

И.И. БАЛАБОЛКИН
Е.С. ТЮМЕНЦЕВА
Научный Центр Здоровья
Детей РАМН,
Москва, Россия

УДК 616.248-058.86-08

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Рассматриваются особенности применения ингаляционных кортикостероидов у детей при бронхиальной астме. Обсуждаются побочные эффекты и меры их профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, глюкокортикостероиды, побочные эффекты, средства доставки.

Имунопатология, аллергология, инфектология 2001, 3: 38-47.

USING OF INHALATIVE CORTICOSTEROIDS IN TREATMENT OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA.

I.I. BALABOLKIN, E.S. TIUMENTSEVA

Scientific Health Center of RAMS, Moscow, Russia

Several approaches to treatment of children bronchial asthma with inhalative corticosteroids were examined. The possible side effects of this therapy and principles of their prophylaxis are discussed.

KEY WORDS: bronchial asthma, corticosteroids, side effects.

Immunopathol., allergol., infectol. 2001, 3: 38-47.

Принципиально важное положение современного представления о бронхиальной астме - это признание ведущим звеном патогенеза заболевания хронического воспаления дыхательных путей [1-7].

Своеобразие воспаления при бронхиальной астме заключается в сочетании иммунологических и иных механизмов. Адекватность проводимого лечения является главным фактором, влияющим на течение заболевания и его отдаленный прогноз [8-10].

Основу базисной терапии бронхиальной астмы составляют препараты, обладающие противовоспалительной активностью: кромогликат натрия (Интал), недокромил натрия (Тайлед) и глюкокортикостероиды [11, 12]. Глюкокортикостероиды, с их многогранным действием на все звенья патогенеза заболевания, занимают в терапии бронхиальной астмы

особое место [2, 8, 13-16]. Они оказывают свое воздействие на клетку путем взаимодействия со специфическими глюкокортикоидными рецепторами, усиливая или подавляя синтез того или иного вещества [17-22]. Мишенями действия глюкокортикоидов являются гены, кодирующие синтез противовоспалительных веществ либо подавляющие экспрессию провоспалительных факторов. Глюкокортикостероиды воздействуют на течение бронхиальной астмы следующим образом:

- блокируют синтез бронхоконстрикторных и провоспалительных веществ;
- усиливают бронхорасширяющее действие адrenomиметиков, увеличивая экспрессию b2-адренорецепторов дыхательных путей;
- способствуют подавлению нейрогенного воспаления;

– опосредованно уменьшают бронхиальный кровоток и экссудацию плазмы крови, подавляя синтез оксида азота;

– повышают синтез вазокортина, способствуя уменьшению проницаемости сосудов на уровне посткапиллярных венул;

– препятствуют проникновению в очаг воспаления некоторых клеток, особенно эозинофилов, и способствуют их апоптозу;

– прямо или опосредованно инактивируют воспалительные ферменты, такие, как трипсин;

– способствуют снижению продукции IgE [23].

Глюкокортикоиды применяются для лечения бронхиальной астмы более 40 лет. В 60-70 годы двадцатого столетия в основном использовались системные глюкокортикоиды, применение которых позволяло снять обострение бронхиальной астмы и контролировать течение болезни.

Известно, что длительный прием системных глюкокортикоидов, особенно в больших дозах, довольно часто сопровождается развитием побочных эффектов, усугубляющих тяжесть состояния больного. Среди них были отмечены: синдром Иценко-Кушинга, подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нарушение процессов роста и окостенения, развитие остеопороза и компрессионных переломов позвоночника, нарушение полового созревания, гипергликемия, развитие задней субкапсулярной катаракты, повышение внутриглазного давления.

