

О.В. Зайцева, О.А. Муртазаева

Московский государственный медико-стоматологический университет

Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии

Контактная информация:

Зайцева Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, тел.: (499) 268-84-46

Статья поступила: 06.10.2011 г., принята к печати: 15.11.2011 г.

Бронхиальная астма (БА) у детей принадлежит к числу наиболее распространенных аллергических болезней. За последние годы во всем мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости детей, в том числе раннего возраста, и более тяжелому течению БА. В связи с этим основное внимание специалистов приковано к новым методам диагностики данной патологии и разработке оптимальной схемы лечения болезни. В обзоре представлены основные подходы к лечению БА с учетом возраста пациента и степени контроля заболевания. Рассматриваются оптимальные комбинации препаратов для базисной терапии и наиболее перспективные направления лечения БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, фармакотерапия, ингаляционные глюкокортикостероиды.

148

Бронхиальная астма у детей принадлежит к числу распространенных аллергических болезней. За последние годы во всем мире, в том числе и в России, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости детей бронхиальной астмой и ее более тяжелому течению. Стремительно растет число детей, страдающих бронхиальной астмой с раннего возраста.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое заболевание, являющееся причиной значительного ограничения жизнедеятельности, снижения социальной и физической активности. Постоянное внимание к проблеме БА обусловлено и тем, что при недостаточно эффективном лечении, частых обострениях болезни снижается качество жизни больных, ограничивая их жизнедеятельность. Тяжелые формы БА сопровождаются нарушением функций не только органов дыхания, но и других систем организма. Инвалидность развивается у 7% из числа официально зарегистрированных больных бронхиальной астмой детей. В настоящее время эта проблема

приобрела не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

Исходя из патогенеза бронхиальной астмы, современная терапия направлена на устранение аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов, уменьшение гиперреактивности бронхов, восстановление бронхиальной проходимости и предупреждение структурной перестройки стенки бронхов. Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия — основные причины тяжелого течения болезни и смертности пациентов с бронхиальной астмой. Выбор лечения определяется тяжестью течения, степенью контроля и периодом бронхиальной астмы. Однако в любом случае необходим индивидуальный подход в выборе средств и методов лечения.

Целью лечения бронхиальной астмы является достижение стойкой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов вне зависимости от тяжести заболевания. Подход к лечению БА в настоящее время ориентиро-

O.V. Zaytceva, O.A. Murtazaeva

Moscow State Medico-Dental University

Pediatric bronchial asthma: modern treatment aspects

Pediatric bronchial asthma is one of the most spread allergic diseases. There is a recent tendency of pediatric asthma morbidity increase, also among infants, as well as increase in its severity. That is why specialists all over the world are working upon new diagnostic methods and design of optimal therapeutic guidelines. This review contains main concepts of asthma treatment taking into account patient's age and level of disease control. Optimal combinations of medications for basic treatment are also considered in this article as well as most promising asthma treating strategies.

Key words: bronchial asthma, children, pharmaceutical treatment, inhaled glucocorticosteroids.

ван преимущественно на степень контроля заболевания. Основными направлениями терапии бронхиальной астмы являются:

- устранение воздействия причинных факторов;
- превентивная длительная фармакотерапия (базисная, контролирующая);
- фармакотерапия острого периода болезни;
- аллергенспецифическая терапия;
- реабилитация;
- обучение пациентов.

При фармакотерапии бронхиальной астмы рекомендуется «ступенчатый» подход, который включает в себя увеличение или уменьшение объема терапии в зависимости от выраженности клинических симптомов. В комплексной терапии возможно использование и немедикаментозных методов лечения, хотя эффективность некоторых из них дискусионна и нуждается в дальнейшем изучении. В то же время необходимо помнить, что успешное лечение БА невозможно без установления партнерских, доверительных отношений между врачом и пациентом.

Существенный прогресс в лечении бронхиальной астмы был достигнут при введении **базисной (контролирующей) терапии**, воздействующей на хронический аллергический воспалительный процесс в бронхах, тем самым уменьшающей вероятность развития бронхообструкции и формирования необратимой структурной перестройки стенки бронха. К средствам базисной терапии относятся:

- глюкокортикостероиды (ингаляционные и системные);
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- пролонгированные β_2 -агонисты в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами;
- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия);
- пролонгированные теофиллины;
- антитела к IgE.

Объем базисной терапии определяется тяжестью и уровнем контроля бронхиальной астмы, возрастом пациентов, характером сопутствующей патологии.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) — ключевые препараты для терапии персистирующей БА. Это единственные препараты, с применением которых связано достоверное снижение числа летальных исходов у больных БА [1]. Глюкокортикостероиды (ГКС) подавляют транскрипцию цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и белков воспаления, активируют синтез противовоспалительных факторов, что приводит к подавлению воспаления в дыхательных путях, позволяет контролировать течение заболевания и предотвращает ремоделирование дыхательных путей [2].

Действующие в основном локально, ИГКС обладают выраженной противовоспалительной активностью. Они способны подавлять как острое, так и хроническое местное воспаление. Отмечаемое под воздействием ингаляционных глюкокортикостероидов торможение развития воспаления в слизистой оболочке сопровождается уменьшением гиперреактивности бронхов, урежением приступов бронхиальной астмы и способствует достижению ремиссии. Дозу ИГКС подбирают в соответствии с тяжестью болезни, и при достижении контроля титруют

до минимальной поддерживающей. ИГКС влияют на воспаление, но не вылечивают болезнь. При прекращении лечения симптомы болезни могут возобновляться. В клинической практике наиболее показательным при применении ИГКС является снижение частоты обострений и госпитализаций. Современные ИГКС (беклометазон, будесонид, флутиказон) оказывают минимальное общее воздействие. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости длительного применения ИГКС (не менее 3 мес), однако даже при продолжительной ремиссии после отмены препарата возможно возобновление симптомов болезни [1, 3].

При достижении состояния контроля болезни необходимо каждые 3 мес проводить коррекцию терапии; при длительном использовании глюкокортикостероидов для профилактики побочных эффектов следует регулярно осматривать ротовую полость, измерять рост, артериальное давление, проводить денситометрию, осмотр окулиста, исследование функции надпочечников.

