

И.Н. Кожанова<sup>1</sup>, И.С. Романова<sup>1</sup>, Л.Н. Гавриленко<sup>1</sup>, А.А. Чмырёва<sup>2</sup>, М.М. Сачек<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

## Анализ «затраты–эффективность» применения монтелукаста у детей, больных бронхиальной астмой, в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь

### Контактная информация:

Кожанова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета

Адрес: 220036, Беларусь, Минск, ул. Р. Люксембург, д. 110, тел.: (017) 227-37-40, e-mail: kozhanovairina@mail.ru

Статья поступила: 17.06.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

**Цель исследования.** Оценка соотношения «затраты–эффективность» (CER) применения монтелукаста у детей с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести в Беларуси. **Пациенты и методы.** На основе рандомизированных клинических исследований и локальных данных построена годовая модель дерева решений астмы для гипотетической когорты из 100 детей с астмой, не получающих базисную терапию, или принимающих монтелукаст или ингаляционный глюкокортикостероид. **Результаты.** У детей старше 6 лет CER применения флутиказона составило 1,45\$ на «один день без ухудшений астмы, обострений, использования короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов» по сравнению с CER монтелукаста — 2,62\$. У детей 2–6 лет при применении монтелукаста CER составило 4,1\$, суспензии будесонида — 5,6\$, отсутствии базисной терапии — 6,9\$. **Заключение.** В Республике Беларусь у детей в возрасте 2–6 лет с персистирующей бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести приоритетной тактикой лечения является использование перорального монтелукаста по сравнению с суспензией будесонида или отсутствием базисной терапии. У детей старше 6 лет, которые способны овладеть техникой ингаляции, приоритетным лекарственным средством является ингаляционный глюкокортикостероид.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, монтелукаст, экономический анализ.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 8–13)

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, одним из представителей которых является монтелукаст, — это группа лекарственных средств, которая в соответствии с Глобальной инициативой по бронхиальной астме и Глобальной инициативой по бронхиальной астме

у детей до 5 лет может служить альтернативой ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) при некоторых вариантах болезни [1–3]. Отличительными особенностями монтелукаста являются пероральный путь введения, однократный прием (в сутки), удачный профиль

I.N. Kozhanova<sup>1</sup>, I.S. Romanova<sup>1</sup>, L.N. Gavrilenko<sup>1</sup>, A.A. Chmyreva<sup>2</sup>, M.M. Sachek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Center for Medical Technologies, Computer Systems, Administration and Management of Health, Minsk, Belarus

## Cost–effectiveness analysis of the montelukast application in children with bronchial asthma in the conditions of the Republic of Belarus health care system

**The aim of this study** was to estimate the montelukast cost-effectiveness in children with mild and moderate persistent asthma in Belarus. **Patients and methods.** A one-year decision tree model of asthma for a hypothetical cohort of 100 children with asthma and a lack of basic therapy or taking either montelukast or inhaled glucocorticosteroids has been constructed on the basis of the results of randomized clinical studies and local data. **Results.** In children older than 6 years of age the CER of fluticasone application was \$1.45 per «day without asthma attacks, exacerbations, use of short-acting  $\beta_2$ -receptor agonists» as compared to the montelukast CER — \$2.62. In 2–6-year-old children the CER of montelukast application was \$4.1, the budesonide inhalation suspension CER — \$5.6, the CER of the lack of basis therapy — \$6.9. **Conclusion.** The use of oral montelukast is considered to be cost-effective in 2–6-year-old children with mild and moderate persistent asthma as compared to the budesonide inhalation suspension or lack of basis therapy in the Republic of Belarus. Inhaled glucocorticosteroids is the priority medicine in children older than 6 years of age who are able to master the inhalation technique.

**Key words:** bronchial asthma, montelukast, economic analysis.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 8–13)

безопасности, широкий терапевтический диапазон [4, 5]. Невзирая на эффективность ИГКС, активно используемых с 1970-х годов при бронхиальной астме (БА), альтернативные варианты терапии имеют особую актуальность в связи со стремительным ростом распространенности болезни в мире и усугублением финансового бремени, которое в конечном итоге ложится на общества разных стран [2, 6]. В мире насчитывается от 150 до 300 млн больных астмой, а общие расходы превышают суммарные затраты на ВИЧ/СПИД и туберкулез [7]. Имеют место клинические ситуации, когда, невзирая на терапевтические преимущества ИГКС, лечащие врачи выбирают антагонисты лейкотриеновых рецепторов по ряду причин: невозможность правильного выполнения техники ингаляции (маленькие дети и пожилые люди); наличие сопутствующих болезней, при которых оправдано применение монтелукаста (аллергический ринит); категорическое отрицание пациентом или его родителями (законными представителями, опекунами) «гормональных» препаратов; наличие противопоказаний для назначения ИГКС [1–3, 8].

