрасте от 5 до 12 лет при превышении дозы ИГКС >800 мкг/сутки рекомендуется пробное лечение в комбинации с ДДБА или тиотропиум бромидом в жидкостном ингаляторе (с 6 лет), АЛТР и ксантинами в течение 6 недель [4].
- При несогласии пациента или невозможности лечения препаратами ИГКС, ДДБА [1, 4, 5].

Какие существуют ограничения для назначения монтелукаста в настоящее время?

Противопоказанием к назначению монтелукаста являются детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к препарату, фенилкетонурия (для жевательных таблеток 4 мг и 5 мг), дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток, покрытых оболочкой, 10 мг). Монтелукаст при беременности и в период грудного вскармливания следует применять только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальные риски для плода или ребёнка [20].

Каковы профиль безопасности монтелукаста и частота встречаемости психоневрологических побочных эффектов у пациентов, принимавших монтелукаст?

Наиболее частыми побочными эффектами, согласно инструкции по применению препаратов, содержащих монтелукаст, были чувство жажды, сонливость, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе [19].

Исследования показали, что монтелукаст благоприятно переносится пациентами [40–42]. Клинические и лабораторные побочные эффекты у пациентов, получавших монтелукаст, были в основном лёгкими, преходящими. Наиболее частыми клиническими нежелательными явлениями для всех видов лечения (плацебо, монтелукаст, активный контроль/обычная терапия) практически во всех исследованиях были инфекции верхних дыхательных путей, обострение астмы, фарингит и лихорадка. Клинический

и лабораторный профиль безопасности для монтелукаста был аналогичен наблюдаемому для плацебо или активного контроля/обычных методов лечения. Профиль безопасности монтелукаста не изменялся при длительном применении [42].

Анализ нежелательных явлений, связанных с приёмом монтелукаста в клинических исследованиях, включал в общей сложности 35 взрослых и 11 педиатрических плацебоконтролируемых клинических исследований, при этом 11 673 пациента получали монтелукаст, 8827 — плацебо, 4724 — активный контроль. Результаты анализа частоты развития психоневрологических нежелательных явлений представлены в табл. 1 [40]. Так же экспертами отмечено исследование V. Sansing-Foster и соавт. (2021) [41], дополнительно проведённое в рамках анализа [43] баз данных Sentinel System под эгидой FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США), в результате которого было показано, что на фоне применения монтелукаста у пациентов 6 лет и старше, страдавших БА ($n=457$ 377) и получавших монтелукаст, по сравнению с пациентами, лечившимися ИГКС, не отмечалось повышения риска госпитализации по причине депрессивных расстройств и риска причинения вреда собственному здоровью. При этом наблюдалось небольшое снижение риска развития депрессивных расстройств, не требующих госпитализации пациентов. Результаты анализа представлены в табл. 2 [41].

У пациентов, получавших монтелукаст, отношение шансов (ОШ) для любого психоневрологического исхода составило 1,11 (95% ДИ 1,04–1,19) у пациентов с БА и 1,07 (95% ДИ 1,01–1,14) у пациентов с АР по сравнению с пациентами, которые не получали монтелукаст. Самый

высокий ОШ был для тревожных расстройств (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,05–1,20) среди пациентов с БА и бессонницы (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,05–1,27) среди пациентов с АР, получавших монтелукаст [43]. Статистически значимое превышение частоты психоневрологических исходов у пациентов, получавших монтелукаст, в абсолютном выражении было небольшим, однако клиницисты должны знать о возможных рисках, обсуждать их с пациентом, что особенно важно для пациентов с проблемами психического здоровья или сна в анамнезе [43].

В сообщениях о рисках FDA рекомендовало пациентам и лицам, назначающим препараты, следить за возможностью возникновения психоневрологических событий, связанных с этими лекарствами [45].

Каков механизм развития психоневрологических побочных эффектов (нарушение сна, тревожность, психомоторная гиперактивность и т.д.) у пациентов, принимавших монтелукаст?