Стартовая терапия. Низкие дозы ИГКС обеспечивают оптимальный контроль над БА у больных с легким течением и снижают риск обострений болезни в будущем. При первом назначении ИГКС можно начать лечение с низких доз или, назначив препарат в высокой дозе, постепенно снижать дозу. Метаанализ 23 исследований (в т. ч. 9 исследований у детей) показал, что оба подхода к стартовой терапии одинаково эффективны [3].

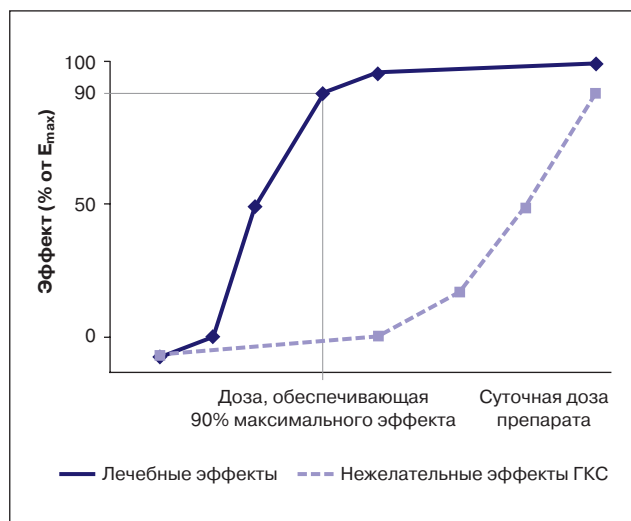
Стартовая доза ИГКС для большинства детей составляет 200 мкг в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП). ИГКС назначаются обычно два раза в день. Из числа препаратов, доступных в РФ, только будесонид может назначаться однократно, благодаря тому, что этот препарат длительно депонируется в клетках респираторного тракта [4].

В исследовании CAMP [5] было доказано, что назначение будесонида у детей обеспечивает достоверно лучшие лечебные результаты, чем недокромил натрия. Было показано, что больные, у которых терапия ИГКС была начата своевременно, даже спустя 5 лет наблюдения, имеют более высокие показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) и принимают в среднем в 2 раза меньшие дозы ИГКС, чем больные, у которых ГКС-терапия была начата с опозданием [6].

ИГКС обладают дозозависимым эффектом, т. е. с увеличением дозы увеличивается их лечебное действие [7]. С другой стороны, соотношение между дозой и эффектом носит нелинейный характер: первоначально повышение дозы приносит ощутимое увеличение лечебного действия, но затем график выходит на плато и дальнейшее увеличение дозы ГКС становится нецелесообразным (рис.). При этом риск нежелательных эффектов у ИГКС продолжает расти с увеличением дозы даже тогда, когда лечебное действие не увеличивается.

В двух исследованиях было показано, что кривая «доза-эффект» флутиказона пропионата (ФП) у детей достигает плато в интервале доз от 100 до 200 мкг/сут [10, 11]. У детей с тяжелым течением БА назначение ФП в суточной дозе 400 мкг может дать дополнительный эффект, но при этом есть доказательства подавления синтеза кортизола [12].

Рис. График зависимости «доза–эффект» для ингаляционных ГКС (по Powell H. и Gibson P.G. [8] и Holt S. [9])



Опираясь на результаты двух исследований БДП у детей в возрасте 6–16 лет ($n = 177$), можно утверждать, что при назначении БДП эффект достигает плато в интервале от 400 до 800 мкг в сут [13].

У будесонида повышение дозы выше 200 мкг/сут не дает дополнительного эффекта для терапии легкой персистирующей астмы (7 исследований у детей, $n = 726$) [14], но при умеренном и тяжелом течении БА повышение дозы препарата до 800 мкг/сут сопровождается дополнительным увеличением объема форсированного выдоха ОФВ₁ на 4% [15].

Анализ 14 исследований у 5768 детей с легкой персистирующей БА, получавших 6 разных ИГКС, показал, что низкие и средние дозы ИГКС незначительно, но статистически значимо отличаются по своему влиянию на ОФВ₁, но по всем другим показателям эффективности лечения различий выявлено не было. Таким образом, у детей с легким и умеренным течением БА средние дозы ингаляционных ГКС не имеют клинических преимуществ перед их низкими дозами [16].

В целом, назначение будесонида и БДП в дозах выше 400, а ФП — в дозе выше 200 мкг/сут представляется нерациональным для большинства больных БА. Исключение могут составлять пациенты с особыми формами болезни, резистентными к обычной терапии [17].

В табл. 1 представлены эквивалентные дозы ингаляционных ГКС. При переходе с одного препарата на другой следует помнить, что терапевтическая эквивалентность доз не гарантирует одинаковую безопасность препаратов. Кроме того, неудачный выбор средства доставки (ингалятор не соответствует возрасту больного или используется им неправильно) может существенно снизить качество лечения, несмотря на правильно выбранную эквивалентную дозу.

Воспроизведенные препараты (дженерики) часто не соответствуют всем техническим характеристикам оригинальных препаратов и могут продуцировать частицы аэрозоля, которые отличаются от оригинальных по своему среднему диаметру и характеру депозиции в дыхательных путях [18, 19]. Таким образом, при назначении воспроизведенных препаратов могут потребоваться дозы, отличающиеся от дозы оригинального препарата. В связи с этим рекомендуется использовать для терапии детей только те препараты, которые прошли клинические исследования у детей и подтвердили свою эффективность.

Все утверждения о дополнительной эффективности высоких доз флутиказона пропионата у детей (например, возможность снижать дозу системных ГКС на фоне терапии высокими дозами ФП) основаны на исследованиях, проведенных во взрослой популяции [20], т. к. у детей исследования ФП в дозе более 500 мкг/сут никогда не проводились. Кроме того, в исследованиях эффективности флутиказона пропионата у детей не включены пациенты, получавшие системные ГКС.