Детская астма повсеместно требует особого внимания. Ее распространенность растет во всем мире, а эпидемиологические исследования показывают, что почти 1/3 больных детей переносят 5 и более эпизодов свистящего дыхания в год (что рассматривается как эквивалент приступа у взрослых). Расходы на детскую астму значительны и в зависимости от тяжести БА составляют примерно 1000\$ на одного пациента в год в США, от 85 до 884\$ — в Австралии [6, 8, 9].

В соответствии с официальной статистикой, БА страдают около 0,57% населения Беларуси (на 2010 г.). Независимые исследования показывают, что регистрируются в основном среднетяжелые и тяжелые формы, и из статистического анализа выпадают легкие, но значительно более многочисленные формы болезни [10]. Экономическое бремя БА в Республике Беларусь в настоящее время не поддается точной оценке. Официальные источники информации не предлагают какой-либо доступной информации по этому поводу, а независимые экономические исследования отсутствуют. Невзирая на факт, что в Беларуси представлены практически все доступные для больных БА лекарственные средства, а применение многих из них дотируется государством, в стране отсутствуют собственные фармакоэкономические исследования рациональности применения лекарственных средств при БА [1].

Таким образом, проведение фармакоэкономических исследований БА в Республике Беларусь является насущной и актуальной задачей. Актуальность фармакоэкономического обоснования рациональности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь обусловлена регистрацией в стране первого, помимо уже зарегистрированного брендового препарата Сингуляра (Merck Sharp & Dohme Idea, Inc., Швейцария), дженерика монтелукаста — Синглона (Гедеон Рихтер, Венгрия). Обоснованием выбора в качестве целевой группы фармакоэкономического исследования детей и подростков является достаточная доказательная база применения монтелукаста у данной категории больных БА [11–17].

**Цель исследования** — оценка соотношения «затраты–эффективность» применения монтелукаста у детей с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести в Беларуси.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-

экономических исследований» (регистрационный № 075-0708; 2008) и Межгосударственным стандартом «Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления» ГОСТ 7.32-2001. На основе локальных белорусских данных и сведений из литературных источников построена модель течения БА у детей с использованием возможностей Excel 2010. Выполнен анализ «затраты–эффективность» с расчетом соответствующего показателя для «числа дней без обострений, приступов и использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия» как отражающего успешность использования той или иной схемы базисной терапии [18]. Коэффициент «затраты–эффективность» (CER) рассчитан для каждого варианта тактики лечения по формуле:

$$CER = \frac{\text{Общие затраты}}{\text{Число дней без обострений, приступов, использования } \beta_2\text{-агонистов короткого действия.}}$$