На сегодняшний день причины нежелательных побочных эффектов психоневрологического характера при приёме антилейкотриеновых препаратов неизвестны. Существуют исследования на животных, которые показывают, что внутривенное введение радиоактивного монтелукаста показало его минимальную способность проникать через гематоэнцефалический барьер [35]. Проведено обширное исследование метаболизма монтелукаста с использованием систем *in vitro* на мышинной модели. Из идентифицированных метаболитов важную роль в защите клеток от окислительного стресса, особенно на уровне головного мозга, играет глутатион (GSH), образующий вместе с монтелукастом конъюгат — монтелукаст-глутатион.

Таблица 1. Частота развития психоневрологических нежелательных явлений у пациентов, получавших монтелукаст и плацебо [40]

Table 1. The incidence of neuropsychiatric adverse events in patients treated with montelukast and placebo [40]

Группа пациентов	Монтелукаст $n=11\ 673$ (%)	Плацебо $n=8827$ (%)	ОШ (95% ДИ)
Пациенты с одним или более ПННЯ	319 (2,73)	200 (2,27)	1,12 (0,93–1,36)
Пациенты с ПННЯ, ведущими к прекращению исследования	8 (0,07)	10 (0,11)	0,52 (0,17–1,51)
Пациенты с ПННЯ, считающимися серьёзными	3 (0,03)	3 (0,03)	-

Примечание. ПННЯ — психоневрологические нежелательные явления.

Note: ПННЯ — neuropsychiatric adverse events.

Таблица 2. Частота развития депрессивных расстройств у пациентов, получавших монтелукаст [41]

Table 2. The incidence of depressive disorders in patients treated with montelukast [41]

Группа пациентов	ОР (95% ДИ)
Депрессивные расстройства, требующие госпитализации	1,06 (0,9–1,24)
Депрессивные расстройства, не требующие госпитализации	0,91 (0,89–0,93)
Причинение вреда собственному здоровью	0,92 (0,69–1,21)

Согласно результатам ряда исследований, установлено, что при обострении различных форм БА потребность организма в глутатионе возрастает. Так как одним из субстратов для образования глутатиона является глутамат (глутаминовая кислота), то вместе с повышением затрат на глутатион происходит снижение концентрации глутамата. Известно, что глутамат является важным участником нейротрансмиттерной сети, поэтому нарушения его концентрации или их резкое изменение в организме могут приводить к манифестации различных клинических симптомов и состояний. В частности, это может влиять на прогрессирование некоторых нервно-психических расстройств, таких как депрессия, тревога и стресс. Эти эффекты могут быть более серьёзными у детей, чем у взрослых, из-за неполного созревания мозга и различных процессов адаптации, которые делают молодых людей более уязвимыми. Таким образом, исходно высокий уровень глутатиона и низкий уровень глутамата, а после назначения терапии монтелукастом — снижение уровня глутатиона (за счёт снижения активности лейкотриенов из-за действия препарата) приводит к увеличению концентрации глутамата. Такое изменение в активности нейротрансмиттерной сети может вызывать описанные выше клинические явления. Однако очень важно подчеркнуть, что частично эти выводы сделаны на основе данных, полученных на здоровых мышах, поэтому необходимы дополнительные исследования с использованием модели БА [46].

Поведенческие изменения у пациентов могут быть связаны не только с изменениями концентрации глутамата. Дело в том, что длительный воспалительный процесс, подразумевающий активацию большего числа иммунных клеток, влияет и на другие звенья нейрорегуляции. Таким образом, пациенты с БА в анамнезе более склонны к различным поведенческим нарушениям. Наши предположения связаны также, например, с потенциальным нарушением триптофанового обмена, предшествующего образованию серотонина, мелатонина и других катехоламинов. Эти предположения строятся на основании достаточного количества исследований, результаты которых подчёркивают, что дети с астмой и их родители значимо чаще имеют различные психические расстройства, чем дети без БА и их семьи [47, 48].