Единственным препаратом, который прошел исследования у детей, регулярно принимающих системные ГКС, является суспензия будесонида. В исследовании Narendra-Nathan с соавторами [21] было включено 35 детей в возрасте от 10 мес до 5 лет с тяжелым течением БА. Каждый из участников исследования получал внутрь не менее 0,75 мг/кг преднизолона. В процессе исследования участники могли получать суспензию будесонида по 1 мг в сутки или плацебо. В группе, получавшей будесонид, потребление системных ГКС достоверно снизилось, а состояние детей, по визуальной аналоговой шкале, — улучшилось.

Нежелательные эффекты. Наиболее частым местным нежелательным эффектом при назначении ИГКС детям является кандидоз рта. Например, при терапии ФП кандидоз наблюдается у 5% детей [22], причем более высокие дозы повышают риск грибкового поражения полости рта

Таблица 1. Эквивалентные дозы ингаляционных ГКС (мкг/сут) для детей до 12 лет [18]

Препарат	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
	0–4 года	5–11 лет	0–4 года	5–11 лет	0–4 года	5–11 лет
БДП НФА-ДАИ	Не назначается	80–160	Не назначается	160–320	Не назначается	> 320
Будесонид ПИ	Не назначается	180–400	Не назначается	400–800	Не назначается	> 800
Будесонид суспензия для небулайзера	250–500	500	500–1000	1000	> 1000	2000
ФП НФА-ДАИ	175	88–176	176–352	176–352	> 352	> 352
ФП ПИ	Не назначается	100–200	Не назначается	200–400	Не назначается	> 400

Примечание. БДП — бекламетазона пропионат; ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; ПИ — порошок ингалятор; ФП — флутиказона пропионат; НФА — гидрофторалкан.

[23]. Другим нежелательным эффектом является дисфония вследствие повреждения гортани и мышц, отвечающих за фонацию. Эти нежелательные эффекты характерны для всех ИГКС, кроме будесонида.

Полоскание рта после ингаляций и применение спейсера позволяет снизить риск местных нежелательных эффектов. При каждом визите к врачу больного, получающего ИГКС, необходимо проводить осмотр полости рта для выявления признаков кандидоза.

У детей прием ИГКС в дозе 400 мкг/сут и выше (в пересчете на бекламетазона пропионат) может вызвать системные нежелательные эффекты [24], которые обусловлены абсорбцией ГКС в кровь из желудочно-кишечного тракта и, в большей степени, — из легких. Наиболее важным системным нежелательным эффектом ИГКС является подавление синтеза кортизола и связанный с этим риск развития острой надпочечниковой недостаточности. Нарушение процесса стероидгенеза характерно для любых ГКС в высоких дозах, но в большей мере этот эффект выражен при назначении препаратов с более длительным периодом полувыведения [25]. Так, влияние ФП на функцию надпочечников оказалось более значительным, по сравнению с БДП и будесонидом [26]. В Великобритании из 33 случаев острой надпочечниковой недостаточности у больных, получавших ингаляционные ГКС, 30 случаев было зарегистрировано у детей, получавших ФП [27].

Задержка роста детей была выявлена при терапии бекламетазона пропионатом, будесонидом и ФП. По данным FDA [28], у детей в возрасте 4–9 лет ежегодная задержка роста при назначении суспензии будесонида (500 мкг через небулайзер), флутиказона пропионата (200 мкг через ПИ) и БДП (400 мкг ДАИ) составляет 0,5, 0,54 и 1,4 см, соответственно. В то же время взрослые, получавшие в детстве ингаляционные ГКС, не отличаются по росту от тех, кто не получал эти препараты, однако достигают своего роста медленнее [29, 30].

Глюкокортикостероиды для приема внутрь. По данным разных авторов, примерно 5–10% больных с тяжелым течением БА не отвечают на назначение максимального объема противоастматической терапии и вынуждены принимать ГКС внутрь [31]. Прием ГКС внутрь способен вызывать остеопороз, гипертензию, задержку жидкости, капиллярпатию и стероидный диабет. Больные, которым назначают ГКС внутрь, должны получать минимальные дозы препаратов, поддерживающие контроль над БА. При этом следует продолжать прием ингаляционных и дополнительных противоастматических препаратов.

Кромоны. На протяжении длительного времени кромоны (соли кромоглициевой кислоты, недокромил натрия) широко использовались у детей в терапии БА легкого течения. Тем не менее, систематический анализ 25 исследований кромогликата натрия (17 из которых были выполнены у детей) убедительно доказывает, что эффективность этого препарата для терапии астмы существенно ниже, чем у ингаляционных ГКС [32]. При анализе 15 исследований недокромила натрия у детей оказалось, что положительное влияние этого препарата на показатели спирометрии и выраженность симптомов астмы прослеживается в краткосрочных исследованиях,

но не выявляется при более продолжительном наблюдении. Несмотря на то, что недокромил натрия представляется более безопасным препаратом для терапии БА у детей, чем ингаляционные ГКС, нельзя не учитывать его недостаточную эффективность. В то же время, прием кромогликата натрия или недокромила натрия уменьшает выраженность бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой или вдыханием холодного воздуха [33], что позволяет применять эти препараты при астме физического усилия.

Антилейкотриеновые препараты. В связи с доказанной ролью лейкотриенов в формировании наиболее важных патогенетических звеньев бронхиальной астмы одним из направлений фармакотерапии у детей с БА легкой и средней тяжести стало применение антилейкотриеновых препаратов, блокирующих рецепторы к лейкотриенам и препятствующих активации клеток-мишеней.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) являются первой медиаторспецифической терапией БА и представляют новый терапевтический класс препаратов в лечении болезни. Эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов была доказана в рандомизированных клинических исследованиях среди взрослых и детей с бронхиальной астмой [34]. Антилейкотриеновые препараты представляют особый интерес для педиатрической практики как нестероидные препараты для перорального приема. Не секрет, что у некоторых пациентов существует «фобия ингалятора». Кроме того, монтелукаст может назначаться один раз в день, что создает предпосылки для лучшего комплаенса.

В исследовании у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей астмой регулярный прием монтелукаста позволил снизить число обострений БА на 32% и уменьшить потребность в назначении ингаляционных ГКС [35].

В другом исследовании короткие курсы монтелукаста, назначаемые при первых признаках респираторной инфекции, также оказывали благоприятное влияние на течение болезни [36]. Важно отметить, что назначение низких доз ингаляционных ГКС в подобных случаях представляется малоэффективным [37].