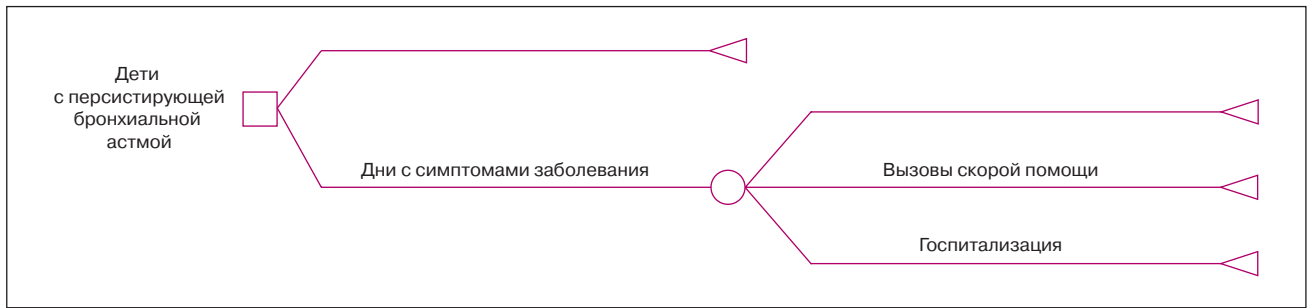
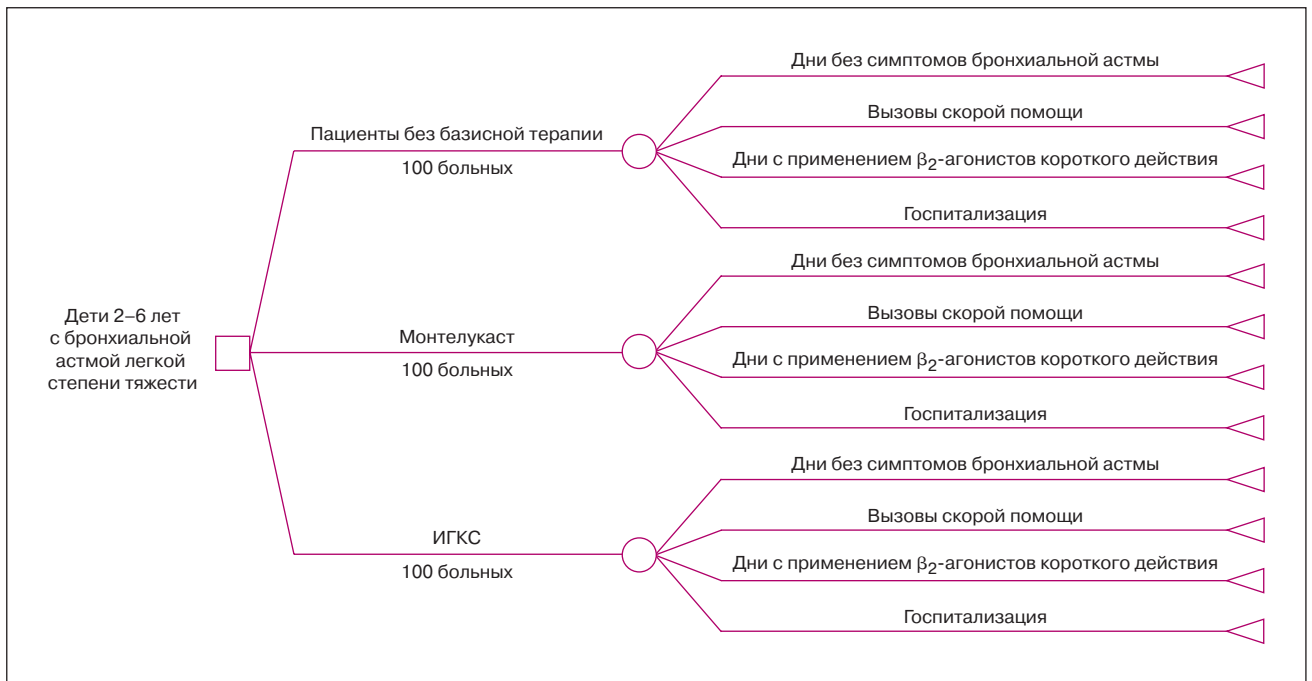
При сопоставлении двух вариантов фармакотерапии в случае, если затраты на один из них выше, а его эффективность больше, рассчитан инкрементальный показатель приращения затрат:

$$ICER = \frac{\text{Эффективность первого способа лечения} - \text{Эффективность второго.}}$$