Таким образом, манифестация поведенческих нарушений у пациентов с БА может быть не связана напрямую с применением препарата, а скорее, с результатом длительных патологических биохимических процессов на фоне основной болезни (БА), в то время как применение монтелукаста является своего рода индикатором сопутствующих состояний, а значит, даёт возможность маршрутизировать такого пациента к врачу-неврологу для дальнейшего лечения и коррекции.

Психоневрологические осложнения на фоне терапии монтелукастом в реальной клинической практике

существенно чаще отмечаются у детей и подростков с БА по сравнению со взрослыми пациентами. Известно также, что таких пациентов обычно не включают в рандомизированные контролируемые исследования, что может объяснить и низкую частоту психоневрологических осложнений в этих исследованиях. Нельзя не учитывать также влияния включённой в 2009 году по требованию FDA информации о возможных психоневрологических осложнениях монтелукаста в инструкции всех производителей, что привело к росту сообщений о подобных нежелательных побочных реакциях [49].

В каких клинических ситуациях назначение терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов наиболее целесообразно?

Эксперты пришли к заключению, что АЛТР (монтелукаст) эффективны при любом фенотипе БА. Инициация или усиление базисной терапии путём добавления АЛТР (монтелукаст) наиболее рациональна при таких фенотипах БА, как:

- астма + аллергический ринит [24, 26, 27];
- аспирииндуцируемое респираторное заболевание [28];
- астма физического усилия [29–31];
- астма у пациентов с избыточным весом/ожирением [32–34];
- астма курильщиков [34, 35];
- вирусиндуцированная БА у детей [36, 37].

Монтелукаст может применяться в качестве пробной терапии при АР и предположительном диагнозе БА у детей с АР и повторными обструктивными бронхитами, угрожаемыми формированием БА [5, 50, 51].

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 лёгких проявлениях АР, так и в комбинации с антигистаминными препаратами и ИГКС при среднетяжёлых/тяжёлых симптомах АР.

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

Каким образом можно предотвратить развитие психоневрологических побочных эффектов?

По мнению экспертов, монтелукаст не следует назначать пациентам, имеющим в повседневной жизни следующие постоянные или эпизодические проявления: проблемы с памятью; обсессивно-компульсивные симптомы; беспокойство; лунатизм; заикание; суицидальные мысли или действия; тремор или дрожь; проблемы со сном; неконтролируемые движения мышц; возбуждение, агрессивное поведение или враждебность (в том числе спонтанные); проблемы с вниманием; кошмары

или яркие сны; депрессия; дезориентация или спутанность сознания; чувство беспокойства; галлюцинации; раздражительность. Необходимо спросить у пациента о любом случае психического заболевания/нарушении до назначения лечения [45].

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 [43–49].

Как долго можно назначать монтелукаст?

Специальные указания по ограничению продолжительности терапии монтелукастом отсутствуют. Препарат предназначен для базисной противовоспалительной терапии и в случае хорошей переносимости может использоваться под контролем врача в течение продолжительного периода. По данным единичных клинических исследований, максимальная продолжительность непрерывного лечения монтелукастом у детей старше 6 лет составила 2,1 года [52], у взрослых — 4,1 года [53].

Что делать, если у пациента возникли нежелательные явления при приёме монтелукаста?

Эксперты пришли к согласию, что при первичном назначении монтелукаста необходимо обязательно предупредить пациентов и/или их родителей о потенциально возможных побочных явлениях психоневрологического спектра. Важно также инструктировать пациентов о сообщении врачу в короткое время о возникшем нежелательном явлении и прекращении применения препарата при появлении описанных побочных эффектов, а также принятии решения о коррекции противоастматической терапии, так как отказ от базисной противовоспалительной терапии или её уменьшение может привести к потере контроля БА и АР. В большинстве случаев, описанных в литературе и имевшихся в клинической практике экспертов, прекращение приёма монтелукаста приводило к быстрому исчезновению нарушений сна и других психоневрологических нарушений и не требовало назначения дополнительной терапии для их коррекции.