У детей с персистирующей БА антилейкотриеновые средства более эффективны при нетяжелых случаях болезни, при ОВФ₁ более 75% от должного [38]. Так, у детей дошкольного и школьного возраста назначение этих препаратов позволяет в целом уменьшить выраженность симптомов БА, снижает потребность в ингаляциях бронхолитиков и позволяет увеличить показатели спирометрии, однако эффект лечения не был подтвержден в подгруппе с умеренным течением астмы [39].

Антилейкотриеновые препараты эффективны при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой [40], они снижают частоту обострений вирусиндуцированной БА у детей в возрасте 2–5 лет [41].

Можно утверждать, что монотерапия антилейкотриеновыми препаратами высокоэффективна и выступает в качестве альтернативы ингаляционным ГКС у детей с легкой персистирующей астмой, но при этом влияние ингаляционных ГКС на показатели спирометрии выражено в большей степени [42]. Однако у пациентов

со среднетяжелым течением болезни антилейкотриеновые средства существенно уступают ингаляционным ГКС и не должны назначаться в качестве монотерапии [43–45].

Комбинированная терапия ингаляционными ГКС и антилейкотриеновыми препаратами у детей пока еще изучена недостаточно хорошо (только два клинических исследования на эту тему). И хотя у взрослых такая терапия оказалась в целом эффективной [46], у детей она требует дополнительного изучения [47]. Кроме того, комбинация ингаляционных ГКС с антилейкотриеновыми препаратами в целом менее эффективна, чем комбинация ингаляционных ГКС с β_2 -агонистами длительного действия [47].

Поскольку сочетание аллергического ринита с БА у детей — частое явление, следует упомянуть, что назначение антилейкотриеновых препаратов в комплексной или монотерапии у этих пациентов весьма оправдано, что было показано в многочисленных исследованиях [34–36].

Антилейкотриеновые препараты достаточно безопасны, однако при использовании зафирлукаста имеется потенциальный риск нежелательных взаимодействий с рядом лекарственных средств, что делает применение монтелукаста более предпочтительным.

С целью контроля над симптомами БА среднетяжелого и тяжелого течения в комплексной терапии в настоящее время наиболее часто используются **β_2 -агонисты длительного действия** (формотерол и салметерол). Их фармакотерапевтическое действие связано со способностью расслаблять гладкую мускулатуру бронхов, усиливать мукоцилиарный транспорт, незначительно уменьшать бронхиальную гиперреактивность. При этом формотерол начинает действовать так же быстро, как β_2 -агонисты короткого действия, а эффект салметерола несколько отсрочен по времени.

Введение в комплекс терапии больным с недостаточно контролируемой средними и высокими дозами ИГКС бронхиальной астмой β_2 -агонистов длительного действия является более предпочтительным, чем увеличение дозы ИГКС. Сочетание ИГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов обладает синергизмом действия, связанным с особенностями механизма их действия на клеточном и молекулярном уровнях. Глюкокортикостероиды снижают десенситизацию и толерантность β_2 -рецепторов и повышают синтез β_2 -рецепторов в бронхах; пролонгированные β_2 -агонисты через механизм фосфорилирования стимулируют неактивный глюкокортикостероидный рецептор, в результате чего он становится более чувствительным к стероидам. Благодаря этому терапия ИГКС в комбинации с β_2 -агонистом длительного действия имеет более высокую терапевтическую эффективность, оказывает более выраженное противовоспалительное и бронхорасширяющее действие по сравнению с монокомпонентами. Важно помнить, что β_2 -агонисты длительного действия не должны назначаться в виде монотерапии, так как эти препараты не контролируют воспаление в дыхательных путях. Также препараты этой группы не должны назначаться для стартовой терапии БА, то есть у больных, которые раньше не получали ингаляционные ГКС.

При назначении β_2 -агонистов длительного действия и ингаляционных ГКС в виде свободных комбинаций всегда существует риск того, что больной, продолжая принимать β_2 -агонист, откажется от приема ГКС. По расчетам, выполненным специалистами FDA, этот риск особенно высок у детей и подростков и может приводить к повышению числа летальных исходов (у детей 4–11 лет — в 14,8 раза, а в группе детей 12–17 лет — в 5,6 раза) [48].

В связи с этим, FDA высказалось против назначения свободных комбинаций β_2 -агонистов длительного действия и ингаляционных ГКС у детей и подростков [49], т.е., пациенты, нуждающиеся в комбинированной терапии, должны получать фиксированные комбинации β_2 -агонистов и ингаляционных ГКС. К таким комбинациям, например, относятся будесонид/формотерол и салметерол/флутиказон.

Сравнительно недавно в клиническую практику контролирующей терапии БА был включен принципиально новый препарат, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела к иммуноглобулинам класса E. При его добавлении к терапии ингаляционными ГКС улучшается контроль над БА и снижается риск обострений у больных с тяжелым течением БА, но у больных, получающих ГКС внутрь, этот препарат менее эффективен. Из-за высокой стоимости терапии вопрос о назначении этого препарата должен решаться в индивидуальном порядке.

Терапия обострений БА

Целью лечения обострения является быстрое уменьшение обструкции бронхиального дерева и гипоксемии, а также предотвращение дальнейших рецидивов болезни. Для снятия у больных бронхиальной астмой остро возникших нарушений бронхиальной проходимости используют β_2 -агонисты, антихолинергические препараты, метилксантины.

Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия — основные препараты для купирования симптомов БА в любом возрасте. Однако у детей в возрасте до 1 года эффект этих препаратов меньше, а с 1 года до 5 лет начинает возрастать [50]. Взаимодействуя с β_2 -адренорецепторами бронхов, эти препараты вызывают бронходилатацию. Кроме того, воздействуя на тучные клетки, β_2 -агонисты частично подавляют высвобождение медиаторов болезни [51].