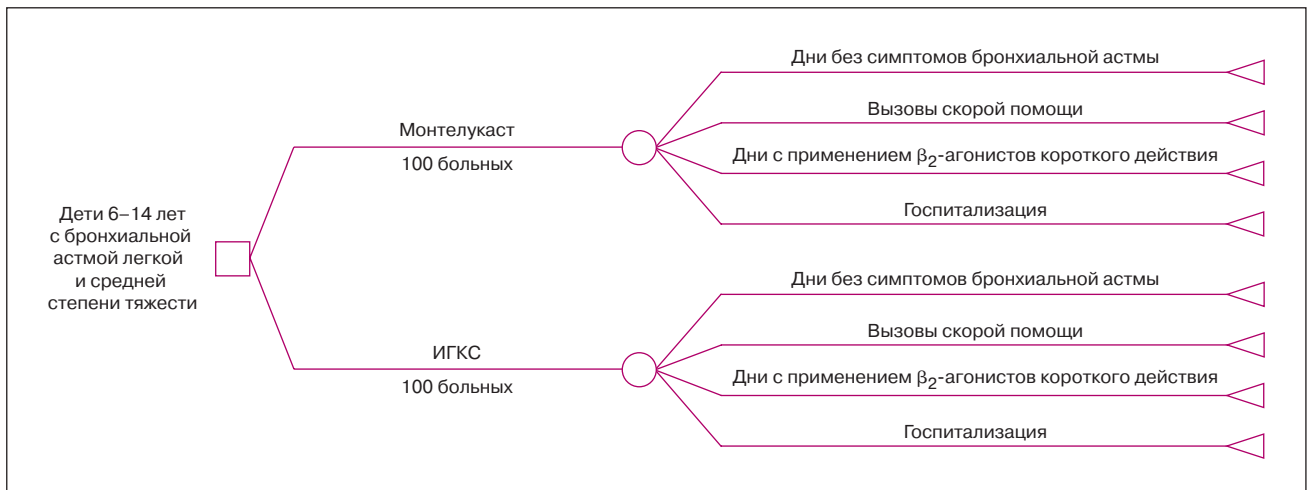
Для построения модели анализа решений проводился библиографический поиск рандомизированных исследований по базе данных MEDLINE (с 1966 г. до февраля 2012 г.), Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects (февраль 2012 г.), медицинским журналам и материалам конгрессов, а также по общим и специализированным электронным источникам: US Food and Drug Administration, the European Medicines Agency, the Global Initiative for Asthma. Компания-производитель монтелукаста (Гедеон Рихтер) предоставила информацию о клинической эффективности и исследованиях биоэквивалентности. Включение исследований в анализ было согласовано со всеми авторами. Из 643 предварительно отобранных резюме публикаций в соответствии с критериями включения (исследование монтелукаста в виде монотерапии или как дополнения к ИГКС у детей 2–5 и 6–17 лет, с астмой легкой или средней степени тяжести, язык публикации — английский или русский) были выбраны 4 исследования [13, 15–17].

На основе результатов отобранных исследований была построена модель течения БА для гипотетической когорты из 100 больных, принимающих каждый вид терапии, с учетом основных показателей, влияющих на экономическое бремя болезни (рис. 1).

Выбор для проведения моделирования технологии «дерево решений» и горизонта проведения анализа обусловлен следующими факторами: в соответствии с результатами клинических исследований фармакологическое действие монтелукаста развивается в течение трех месяцев, а затем длительно носит устойчивый характер; исследование проведено у детей, а для этой группы характерна динамика течения заболевания с возрастом, соответственно, с нашей точки зрения, годичного горизонта анализа достаточно для определения фармакоэкономических перспектив препарата [11]. Адаптированная модель течения заболевания для каждой группы детей представлена на рис. 2, 3.

**Рис. 1.** Модель течения бронхиальной астмы**Рис. 2.** Модификация модели течения персистирующей бронхиальной астмы легкой степени тяжести у детей в возрасте 2–6 лет для проведения фармакоэкономического анализа применения монтелукаста

Примечание. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

**Рис. 3.** Модификация модели течения персистирующей бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести у детей в возрасте 6–14 лет для проведения фармакоэкономического анализа применения монтелукаста

Примечание. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

В модели указаны приоритетные, с нашей точки зрения, показатели, влияющие на экономическое бремя заболевания: число и длительность обострений БА, количество обращений за скорой медицинской помощью, число дней с использованием лекарственных средств (ЛС), а также частота использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия в сутки. В качестве приоритетного  $\beta_2$ -агониста короткого действия для оказания скорой помощи в модели использован сальбутамол.