Обо всех случаях нежелательных эффектов, в соответствии с существующим законодательством, врач должен сообщить 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

Результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований и исследований в реальной клинической практике, а также многолетний опыт применения монтелукаста свидетельствуют о его эффективности в качестве препарата для длительного контроля БА у детей, подростков и взрослых.

Монтелукаст, применяемый в качестве монотерапии или добавленный к ИГКС, способен уменьшать симптомы БА, потребность в КДБА, улучшать лёгочную функцию и уменьшать риск обострений у детей и взрослых с БА.

Некоторые фенотипы астмы (БА у пациентов с ожирением, БА курильщиков, аспиририндуцируемое респираторное заболевание и вирусиндуцированная БА у детей, БА физического усилия, БА с сопутствующим АР) наиболее чувствительны к антилейкотриеновым препаратам.

Монтелукаст может применяться в качестве пробной терапии при АР и предположительном диагнозе БА у детей с повторными обструктивными бронхитами, угрожаемыми по формированию БА.

Монтелукаст имеет благоприятный профиль безопасности.

На сегодняшний день пока не ясен потенциальный биологический механизм психоневрологических побочных эффектов, связанных с приёмом монтелукаста.

Врачи-клиницисты, назначающие монтелукаст, должны обсуждать с пациентами потенциальные психоневрологические побочные эффекты до начала терапии и отменять препарат при их возникновении. Это может быть особенно важно для пациентов, у которых в анамнезе были проблемы с психическим здоровьем или сном.

Ограничений по длительности приёма монтелукаста не существует: при эффективности и отсутствии побочных явлений он может использоваться под контролем врача без перерыва месяцами и, при наличии показаний и рекомендации врача, даже более длительный период.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в концепцию работы, сбор, анализ, интерпретацию данных, составление и пересмотр работы, окончательное утверждение версии для публикации и соглашаются нести ответственность за все аспекты работы). Наибольший вклад распределён следующим образом: С.Н. Авдеев — концепция публикации и обобщение массива международных данных по терапии бронхиальной астмы у взрослых, Н.А. Геппе — обобщение массива международных данных по терапии бронхиальной астмы

у детей, Н.И. Ильина — концепция публикации и обобщение данных по применению АЛТР в реальной клинической практике, И.В. Кукуес — обобщение и анализ данных по потенциальным механизмам развития психоневрологических нарушений у пациентов с БА, Ю.Л. Мизерницкий — выделение значимых аспектов применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов у детей дошкольного возраста, Н.М. Ненашева — углубленный анализ вопросов безопасности терапии АЛТР при БА.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Asthma — GINA 2022 (ginasthma.org) [Internet]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Дата обращения: 23.03.2023.
2. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 4. С. 59–69. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014. N 9. P. 963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283
4. Федеральные клинические рекомендации «Бронхиальная астма» 2021 (утв. Минздравом России) [Internet]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2. Дата обращения: 23.03.2023.
5. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 6-е изд., перераб. и доп. Москва: МедКом-про, 2021. 228 с.
6. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β-агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой // *Пульмонология*. 2021. Т. 31, № 5. С. 613–626. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626
7. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология (Руководство для врачей). Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 687 с.
8. Kelly H.W., Sternberg A.L., Lescher R., et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 367, N 10. P. 904–912. doi: 10.1056/NEJMoa1203229
9. Heffler E., Madeira L.N., Ferrando M., et al. Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 3. P. 776–781. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.025
10. Государственный реестр лекарственных средств (rosminzdrav.ru) [Internet]. Инструкция по медицинскому применению препаратов, содержащих будесонид (Респинид, Пульмибуд, Будесонид Изихейлер, Пульмикорт Турбухалер, Буденит Стери-Неб, Будесонид раствор для ингаляций, Пульмикорт сусп./для ингаляций).