К β_2 -агонистам быстрого действия относят сальбутамол, тербуталин, фенотерол. Эффект β_2 -агонистов короткого действия проявляется уже в первые мин после ингаляции и достигает максимума к 10-й мин. Продолжительность действия этих препаратов составляет от 2 до 6 часов. Назначать их следует 3–4 раза в сут. Однако у больных с тяжелой бронхообструкцией эффект β_2 -агонистов быстро ослабевает, что может потребовать проведение дополнительных ингаляций с интервалом каждые 20 мин. Препараты этой группы высокоселективны, следовательно, имеют минимальные побочные эффекты. В то же время, при длительном бесконтрольном применении β_2 -агонистов короткого действия возможно усиление бронхиальной гиперреактивности и снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов к препарату.

Применение β_2 -агонистов короткого действия по потребности более эффективно, чем плановое назначение этих препаратов [52].

Наиболее частыми нежелательными эффектами β_2 -агонистов являются тремор, тахикардия, головная боль и беспокойство [53]. Очень высокие дозы этих препаратов способны вызывать гипокалиемию и удлинение интервала ST на ЭКГ, однако эти эффекты обычно не представляют потенциального риска для пациента [54, 55]. Гипоксия повышает выраженность нежелательных эффектов β_2 -агонистов [56].

Антихолинергические препараты. Холинолитики вызывают слабый и медленно развивающийся бронхорасширяющий эффект за счет снижения парасимпатического влияния на бронхиальный тонус [57]. Препараты этой группы недостаточно эффективны для купирования симптомов бронхообструкции за исключением у детей первых мес жизни. Так метаанализ 8 исследований показал, что однократное применение этих средств у детей старше 1 года с обострением БА не уменьшает необходимость госпитализации больного в стационар [58].

Ипратропия бромид является блокатором М-холинорецепторов. Он ослабляет опосредуемое ацетилхолином влияние парасимпатической вегетативной нервной системы на внутренние органы, оказывая бронходилатирующее действие и уменьшая секреторную деятельность слизистых желез. Назначение комбинированного препарата, включающего ипратропия бромид и фенотерол, позволяет одновременно оказывать возбуждающее действие на β_2 -адренорецепторы и блокировать М-холинорецепторы, что позволяет добиться более выраженного бронхолитического действия.

Метилксантины (теофиллин, Эуфиллин) обладают значительной бронхолитической активностью и продолжают использоваться в целях купирования симптомов бронхиальной астмы. Короткодействующие препараты теофиллина могут использоваться только для купирования обострения бронхиальной астмы, в частности тяжелого приступа бронхиальной астмы и астматического статуса. Они обладают таким же бронхорасширяющим эффектом, как ингаляционные β_2 -агонисты, но из-за высокой вероятности нежелательных эффектов их следует применять только в качестве альтернативной терапии.

Из семи исследований, посвященных применению теофиллина у детей в возрасте 5–9 лет, только одно убедительно показало, что внутривенные инфузии этого препарата позволяют улучшить показатели спирометрии и уменьшить выраженность симптомов [59]. С другой стороны, выраженные индивидуальные и возрастные различия в метаболизме создают опасность для передозировки этого препарата. На концентрацию теофиллина в крови влияют возраст, вирусная инфекция, температура тела и прием ряда лекарственных средств, включая макролидные антибиотики. Таким образом, использование теофиллина у детей является небезопасным и нежелательным.

При использовании бронхолитиков предпочтение отдается эпизодическому назначению. При увеличении частоты использования β_2 -агонистов более 3–4 раз в сут необходим пересмотр и усиление базисной терапии. При длительном бесконтрольном применении β_2 -агонистов возможно

усиление признаков бронхиальной гиперреактивности, что сопровождается более тяжелым течением болезни.

Таким образом, препаратами выбора при обострениях бронхиальной астмы у детей являются ИГКС, которые могут применяться в качестве эффективной альтернативы системным ГКС. За счет выраженного противовоспалительного действия ИГКС уменьшают отек стенки бронха, тем самым купируя обструкцию. Благодаря своим внегемным эффектам (уменьшение капиллярного кровотока в стенке бронха, увеличение активности β_2 -агонистов [60, 61]), ингаляционные ГКС начинают действовать уже через час после ингаляции, в этом плане значительно опережая ГКС для системного применения, которые начинают действовать у детей спустя 4–6 часов [62–64]. Метаанализ 17 исследований, в ходе которых 470 взрослых и 663 ребенка получали ингаляционные ГКС для купирования приступов БА, показал, что значимые сдвиги в показателях спирометрии ($ОФВ_1$) наблюдаются уже через 1 час после ингаляции ГКС [65].

В трех исследованиях [66, 67] было показано, что применение небулайзерной терапии будесонидом в условиях оказания неотложной помощи в 2 раза снижает риск повторных обращений. Данные еще 6 исследований у детей от 6 мес до 18 лет показали, что использования суспензии будесонида через небулайзер в стационаре не уступает по своей эффективности лечению системными ГКС [68–73], но позволяет добиться лечебного результата в более короткие сроки и, следовательно, снижает среднюю продолжительность госпитализации.

В исследовании Matthews и соавт. [74] у 46 детей и подростков (5–16 лет), госпитализированных в стационар с тяжелым обострением БА, спустя 24 часа после назначения ингаляции будесонида или приема преднизолона внутрь наблюдалось сходное увеличение ПСВ и улучшение симптомов, но наряду с этим увеличение $ОФВ_1$ отмечалось только в группе будесонида и не было зарегистрировано у больных, которые получали преднизолон.

У детей до 2 лет суспензия будесонида назначалась в дозе 0,25 мг каждые 6 часов, у более старших детей — в суточной дозе 2–2,5 мг, разделенной на несколько приемов. В условиях стационара будесонид через небулайзер может применяться вместе с системными ГКС, которые в этом случае, обычно, назначают однократно при поступлении ребенка в стационар.

Из системных ГКС при обострениях бронхиальной астмы у детей наиболее часто применяют преднизолон или метилпреднизолон. Назначение дексаметазона и других препаратов не оправдано в плане безопасности [75]. Оптимальные дозы и продолжительность терапии системными ГКС все еще остаются недостаточно изученными.