При проведении анализа чувствительности исследовано влияние на коэффициент «затраты–эффективность» применения в качестве препарата скорой помощи Беродуала в растворе для ингаляций (0,5 мг фенотерола + 0,25 мг ипратропия бромид)/1 мл в группе детей 2–6 лет, так как в этом возрасте оптимальным является применение небулайзера. С целью адаптации модели к условиям системы здравоохранения Республики Беларусь и унификации альтернативных вариантов терапии при построении модели был сделан ряд допущений. Поскольку в республике отсутствуют общедоступные опубликованные данные о частоте и реальной практике ведения обострений БА у детей, предложен формализованный подход к оценке стоимости обострения: все обострения БА в модели подлежат стационарному лечению. Длительность госпитализации составляет 11,4 дня в соответствии с данными о среднем числе дней занятости койки терапевтического профиля в Республике Беларусь [19]. При проведении анализа чувствительности исследовано влияние на коэффициент «затраты–эффективность» увеличения срока госпитализации до 14,7 дней и повышение стоимости госпитализации при необходимости госпитализации больного в отделение интенсивной терапии и реанимации на одни и двое суток [20]. Данные о структуре обращения в органы здравоохранения экстраполированы из сходных по условиям оказания помощи больным российскими исследованиями путем определения соотношения числа госпитализаций к числу вызовов скорой помощи [20–22].

Вероятность развития нежелательных побочных реакций во всех группах рассмотренных клинических исследований была сопоставима, поэтому в анализе не учитывалась.

В основном анализе «затраты–эффективность» у детей возрастной категории 2–6 лет ИГКС представлен суспензией будесонида (Пульмикорт, AstraZeneca) для ингаляций, дозированной 0,25 мг/мл в контейнерах по 2 мл в конверте, в упаковке № 20, для применения через небулайзер [17]; антилейкотриеновый препарат — монтелукастом (Синглон, Gedeon Richter) в виде таблеток жевательных, 4 мг. Учитывая данные о терапевтической эквивалентности сопоставимых доз ИГКС при использовании соответствующих средств доставки [2, 3], при проведении анализа чувствительности исследовано влияние на коэффициент «затраты–эффективность» применения других ИГКС (вместо будесонида) у детей этого возраста в эквивалентных дозах (флутиказона, беклометазона) с использованием доступных на фармацевтическом рынке Республики Беларусь форм выпуска (аэрозоль для ингаляций дозированной). Выбор эквивалентных доз проводился в соответствии с рекомендациями GINA для детей младше 5 лет [3].

В основном анализе «затраты–эффективность» у детей 6–14 лет ИГКС представлен доступным на фармацевтическом рынке Республики Беларусь флутиказоном (Фликсотид, GlaxoSmithKline) — аэрозолем для ингаляций, дозированным 125 мкг/доза; монтелукаст — препаратом Синглон (Gedeon Richter) в виде таблеток жевательных, 5 мг. При проведении анализа чувствительности исследовано влияние на коэффициент «затраты–

эффективность» применения беклометазона и будесонида в дозах, соответствующих пограничным дозовым значениям для БА легкой и средней степеней тяжести в соответствии с международными и национальными рекомендациями [1–3].

Прямые затраты оценивали исходя из данных Регистра платных медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Беларусь, прейскуранта на платные медицинские услуги, оказываемые учреждением здравоохранения «Городская станция скорой медицинской помощи», экспресс-информации и анализа рынка информационной службы «Фармасервис» (март–апрель, 2012). Для оценки не прямых затрат использовали метод учета недополученного валового внутреннего продукта (источник информации — Национальный статистический комитет Республики Беларусь) из-за отсутствия на работе одного из родителей больного ребенка в период обострения заболевания (9,9\$ в день) [18, 23]. Финансовые расчеты проведены по состоянию на апрель–май 2012 г. при следующих курсах валют: 1 доллар США — 8011 белорусских руб., 1 Евро — 10590 белорусских руб., 1 российский рубль — 272,50 белорусских руб. [24]. Все расходы выражены в долларах США.

По всем анализируемым параметрам проведен расчет средних величин.

При проведении однофакторного детерминированного анализа чувствительности оценивали влияние на рассчитанный коэффициент длительности госпитализации, тяжести обострения, увеличения (или уменьшения) стоимости ЛС базисной терапии и скорой помощи, использования альтернативных ЛС, включения или исключения из оценки бремени заболевания не прямых расходов. Временной горизонт исследования составил один год. Дисконтирование затрат не проводилось.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С использованием модели течения БА рассчитаны основные показатели эффективности и оценены затраты для гипотетической когорты 100 больных в течение одного года для каждого вида терапии у детей возрастных категорий 2–6 и 6–14 лет (табл. 1, 2).