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. S.N. Avdeev — the concept of publishing and summarizing the array of international data on the treatment of bronchial asthma in adults, N.A. Geppе — summarizing the array of international data on the treatment of bronchial asthma in children, N.I. Ilyina — the concept of publication and generalization of data on the use of LTRA in real clinical practice, I.V. Kukes — generalization and analysis of data on potential mechanisms for the development of neuropsychiatric disorders in patients with BA, Y.L. Mizernitsky — highlighting significant aspects of the use of leukotriene receptor antagonists in preschool children, N.M. Nenasheva — in-depth analysis of safety issues of LTPA therapy in BA.

Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 23.03.2023.

11. Государственный реестр лекарственных средств (rosminzdrav.ru) [Internet]. Инструкция по медицинскому применению препаратов, содержащих фенотерол (Фенотерол, Фенотэйр, Беротек, Фенавист нео, Фенотерол ПСК, Берипраск, Фенотерол-аэронатив). Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 23.03.2023.
12. Csoma Z., Kharitonov S.A., Balint B., et al. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2002. Vol. 166, N 10. P. 1345–1349. doi: 10.1164/rccm.200203-2330C
13. Shibata A., Katsunuma T., Tomikawa M., et al. Increased leukotriene E4 in the exhaled breath condensate of children with mild asthma // *Chest*. 2006. Vol. 130, N 6. P. 1718–1722. doi: 10.1378/chest.130.6.1718
14. Miligkos M., Bannuru R.R., Alkofide H., et al. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med*. 2015. Vol. 163, N 10. P. 756–767. doi: 10.7326/M15-1059
15. Bérubé D., Djandji M., Sampalis J.S., Becker A. Effectiveness of montelukast administered as monotherapy or in combination with inhaled corticosteroid in pediatric patients with uncontrolled asthma: a prospective cohort study // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014. Vol. 10, N 1. P. 21. doi: 10.1186/1710-1492-10-21
16. Kim C.K., Callaway Z., Choi J., et al. Multicenter adherence study of asthma medication for children in Korea // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019. Vol. 11, N 2. P. 222–230. doi: 10.4168/aaair.2019.11.2.222
17. Stanford R.H., Shah M., Chaudhari S.L. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years // *Open Respir Med J*. 2012. N 6. P. 37–43. doi: 10.2174/1874306401206010037
18. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей // *Избранные вопросы педиатрии / под ред. И.Н. Захаровой*. Москва: Пе Медиа, 2020. С. 179–208.
19. Государственный реестр лекарственных средств (rosminzdrav.ru) [Internet]. Инструкция по медицинскому применению препаратов, содержащих монтелукаст. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 23.03.2023.