Хорошо известно, что **способ доставки лекарственного средства** не менее важен, чем сам препарат. **Ингаляционный путь введения** лекарственных средств имеет целый ряд преимуществ по сравнению с назначением препаратов внутрь. Благодаря ингаляциям аэрозоля или порошка можно добиться практически мгновенной реализации эффекта препарата в дыхательных путях. При этом возрастные и индивидуальные различия в активности печеночного метаболизма у детей не отражаются на эффективности ингаляционных препаратов. Наконец,

назначение препаратов в виде ингаляций снижает риск системных нежелательных эффектов глюкокортикостероидов и бронхолитиков.

Выбор средств доставки для терапии БА у детей зависит от возраста и способности ребенка выполнять инструкции, связанные с техникой ингаляции (табл. 2). При переходе на новые средства доставки, например с небулайзера на дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), возможно ухудшение контроля над астмой в тех случаях, когда ребенок не может усвоить правила пользования новым ингалятором и совершает ингаляции неправильно. В этом случае целесообразно временно вернуться к предшествующей системе доставки.

Небулайзер — универсальная система для доставки аэрозоля у детей любого возраста. Применение небулайзера не требует специальной техники вдоха, поэтому небулайзерная терапия может применяться даже у новорожденных. Небулайзер может применяться с одинаковым успехом как для поддерживающей терапии, так и для терапии обострений БА. Для доставки противоастматических препаратов следует использовать только струйные или мембранные небулайзеры. Для ингаляции через небулайзер должны использоваться только специально предназначенные для этой цели лекарственные формы: растворы и суспензии.

При ингаляции через небулайзер основная масса препарата теряется или осажается на пластиковых деталях небулайзера, таким образом, небулайзерная терапия требует применения препаратов в более высоких дозах, чем при ДАИ [76]. Например, после ингаляции суспензии будесонида у детей младшего возраста в дозе 1000 мкг легких достигает только 46 мкг препарата [77]. При назначении ингаляционных ГКС через небулайзер доля препарата, осаждающегося в ротоглотке у детей (15%), в несколько раз меньше, чем при назначении ДАИ или порошковых ингаляторов, таким образом, назначение ГКС через небулайзер представляется более безопасным в плане развития местных и системных нежелательных эффектов [78].

У 38% детей первых лет жизни ингаляции сопровождаются плачем [79]. При использовании ДАИ со спейсером плач снижает легочную депозицию препаратов примерно в 6 раз [80]. В то же время, при ингаляции через небулайзер влияние плача выражено меньше и депозиция снижается лишь в 2,4 раза [81].

Опираясь на приведенные выше данные, можно сделать вывод о том, что у детей первых лет жизни небулайзер обеспечивает более надежную доставку препарата

в дыхательные пути по сравнению с ДАИ со спейсером. Данные двух очень крупных (более 10 000 детей в возрасте до 8 лет) эпидемиологических исследований также свидетельствуют о преимуществах назначения препаратов через небулайзер [82, 83]: в этих исследованиях назначение ГКС через небулайзер позволило в большей степени снизить риск обострений бронхиальной астмы, чем применение любых других способов доставки ГКС (ДАИ, ДАИ со спейсером, порошковые ингаляторы).

Спейсер с лицевой маской может применяться для ингаляций у детей с первых месяцев жизни. Аккумулированная в спейсере аэрозоль достаточно быстро осажается на стенках спейсера так, что количество аэрозоля в спейсере снижается наполовину за 10 сек. Таким образом, ингаляция через спейсер должна проводиться достаточно быстро. При этом желательно использовать спейсеры с антистатическим покрытием [84].

Дозированные аэрозольные ингаляторы в настоящее время представлены современными бесфреоновыми аэрозолями (в качестве пропеллента применяется гидрофторалкан — HFA), которые отличаются меньшим средним диаметром аэрозольных частиц и меньшей скоростью потока аэрозоля на выходе из ингалятора. Благодаря этому, бесфреоновые ингаляторы обеспечивают большую степень легочной депозиции частиц (до 35% доставленной дозы) по сравнению с традиционными аэрозолями на основе фреона (5–15% доставленной дозы) [85].

Порошковые ингаляторы относятся к устройствам пассивного типа, т.е. выделение препарата в них происходит под воздействием потока воздуха, создаваемого вдохом больного. Благодаря этому, порошковые ингаляторы не требуют координации вдоха, которая необходима для эффективного использования ДАИ. Применение порошковых ингаляторов у детей в возрасте старше 5 лет является более оправданным, чем использование ДАИ, особенно если речь идет о назначении ингаляционных ГКС. В этом случае порошковые ингаляторы способны обеспечить более стабильный уровень легочной депозиции и меньшее число ошибок, связанных с техникой ингаляций.

Таким образом, несмотря на то, что бронхиальная астма требует пожизненного лечения, в настоящее время доказано, что адекватная терапия позволяет контролировать клинические проявления болезни — симптомы, нарушения сна, ограничения повседневной активности, нарушения функции легких, потребность в препаратах неотложной помощи. При контролируемой астме возмож-

Таблица 2. Выбор средств доставки лекарственного средства в зависимости от возраста ребенка

Путь назначения	Возраст		
	До 4 лет	4–6 лет	7 лет и старше
Небулайзер	+	+	+
ДАИ + спейсер небольшого объема	+		
ДАИ + спейсер большого объема (750 мл)		+	+
Порошковый ингалятор		±	+
ДАИ			+

Примечание. ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор.