В группе детей 2–6 лет коэффициент «затраты–эффективность» без учета стоимости ЛС в случае отсутствия базисной терапии составил 7,0 ед.; при использовании монтелукаста в дозе 4 мг или 5 мг в зависимости от возраста детей — 2,3; при назначении суспензии будесонида — 1,8. С учетом стоимости ЛС при назначении монтелукаста коэффициент увеличился в 1,8 раза, при назначении суспензии будесонида — в 3,1 раза.

В группе детей 6–14 лет коэффициент «затраты–эффективность» без учета стоимости ЛС при использовании монтелукаста в дозе 5 мг составил 1,3 ед.; при назначении флутиказона (аэрозоль для ингаляций дозированный 125 мкг/доза 2 раза в сутки) — 0,6. С учетом стоимости ЛС при назначении монтелукаста коэффициент увеличился в 2,1 раза, при назначении флутиказона — в 2,5 раза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с полученными в исследовании данными, у детей 2–6 лет с БА легкой степени тяжести приоритетной тактикой лечения (по сравнению с использованием суспензии будесонида при помощи небулайзера или отсутствием базисной терапии) является применение перорального монтелукаста ( $CER_{\text{монтелукаст}}$  — 4,2\$ США на один день без приступов, обострений, использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по сравнению

**Таблица 1.** Показатели эффективности течения бронхиальной астмы (БА) для гипотетической когорты 100 больных в течение одного года для каждого вида терапии у детей 2–6 и 6–14 лет

Тактика лечения	Число дней без обострений, приступов, использования $\beta_2$ -агонистов короткого действия	Число дней с применением $\beta_2$ -агонистов короткого действия	Число дней с обострением	Число вызовов скорой помощи	Общее число вдохов $\beta_2$ -агониста короткого действия
<b>У детей 2–6 лет с БА легкой степени тяжести</b>					
Без базисной терапии	5820	28 628	2052	97	49 240
Монтелукаст 4 мг или 5 мг в сут в зависимости от возраста детей	13 593	21 180	1727	20	21 681
Суспензия будесонида 0,5 г в сут	14 140	20 958	1402	16	20 958
<b>У детей 6–14 лет с БА легкой и средней степени тяжести</b>					
Монтелукаст 5 мг в сут	18 358	16 854	1288	20	11 798
Флутиказон, аэрозоль для ингаляций дозированный 125 мкг/доза 2 раза в сут	22 813	12 935	752	16	9055

**Таблица 2.** Прямые и косвенные затраты на ведение бронхиальной астмы (БА) для гипотетической когорты 100 больных в течение одного года для каждого вида терапии (долларов США) у детей 2–6 и 6–14 лет

Тактика лечения	Стоимость с применением $\beta_2$ -агонистов короткого действия	Стоимость лечения обострений БА	Стоимость вызовов скорой помощи	Потери ВВП из-за отсутствия родителя на работе	Общие затраты
<b>У детей 2–6 лет с БА легкой степени тяжести</b>					
Без базисной терапии	593	15 459	4497	20 318	40 867
Монтелукаст 4 мг или 5 мг в сут в зависимости от возраста детей	263	13 011	920	17 101	30 675
Суспензия будесонида 0,5 г в сут	252	10 563	747	13 884	25 447
<b>У детей 6–14 лет с БА легкой и средней степени тяжести</b>					
Монтелукаст 5 мг в сут	142	9705	920	12 755	23 522
Флутиказон, аэрозоль для ингаляций дозированный 125 мкг/доза 2 раза в сут	109	5668	747	7450	13 974

Примечание. ВВП — валовой внутренний продукт.

**Таблица 3.** Анализ чувствительности модели применения лекарственных средств при ведении бронхиальной астмы у детей 2–6 лет

Тактика лечения	В случае увеличения длительности госпитализации		В случае утяжеления обострения		При изменении лекарственного средства для оказания скорой помощи	
	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)
Без базисной терапии	8,8	8,8	7,5	7,5	33,5	33,5
Монтелукаст 4 мг или 5 мг в сут в зависимости от возраста детей	2,9	4,8	2,4	4,3	7,3	9,2
Суспензия будесонида 0,5 г в сут	2,3	6,1	1,9	5,8	6,4	10,3

Примечание. CER — соотношение «затраты–эффективность».