Появление ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) открыло новые перспективы и подходы к лечению бронхиальной астмы [15]. Их применение основано на мощном местном противовоспалительном действии [24-26]. Кроме того, использование ингаляционных глюкокортикоидов в течение нескольких месяцев у больных бронхиальной астмой способствует уменьшению гиперреактивности дыхательных путей, ослабляет спазмогенные влияния многих биологически активных веществ (гистамина, брадикинина, ацетилхолина, аденозина), и факторов внешней среды (холодного и влажного воздуха, двуокси углерода) [1, 27-29]. Являясь в настоящее время наиболее эффективным методом профилактической и поддерживающей терапии тяжелой бронхиальной астмы, ингаляционные глюкокортикоиды рассматриваются как препараты выбора у больных со среднетяжелым течением заболевания, при ухудшении состояния, наличии неконтролируемых симптомов, снижении функции

внешнего дыхания и отсутствии эффективности противовоспалительной терапии Инталом или Тайледом [1, 30]. Таким образом, ингаляционные глюкокортикоиды на сегодняшний день занимают ведущее место в лечении и профилактике обострений бронхиальной астмы тяжелого и среднетяжелого течения, вытесняя системное применение кортикостероидов [30, 31, 32].

Имеются данные, что при применении ингаляционных глюкокортикоидов без использования специальных средств доставки, только 10-20% препарата достигают дыхательных путей, в то время как 80-90% задерживаются в полости рта и затем проглатываются. После всасывания в желудочно-кишечном тракте глюкокортикоиды поступают в кровь [33]. Низкая биодоступность является особенностью ингаляционных глюкокортикоидов. Благодаря этому, даже длительная терапия не приводит к серьезным осложнениям, хотя полностью исключить риск побочных эффектов вряд ли возможно [34]. Для снижения потенциального риска развития побочных эффектов рекомендуется использовать специальные средства доставки (спейсер, небулайзер), полоскать ротоглотку после каждой ингаляции, проводить мониторинг темпов роста детей. Предпочтительнее проведение комбинированной терапии средне-низкими дозами ингаляционных глюкокортикоидов в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия, дюранными теофиллинами или антагонистами лейкотриеновых рецепторов [35-37].

Данные исследований *in vivo* и *in vitro* свидетельствуют о том, что на клиническую эффективность ингаляционных глюкокортикоидов прежде всего оказывает влияние суточная доза препарата и длительность непрерывной терапии. Применение средних и высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов позволяет быстро снять обострение бронхиальной астмы [38, 39]. Однако наиболее важным критерий определения подходящей дозы остается мнение лечащего врача. Суточные дозы ингаляционных глюкокортикоидов, используемые при бронхиальной астме, представлены в таблице 1 [40-42].

Более выраженной противовоспалительной активностью обладает Флутиказона пропионат (Фликсотид) и Будесонид [43]. Достаточно выраженный противовоспалительный эффект может быть достигнут при назначении эквивалентных доз Беклометазона пропионата, Флунисолида, Триамцинолона

Таблица 1

**Рекомендуемые дозы ингаляционных глюкокортикостероидов
при бронхиальной астме у детей.**

Препарат	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза
Беклометазона дипропионат	100-350 мкг\сут	350-700 мкг\сут	>700 мкг\сут
Будесонид	100-200 мкг\сут	200-400 мкг\сут	>400 мкг\сут
Флунисолид	500-700 мкг\сут	1000-1250 мкг\сут	>1250 мкг\сут
Флутиказона пропионат	100-200 мкг\сут	200-450 мкг\сут	>450 мкг\сут
Триамцинолона ацетонид	400-800 мкг\сут	800-1200 мкг\сут	>1200 мкг\сут

Таблица 2

**Сравнительная местная активность, полувремя связывания кортикостероидного
рецептора, аффинность связывания с рецептором ИГКС в тесте по MacKenzie.**

Препарат	Местная активность*	Полувремя связывания кортикоидного рецептора (час)	Аффинность связывания с рецептором
Триамцинолона Ацетонид	330	3,9	3,6
Флунисолид	330	3,5	1,8
Беклометазона дипропионат	600	7,5	13,5
Будесонид	980	5,1	9,4
Флутиказона пропионат	1200	10,5	18,0