но не более чем случайное возобновление симптомов и крайне редкое развитие тяжелых обострений болезни. Благодаря современным научным достижениям, понимание патогенеза бронхиальной астмы вышло на новый уровень, стало возможным ее эффективное лечение. В последние годы в большинстве стран мира и в нашей

стране в клиническую практику внедрены высокоактивные, эффективные и патогенетически обоснованные препараты и средства их введения, которые в значительной степени позволяют решать задачу контроля течения бронхиальной астмы и поддержания качества жизни больных на достаточно высоком уровне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-Dose Inhaled Corticosteroids and the Prevention of Death from Asthma // *NEJM*. — 2000; 343: 332–336.
2. Barnes P.J., Adcock I.M. How do corticosteroids work in asthma? // *Annals of Internal Medicine*. — 2003; 139: 359–370.
3. Powell H., Gibson P.G. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2003; 4: CD004109. DOI:10.1002/14651858.
4. Edsbacker S., Brattsand R. Budesonide fatty-acid esterification: a novel mechanism prolonging binding to airway tissue // *Annals Allergy, asthma and Immunology*. — 2002; 88 (6): 609–616.
5. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma // *N. Engl J. Med*. — 2000; 343: 1054–1063.
6. Selroos O., Lofroos A.B., Pietinalho A. et al. Asthma control and steroid doses 5 years after early or delayed introduction of inhaled corticosteroids in asthma: a real-life study // *Respir Med*. — 2004; 98: 254–262.
7. Iruen E.M. The corticosteroid dose-response curve in asthma and how to identify patients for adjunctive and alternate therapies // *SA Fam Pract*. — 2006; 48 (2): 34–42.
8. Powell H., Gibson P.G. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach // *J. Med*. — 2003; 178: 223–225.
9. Holt S., Suder A., Weatherall M. et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis // *BMJ*. — 2001; 323: 1–8.
10. Peden D., Berger W., Noonan M. et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large paediatric population with persistent asthma // *J. Allergy Clin Immunol*. — 1998; 102: 32–38.
11. Katz Y., Lebas F.X., Medley H.V. et al. Fluticasone propionate 50 micrograms BID versus 100 micrograms BID in the treatment of children with persistent asthma. Fluticasone Propionate Study Group // *Clin Ther*. — 1998; 20: 424–437.
12. Masoli M., Weatherall M., Holt S. et al. Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate // *Arch Dis Child*. — 2004; 89: 902–907.
13. Verberne A.A., Frost C., Duiverman E.J. et al. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group // *J. Am. Respir Crit Care Med*. — 1998; 158: 213–219.
14. Adams N., Bestall J., Jones P. Budesonide at different doses for chronic asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2000; 2: Art. No.: CD003271. DOI:10.1002/14651858.CD003271.
15. Shapiro G., Bronsky E.A., LaForce C.F. et al. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma // *J. Pediatr*. — 1998; 132: 976–982.
16. Zhang L., Axelsson I., Chung M., Lau J. Dose Response of Inhaled Corticosteroids in Children With Persistent Asthma: A Systematic Review // *Pediatrics*. — 2011; 127 (1): 129–138.
17. Fleming L., Wilson N., Bush A. Difficult to Control Asthma in Children // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. — 2007; 7 (2): 190–195.
18. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. — 2007: 1–417. URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines>.
19. Cree C.P. et al. *J Aerosol Med*. — 2006; 19: 466–472.
20. Adams N.P., Bestall J.C., Lasserson T.J. et al. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2005; 4: Art. No.: CD003135. DOI:10.1002/14651858.CD003135.pub3.
21. Narendra-Nathan P. et al. *J. Allergy Clin Immunol*. — 1990; 85 (1, pt 2): 198.
22. Adams N.P., Bestall J.C., Lasserson T.J. et al. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2005; 4: Art. No.: CD003135. DOI:10.1002/14651858.CD003135.pub3.
23. Adams N.P., Bestall J.C., Jones P.W. et al. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2005; 3: Art. No.: CD003534. DOI:10.1002/14651858.CD003534.pub2.
24. Sharek P.J., Bergman D.A. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis // *Pediatrics*. — 2000; 106 (1): E8.
25. Hochhaus G., Mollmann H., Derendorf H., Gonzalez-Rothi R.J.J. *Clin Pharmacol*. — 1997; 37: 881–892.
26. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis // *Arch Intern Med*. — 1999; 159: 941–955.
27. Todd G.R., Acerini C.L., Ross-Russell R. et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom // *Arch Dis Child*. — 2002; 87: 457–461.
28. Материалы FDA Pediatric Advisory Committee Meeting. — 2004. URL: <http://www.fda.gov>
29. Anthracopoulos M.B., Papadimitriou A., Panagiotakos D.B. et al. Growth deceleration of children on inhaled corticosteroids is compensated for after the first 12 months of treatment // *Pediatr Pulmonol*. — 2007; 42: 465–470.
30. Agertoft L., Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma // *N. Engl. J. Med*. — 2000; 343: 1064–1069.
31. Robinson D.S., Campbell D.A., Durham S.R. et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma // *Eur Respir J*. — 2003; 22: 478–483.
32. Guevara J.P., Ducharme F.M., Keren R. et al. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2006; 2: Art. No.: CD003558. DOI:10.1002/14651858.CD003558.pub2.
33. Spooner C.H., Saunders L.D., Rowe B.H. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2000; 2.
34. 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; 171: 315–322.
35. 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; 171: 315–322.
36. Robertson C.F., Price D., Henry R. et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am.J. Respir Crit Care Med*. — 2007; 175: 323–329.
37. McKean M., Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2000; 1: Art. No.: CD001107. DOI:10.1002/14651858.CD001107.
38. Becker A., Swern A., Tozzi C.A. et al. Montelukast in asthmatic patients 6 years–14 years old with an FEV1 > 75% // *Curr Med Res Opin*. — 2004; 20: 1651–1659.
39. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group // *JAMA*. — 1998; 279: 1181–1186.