- 20.** Marcello C., Carlo L. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast // *Asthma Res Pract.* 2016. N 2. P. 11. doi: 10.1186/s40733-016-0026-6
- 21.** Hizawa N. The understanding of asthma pathogenesis in the era of precision medicine // *Allergol Int.* 2023. Vol. 72, N 1. P. 3–10. doi: 10.1016/j.alit.2022.09.001
- 22.** Peters-Golden M., Henderson W.R. Leukotrienes // *N Engl J Med.* 2007. Vol. 357, N 18. P. 1841–1854. doi: 10.1056/NEJMra071371
- 23.** Theron A.J., Steel H.C., Tintinger G.R., et al. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function // *J Immunol Res.* 2014. Vol. 2014. P. 608930. doi: 10.1155/2014/608930
- 24.** Zhang H.P., Jia C.E., Lv Y., et al. 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
- 25.** Drazen J.M. A step toward personalized asthma treatment // *N Engl J Med.* 2011. Vol. 365, N 13. P. 1245–1246. doi: 10.1056/NEJMe1102469
- 26.** Price D.B., Swern A., Tozzi C.A., et al. 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
- 27.** 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
- 28.** Dahlén S.E., Malmström K., Nizankowska E., et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am J Respir Crit Care Med.* 2002. Vol. 165, N 1. P. 9–14. doi: 10.1164/ajrccm.165.1.2010080
- 29.** Pearlman D.S., van Adelsberg J., Philip G., et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97, N 1. P. 98–104. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61377-4
- 30.** Peroni D.G., Pescollderung L., Sandri M., et al. 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
- 31.** 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
- 32.** Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S., et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // *Eur Respir J.* 2006. Vol. 27, N 3. P. 495–503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205
- 33.** Sutherland E.R., Camargo C.A., Busse W.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
- 34.** Рябова С.Е., Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма и ожирение у детей // *Практика педиатра.* 2022. № 3. С. 3–6.
- 35.** Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.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.200511-17460C
- 36.** Price D., Popov T.A., Bjermer L., 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
- 37.** Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am J Respir Crit Care Med.* 2005. Vol. 171, N 4. P. 315–322. doi: 10.1164/rccm.200407-8940C
- 38.** Nagao M., Ikeda M., Fukuda N., et al. Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: a randomized controlled trial // *Allergol Int.* 2018. Vol. 67, N 1. P. 72–78. doi: 10.1016/j.alit.2017.04.008
- 39.** Schuler C.F., Montejo J.M. Allergic rhinitis in children and adolescents // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021. Vol. 41, N 4. P. 613–625. doi: 10.1016/j.iaac.2021.07.010
- 40.** Philip G., Hustad C.M., Malice M.P., et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 124, N 4. P. 699–706.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.011
- 41.** Sansing-Foster V., Haug N., Mosholder A., et al. Risk of psychiatric adverse events among montelukast users // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021. Vol. 9, N 1. P. 385–393.e12. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.052
- 42.** Bisgaard H., Skoner D., Boza M.L., 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
- 43.** Paljarvi T., Forton J., Luciano S., et al. Analysis of neuropsychiatric diagnoses after montelukast initiation // *JAMA Netw Open.* 2022. Vol. 5, N 5. P. e2213643. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13643
- 44.** Sentinel Initiative [Internet]. Neuropsychiatric Events Following Montelukast Use: A Propensity Score Matched Analysis. Режим доступа: <https://www.sentinelinitiative.org/studies/drugs/individual-drug-analyses/neuropsychiatric-events-following-montelukast-use-propensity>. Дата обращения: 23.03.2023.
- 45.** U.S. Food and Drug Administration (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. Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>. Дата обращения: 23.03.2023.
- 46.** Marques C.F., Marques M.M., Justino G.C. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects: new insights from a combined metabolic and multiomics approach // *Life Sci.* 2022. N 310. P. 121056. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121056
- 47.** 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
- 48.** 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
- 49.** Wallerstedt S.M., Brunlöf G., Sundström 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

50. Мизерницкий Ю.Л. Патогенетическое обоснование применения монтелукаста (Синглона) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 6. С. 129–132. doi: 10.21508/1027-4065/2020-65-6-129-132

51. Harding T.W., Harding A.G. Role of montelukast in management of episodic viral wheeze // J Paediatr Child Health. 2017. Vol. 53, N 12. P. 1240–1241. doi: 10.1111/jpc.13797

52. Williams B., Noonan G., Reiss T.F., et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older // Clin Exp Allergy. 2001. Vol. 31, N 6. P. 845–854. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01085.x

53. Storms W., Michele T.M., Knorr B., et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged ≥ 6 years // Clin Exp Allergy. 2001. Vol. 31, N 10. P. 77–87. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.00969.x

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma — GINA 2022 (ginasthma.org) [Internet]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Accessed: 23.03.2023.

2. Batozhargalova BT, Mizernitsky YL, Podolnaya MA. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Russ Bulletin Perinatol Pediatrics*. 2016;61(4):59–69. (In Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69

3. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;(9):963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283

4. Federal clinical guidelines “Bronchial asthma” 2021 (approved by the Russian Ministry of Health) [Internet]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359_2. Accessed: 23.03.2023.

5. National program. Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention. 6th ed., revised and updated. Moscow: MedKom-pro; 2021. 228 p.

6. Arkhipov VV, Aisanov ZR, Avdeev SN. Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):613–626. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626

7. Baranov AA, Balabolkin II. *Detskaya allergologiya (Rukovodstvo dlya vrachei)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 687 p. (In Russ).

8. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012;367(10):904–912. doi: 10.1056/NEJMoa1203229

9. Heffler E, Madeira LN, Ferrando M, et al. Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):776–781. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.025

10. State Register of Pharmaceutical Products (rosminzdrav.ru) [Internet]. Instructions for the use of medicines containing budesonide (Respinide, Pulmibud, Budesonide Easyhaler, Pulmicort Turbuhaler, Budenit Steri-Neb, Budesonide solution for inhalation, Pulmicort susp/for inhalation). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 23.03.2023.

11. State Register of Pharmaceutical Products (rosminzdrav.ru) [Internet]. Instructions for the use of medicines containing fenoterol (Fenoterol, Fenotair, Berotek, Fenavist neo, Fenoterol PSK, Beripraks, Fenoterol-aeronative). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 23.03.2023.

12. Csoma Z, Kharitonov SA, Balint B, et al. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(10):1345–1349. doi: 10.1164/rccm.200203-2330C

13. Shibata A, Katsunuma T, Tomikawa M, et al. Increased leukotriene E4 in the exhaled breath condensate of children with mild asthma. *Chest*. 2006;130(6):1718–1722. doi: 10.1378/chest.130.6.1718

14. Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, et al. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(10):756–767. doi: 10.7326/M15-1059

15. Bérubé D, Djandji M, Sampalis JS, Becker A. Effectiveness of montelukast administered as monotherapy or in combination with inhaled corticosteroid in pediatric patients with uncontrolled asthma: a prospective cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):21. doi: 10.1186/1710-1492-10-21

16. Kim CK, Callaway Z, Choi J, et al. Multicenter adherence study of asthma medication for children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):222–230. doi: 10.4168/aaair.2019.11.2.222

17. Stanford RH, Shah M, Chaudhari SL. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years. *Open Respir Med J*. 2012;(6):37–43. doi: 10.2174/1874306401206010037

18. Mizernitsky YL. Bronchial asthma in children. Selected issues of pediatrics. Edited by I.N. Zakharova. Moscow: Re Media; 2020. P. 179–208. (In Russ).

19. State Register of Pharmaceutical Products (rosminzdrav.ru) [Internet]. Instructions for the use of medicines containing montelukast. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 23.03.2023.

20. Marcello C, Carlo L. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast. *Asthma Res Pract*. 2016;(2):11. doi: 10.1186/s40733-016-0026-6

21. Hizawa N. The understanding of asthma pathogenesis in the era of precision medicine. *Allergol Int*. 2023;72(1):3–10. doi: 10.1016/j.alit.2022.09.001

22. Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1841–1854. doi: 10.1056/NEJMra071371

23. Theron AJ, Steel HC, Tintinger GR, et al. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. *J Immunol Res*. 2014;2014:608930. doi: 10.1155/2014/608930

24. Zhang HP, Jia CE, Lv Y, et al. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(4):278–287. doi: 10.2500/aap.2014.35.3745