* Результаты теста по MacKenzie, где 1 - активность дексаметазона

Таблица 3

Средства доставки для ингаляционных глюкокортикостероидов

Средство	Возраст детей	Оптимальная техника	Терапевтические особенности
Дозированный ингалятор	Дети старше 5 лет	Нажать на клапан в начале медленного глубокого вдоха и задержать дыхание на 10сек.	Из-за сложности координировать момент вдоха и нажатия на клапан баллона (особенно детям младше 5 лет), около 80% дозы препарата оседает в ротоглотке
Дозированный ингалятор, активируемый вдохом	Дети старше 5 лет	Быстро и глубоко вдохнуть и задержать дыхание на 10 сек	Применение данного устройства рекомендовано пациентам, не способным координировать вдох и нажатие на клапан баллона. Требуется быстрого и глубокого вдоха для активации клапана.
Порошковые ингаляторы	Дети от 5 лет	Быстро и глубоко вдохнуть	При правильной технике эффективность ингалятора может быть выше, чем при использовании дозированного ингалятора
Спейсеры	Дети старше 4 лет	Медленно глубоко вдохнуть или сделать несколько вдохов сразу после распыления препарата	Применение спейсера уменьшает количество препарата, оседающего в ротоглотке, уменьшая риск развития местных и системных побочных реакций.
Спейсеры	Дети младше 4 лет	На каждую ингаляцию – однократное распыление препарата. При использовании лицевой маски сделать 3-5 вдохов после каждого распыления препарата	Применение спейсера уменьшает количество препарата, оседающего в ротоглотке, уменьшая риск развития местных и системных побочных реакций.
Небулайзеры	< 2лет	Медленно дышать, периодически делать глубокие вдохи. При невозможности ингаляции через загубник использовать лицевую маску.	Проведение ингаляций требует много времени, однако пациент избавлен от необходимости координации дыхания.

ацетонида. Фармакотерапевтическая характеристика ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых при бронхиальной астме у детей, представлена в таблице 2 [40, 44, 45].

Наиболее эффективно лечение ингаляционными глюкокортикостероидами с применением спейсеров, небулайзеров, порошковых ингаляторов [9,35,91]. В таблице №3 представлены средства доставки ингаляционных глюкокортикостероидов.

Характеристика ингаляционных глюкокортикоидов

Беклометазона дипропионат (Бекотид, Беклофорте) является одним из наиболее часто используемых ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов. В клинической практике применяется уже 25 лет и рассматривается как “золотой стандарт” глюкокортикоидной терапии. Обладает минимальным системным действием. Для ингаляций Бекотида, Беклофорте производятся специальные спейсеры - “Волюматик” (клапанный спейсер большого объема для взрослых) и “Бэбихалер” (2-х клапанный спейсер малого объема с силиконовой лицевой маской для детей раннего возраста).

Флутиказона пропионат (Фликсотид) - новый ингаляционный глюкокортикоид. Для ингаляций Фликсотид используют специальные спейсеры - “Волюматик” и “Бэбихалер”. Фликсотид имеет наибольшее сродство к глюкокортикоидным рецепторам, примерно в 2 раза превосходя Будесонид. Обладает мощным местным противовоспалительным действием, в 2 раза более сильным, чем Беклометазон. Имеет несколько большую системную активность, чем Будесонид (несмотря на более низкую биодоступность), но она проявляется только при назначении очень высоких доз. При использовании Флутиказона в виде сухого порошка системные эффекты значительно снижаются [49]. При его применении значительно быстрее улучшается функция легких. Есть сведения, что применение препарата в высоких дозах может приводить к появлению побочного эффекта в виде снижения функции коры надпочечников [50, 51, 52].

Будесонид (Пульмикорт, Бенакорт) - высокоактивный препарат. Имеет повышенную аффинность к глюкокортикоидным рецепторам (в 15 раз превосходит преднизолон) и обладает низкой системной биодоступностью (10-15%), так как почти на 90%

инактивируется в печени во время первого прохождения. Препарат меньше влияет на функцию надпочечников, чем Беклометазон [53, 54]. При ингаляционном применении Будесонид оказывает несколько более сильный эффект, чем Беклометазон. Используется в таких же дозах, как и беклометазона дипропионат.