40. 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; 28 (2): 291–295.
41. Bisgaard H., Zielen S., Garcia Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2 to 5 yearold children with intermittent asthma // *Am. J. Respir Crit Care Med.* — 2005; 171 (4): 315–322.
42. Garcia Garcia M.L., Wahn U., Gilles L. et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6-to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study // *Pediatrics.* — 2005; 116: 360–369.
43. Ostrom N.K., Decotiis B.A., Lincourt W.R. et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma // *J. Pediatr.* — 2005; 147: 213–220.
44. Sorkness C.A., Lemanske R.F., Jr. Mauger D.T. et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial // *J. Allergy Clin Immunol.* — 2000; 19: 64–72.
45. Jat G.C., Mathew J.L., Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 2006; 97: 397–401.
46. Ducharme F., Schwartz Z., Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2004; 1: Art. No.: CD003133. DOI:10.1002/14651858.CD003133.pub2.
47. Ducharme F.M., Lasserson T.J., Cates C.J. Long-acting beta2-agonists versus antileukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2006; 4: Art. No.: CD003137. DOI:10.1002/14651858.CD003137.pub3.
48. Levenson M. Long-Acting Beta-Agonists and Adverse Asthma Events. Statistical Review and Evaluation. Center for Drug Evaluation and Research. — 2008. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf>.
49. Badrul A.C. The FDA and Safe Use of Long-Acting Beta-Agonists in the Treatment of Asthma // *N. Engl. J. Med.* — 2010; 362: 1169–1171.
50. Turner D.J., Landau L.I., LeSouef P.N. The effect of age on bronchodilator responsiveness in children // *Pediatr Pulmonol.* — 1993; 15: 98–104.
51. O'Connor B.J., Fuller R.W., Barnes P.J. Non-bronchodilator effects of inhaled b2-agonists // *Am. J. Respir Crit Care Med.* — 1994; 150: 381–387.
52. Taylor D.R., Sears M.R., Herbison G.P. et al. Regular inhaled beta agonist in asthma: Effects on exacerbations and lung function // *Thorax.* — 1993; 48: 134–138.
53. Mazer B., Figueroa-Rosario W., Bender B. The effect of albuterol aerosol on fine-motor performance in children with chronic asthma // *J. Allergy Clin Immunol.* — 1990; 86: 243–248.
54. Lipworth B.J., Clark R.A., Fraser C.G. et al. The biochemical effects of high-dose inhaled salbutamol in patients with asthma // *Eur. J. Clin Pharmacol.* — 1989; 36: 357–360.
55. Newhouse M.T., Chapman K.R., McCallum A.L. et al. Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma // *Chest.* — 1996; 110: 595–603.
56. Lipworth B.J. Revisiting interactions between hypoxaemia and beta2-agonists in asthma // *Thorax.* — 2001; 56: 506–507.
57. Sears M.R. Inhaled beta agonists // *Ann Allergy.* — 1992; 68: 446.
58. Plotnick L.H., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2000; 3: Art. No.: CD000060. DOI:10.1002/14651858.CD000060.
59. Mitra A., Bassler D., Watts K. et al. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2005; 2: Art. No.: CD001276. DOI:10.1002/14651858.CD001276.pub2.
60. Horvath G., Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma // *Eur Respir J.* — 2006; 27: 172–187.
61. Losel R., Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones // *Nat Rev Cell Biol.* — 2003; 4: 46–56.
62. Scarfone R.J., Fuchs S.M., Nager A.L., Shane S.A. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma // *Pediatrics.* — 1993; 92: 513–518.
63. Storr J., Barrell E., Barry W., Lenney W., Hatcher G. Effect of a single oral dose of prednisolone in acute childhood asthma // *Lancet.* — 1987; 1: 879–882.
64. Rodrigo G., Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of adult acute asthma treatment: an evidence-based evaluation // *Chest.* — 1999; 121: 1977–1987.
65. Rodrigo G. Rapid Effects of Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma: An Evidence-Based Evolution // *Chest.* — 2006; 130: 1301–1311.
66. Nana A., Youngchaiyud P., Charoenratanakul S. et al. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack // *J. Asthma* 1998; 35: 647–655.
67. Rowe B.H., Bota G.W., Fabris L. et al. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial // *J. Am. Med Assoc.* — 1999; 281: 2119–2126.
68. Singhi S., Banerjee S., Nanjundaswamy H. Inhaled budesonide in acute asthma // *J Paediatr Child Health.* — 1999; 35: 483–487.
69. Devidayal, Singhi S., Kumar L., Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma // *Acta Paediatr.* — 1999; 88: 835–840.
70. Volovitz B., Bentur L., Finkelstein Y. et al. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: a controlled comparative study with oral prednisolone // *J. Allergy Clin Immunol.* — 1998; 102: 605–609.
71. Sung L., Osmond M.H., Klassen T.P. Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma // *Acad Emerg Med.* — 1998; 5: 209–213.
72. Sekerel B.E. et al. *Acta Paediatr.* — 2005; 94: 1372–1377.
73. Nuhoglu Y. et al. *J Invest Allergol Clin Immunol.* — 2005; 15: 197–200.
74. Matthews E.E., Curtis P.D., McLain B.I. et al. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma // *Acta Paediatr* 1999; 88: 841–843.
75. Hendeles L. Selecting a systemic corticosteroid for acute asthma in young children // *J. Pediatr.* — 2003; 142: S40–44.
76. Connor W.T., Dolovich M.B., Frame R.A., Newhouse M.T. Reliable salbutamol administration in 6 to 36 month old children by means of a metered dose inhaler and aerochamber with mask // *Pediatr Pulmonol.* — 1989; 6: 263–267.
77. Jackson V. *Pulmicort. International Product Monograph* // AstraZeneca Global. — 2008. — P. 95.
78. Heyder J., Gebhart J., Rudolf G. et al. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005–15 μm // *J. Aerosol Sci.* — 1986; 17: 811–825.
79. Marguet C., Couderc L., Le Roux P. et al. Inhalation treatment: errors in application and difficulties in acceptance of the devices are frequent in wheezy infants and young children // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2001; 12. (4): 224–230.
80. Devadason S.G., Huang T., Walker S. et al. Distribution of technetium-99m-labelled QVAR delivered using an Autohaler device in children // *J. Eur Respir.* — 2003; 21: 1007–1101.
81. Schuepp K.G., Devadason S.G., Roller C. et al. Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma // *Respir Med.* — 2009; 103: 1738–1745.
82. Camargo C.A., Ramachandran S., Ryskina K.L. et al. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan // *J. Am Health-Syst Pharm.* — 2007; 64: 1054–1106.
83. McLaughlin T., Leibman C., Patel P. and Camargo C.A. Risk of recurrent emergency department visits or hospitalizations in children with asthma receiving nebulized budesonide inhalation suspension compared with other asthma medications // *Curr Med Res Opin.* — 2007; 23 (6): 1319–1328.
84. Bisgaard H., Anhoj J., Klug B., Berg E. A nonelectrostatic spacer for aerosol delivery // *Arch Dis Child.* — 1995; 73: 226–230.
85. *Drug Delivery to the Lung* / Edited by Bisgaard H. — NY, 2002.