с  $CER_{\text{будесонид}} = 5,6$  \$ США). Инкрементальный показатель приращения затрат ( $ICER_{\text{будесонид суспензия/монтелукаст}}$ ) в этом случае составит 42,2 \$ США. У детей старше 6 лет, которые способны овладеть техникой ингаляции, при-

оритетным ЛС является ИГКС ( $CER_{\text{флутиказон}} = 1,5$  \$ США на один день без приступов, обострений, использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по сравнению с  $CER_{\text{монтелукаст}} = 2,7$  \$ США).

**Таблица 4.** Анализ чувствительности модели применения лекарственных средств при ведении бронхиальной астмы у детей 6–14 лет

Тактика лечения	В случае увеличения длительности госпитализации		В случае утяжеления обострения		С учетом только прямых затрат (без учета потери ВВП)		При замене базисного препарата флутиказона на беклометазон	
	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)
Монтелукаст 5 мг в сут	1,6	3,0	1,5	2,9	0,6	2,0	1,3	2,7
Флутиказон, аэрозоль для ингаляций дозированный 125 мкг/доза 2 раза в сут	0,8	1,6	0,7	1,6	0,3	1,1	0,6	0,8

Примечание. CER — соотношение «затраты–эффективность», ВВП — валовой внутренний продукт.

При проведении анализа чувствительности было установлено, что, невзирая на изменение параметров предложенной модели на входе, тенденции, полученные при ее анализе на выходе, сохраняются (табл. 3, 4).

### ВЫВОДЫ

В соответствии с результатами клинических исследований и рекомендациями международных документов (GINA, 2011), монтелукаст рекомендован к применению при БА легкой и средней степени тяжести как альтернатива ИГКС или в качестве дополнительной терапии. Клиническая эффективность монтелукаста доказана в исследованиях при БА физического усилия, аспириновой БА, БА в сочетании с аллергическим ринитом.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические протоколы диагностики и лечения БА. Утверждены МЗ РБ № 122 от 23.02.2006.
2. GINA. Revised 2011. 124 p. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
3. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Revised 2008. 28 p. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
4. Hay D.W. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists: more than inhibitors of bronchoconstriction. *Chest*. 1997; 111 (Suppl. 2): 35–45.
5. Lipworth B.J. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet*. 1999; 353: 57–62.
6. ISAAC. The international study of asthma and allergies in childhood. Available at: [www.isaac.auckland.ac.nz/index.html](http://www.isaac.auckland.ac.nz/index.html)
7. World Health Organization. WHO factsheet 206: bronchial asthma. Available at: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en)
8. Аллергия у детей: от теории к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. 2011. *Союз педиатров России*. 668 с.
9. Lenney W. The burden of pediatric asthma. *Pediatr pulmonol*. 1997; 15: 13–16.
10. Давидовская Е.И. Бронхиальная астма сегодня — проблемы и решения. URL: <http://www.belmapo.by/page/5/355>
11. Скепьян Е.Н. Бронхиальная гиперреактивность на фоне физической нагрузки и ее коррекция у детей с бронхиальной астмой. Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09 Педиатрия. Минск. 2009.
12. Drazen M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med*. 1999; 340: 197–206.
13. Garcia M.L. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6 to 14 year old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics*. 2005; 116 (2): 360–369.
14. Jonas D.E. et al. Drug class review: controller medications for asthma. Final update 1 report [Internet]. Portland (OR): oregon health & science university. 2011 April. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/cmasthma11/>
15. Knorr B. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*. 2001; 108: 48.
16. Sorkness C.A. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (1): 64–72.
17. Szeffler S.J. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120 (5): 1043–1050.
18. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2011; 4 (3).
19. Среднее число дней занятости койки, среднее число дней пребывания больного на койке, оборот койки и больничная летальность. URL: [http://minzdrav.by/med/docs/stat/Tabl11\\_2\\_2009-2008.doc](http://minzdrav.by/med/docs/stat/Tabl11_2_2009-2008.doc)
20. Кобякова О.С. Эффективность оказания медицинской помощи больным бронхиальной астмой на территории Томской области. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 1: 174–178.
21. Клименко В.А. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути решения. *Астма та алергія*. 2011; 4: 50–57.
22. Ростова А.В. Роль комплексной терапии детей с бронхиальной астмой в достижении контроля течения заболевания. *Аллергология*. 2006; 3: 41–44.
23. Валовой внутренний продукт. URL: <http://www.belstat.gov.by/homep/ru/indicators/gross.php>
24. Национальный банк Республики Беларусь. URL: <http://www.nbrb.by/>