25. Drazen JM. A step toward personalized asthma treatment. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1245–1246. doi: 10.1056/NEJMe1102469
26. Price DB, Swern A, Tozzi CA, et al. 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
27. 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
28. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(1):9–14. doi: 10.1164/ajrccm.165.1.2010080
29. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(1):98–104. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61377-4
30. Peroni DG, Pescollderung L, Sandri M, et al. 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
31. 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
32. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, 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
33. Sutherland ER, Camargo CA, Busse WW, 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
34. Ryabova SE, Mizernitskiy YU. Bronchial asthma and obesity in children. *Pediatricians practice*. 2022;(3):3–6. (In Russ).
35. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, 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
36. Price D, Popov TA, Bjermer L, 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
37. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–322. doi: 10.1164/rccm.200407-8940C
38. Nagao M, Ikeda M, Fukuda N, et al. Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: a randomized controlled trial. *Allergol Int*. 2018;67(1):72–78. doi: 10.1016/j.alit.2017.04.008
39. Schuler CF, Montejo JM. Allergic rhinitis in children and adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021;41(4):613–625. doi: 10.1016/j.jiac.2021.07.010
40. Philip G, Hustad CM, Malice MP, 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
41. Sansing-Foster V, Haug N, Mosholder A, et al. Risk of psychiatric adverse events among montelukast users. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):385–393.e12. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.052
42. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, 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
43. Paljarvi T, Forton J, Luciano S, et al. Analysis of neuropsychiatric diagnoses after montelukast initiation. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(5):e2213643. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13643
44. Sentinel Initiative [Internet]. Neuropsychiatric Events Following Montelukast Use: A Propensity Score Matched Analysis. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/studies/drugs/individual-drug-analyses/neuropsychiatric-events-following-montelukast-use-propensity>. Accessed: 23.03.2023.
45. U.S. Food and Drug Administration (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. 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>. Accessed: 23.03.2023.
46. Marques CF, Marques MM, Justino GC. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects: new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sci*. 2022; (310):121056. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121056
47. 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
48. 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
49. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(9):858–864. doi: 10.1002/pds.1794
50. Mizernitskiy YL. Pathogenetic reasoning for use of montelukast (singlon) in acute respiratory viral infections with broncho-obstructive syndrome in infants and preschool age children. *Russ Bulletin Perinatol Pediatrics*. 2020;65(6):129–132. (In Russ). doi: 10/21508/1027-4065/2020-65-6-129-132
51. Harding TW, Harding AG. Role of montelukast in management of episodic viral wheeze. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(12): 1240–1241. doi: 10.1111/jpc.13797
52. Williams B, Noonan G, Reiss TF, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(6):845–854. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01085.x
53. Storms W, Michele TM, Knorr B, et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged ≥ 6 years. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(10):77–87. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.00969.x

ОБ АВТОРАХ

* **Ильина Наталья Ивановна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>;
eLibrary SPIN: 1645-5524; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Геппе Наталия Анатольевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>;
eLibrary SPIN: 9916-0204; e-mail: geppe@mail.ru

Демко Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>;
eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru

Жестков Александр Викторович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;
eLibrary SPIN: 2765-9617; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4530-553X>;
eLibrary SPIN: 3090-4876; e-mail: olga6505963@yandex.ru

Кондюрина Елена Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-3107>;
eLibrary SPIN: 8665-9138; e-mail: condur@ngs.ru

Кукес Илья Владимирович, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>;
eLibrary SPIN: 1166-3569; e-mail: ilyakukes@gmail.com

Курбачева Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Малахов Александр Борисович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>;
eLibrary SPIN: 1749-0503; e-mail: alexis4591m@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>;
eLibrary SPIN: 6135-5260; e-mail: yulmiz@mail.ru

Ненашева Наталья Михайловна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Пампура Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: pampura1@mail.ru

Ревякина Вера Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;
eLibrary SPIN: 4607-0540; e-mail: 5356797@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Natalia I. Ilina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Sergey N. Avdeev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academic of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>;
eLibrary SPIN: 1645-5524; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Natalia A. Geppe, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>;
eLibrary SPIN: 9916-0204; e-mail: geppe@mail.ru

Irina V. Demko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>;
eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru

Alexander V. Zhestkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;
eLibrary SPIN: 2765-9617; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Olga V. Zaitseva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4530-553X>;
eLibrary SPIN: 3090-4876; e-mail: olga6505963@yandex.ru

Elena G. Kondyurina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-3107>;
eLibrary SPIN: 8665-9138; e-mail: condur@ngs.ru

Ilya V. Kukes, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>;
eLibrary SPIN: 1166-3569; e-mail: ilyakukes@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Aleksandr B. Malakhov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>;
eLibrary SPIN: 1749-0503; e-mail: alexis4591m@mail.ru

Yury L. Mizernitsky, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>;
eLibrary SPIN: 6135-5260; e-mail: yulmiz@mail.ru

Natalya M. Nenasheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Alexander N. Pampura, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: pampura1@mail.ru

Vera A. Revyakina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;
eLibrary SPIN: 4607-0540; e-mail: 5356797@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author