Флунисолид (Ингакорт) - препарат в обычных дозах обладает низкой противовоспалительной активностью по сравнению с Флутиказона пропионатом и Будесонидом. Несмотря на высокие терапевтические дозы препарат практически не имеет системных эффектов, т.к. уже при первом прохождении через печень на 95% превращается в неактивное вещество. Средство доставки - дозированный ингалятор 250 мкг/доза, дополнительно производится спейсер. По местной активности уступает Беклометазону, применяется в более высоких дозах. Вероятность системного действия выше, а развитие кандидоза ротовой полости отмечается реже. Описаны побочные эффекты при применении Игакорта: локальный микоз (кандидоз, асперигеллез) полости рта, глотки, гортани у 34% больных, примерно у 10% пациентов - желудочно-кишечные расстройства, головокружения, у 1-3% больных - усиление аппетита, повышение веса.

Триамцинолона ацетонид (Азмакорт) - практически не отличается от Флунизолида (Ингакорта) по терапевтической эффективности. Вероятность развития системных эффектов у этого препарата выше, вызывает у ряда больных похудание, слабость, мышечные атрофии, отмечается более частое развитие гастродуоденальных язв и вазомоторного синдрома с ощущением прилива крови к голове. Поэтому для длительного применения препарат мало пригоден.

При проведении клинических исследований, проведенных для сравнения системной биодоступности ингаляционных глюкокортикостероидов, были выявлены следующие результаты:

- Беклометазона дипропионат, Флунисолид и Триамцинолона ацетонид имеют эквивалентную, дозозависимую системную активность [55, 56, 57];
- при сравнении Будесонида и Беклометазона дипропионата получены различные результаты. В одних исследованиях продемонстрирована эквивалентная системная активность, в других несколько меньший эффект Будесонид [58, 59, 60, 61, 62, 63];
- Флутиказона пропионат в дозе 400 - 2000 мкг больше угнетает надпочечники, чем Будесо-

нид в эквивалентных дозах, однако эквивалентные терапевтические дозы Флютиказона пропионата в два раза меньше, чем Будесонида, поэтому Флютиказона пропионат имеет схожую или меньшую активность в отношении супрессии надпочечников, чем Будесонид при применении в эквивалентных дозах.

Особенности применения ингаляционных глюкокортикостероидов у детей младше 5 лет

В настоящее время ингаляционные глюкокортикостероиды являются единственными препаратами базисной терапии у детей младше 3 лет, чья эффективность доказана исследованиями, проведенными в течение длительного периода времени [64, 65, 66]. При выборе ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве базисной терапии у детей раннего возраста врач должен оценивать риск развития побочных эффектов. Результаты предварительных исследований свидетельствуют, что надлежащий контроль астмы при помощи ингаляционных глюкокортикостероидов в раннем возрасте может предотвратить прогрессирование заболевания в будущем. Получены доказательства того, что применение ингаляционных глюкокортикостероидов снижает смертность от бронхообструкции в раннем возрасте [67]. Рекомендуется тщательно контролировать применение ингаляционных глюкокортикостероидов. При отсутствии эффекта препарат необходимо отменить, при наличии стойкого положительного эффекта стоит рассмотреть возможность снижения дозы до минимальной, обеспечивающей хороший клинический эффект. При тяжелом течении заболевания рекомендуется использование высоких доз для быстрого достижения контроля симптомов, с последующим снижением дозы через 2 - 3 месяца после получения устойчивого клинического эффекта. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что эффект недокромила натрия суммируется с эффектом ингаляционных глюкокортикостероидов, что позволяет снизить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов, однако подобная комбинированная терапия отличается высокой стоимостью [60]. Некоторые врачи предпочитают терапию с постепенным увеличением дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, хотя такой подход наименее обоснован.

Побочные эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов

В настоящее время ингаляционные глюкокортикостероиды являются эффективными средствами базисной терапии, позволяющими контролировать течение бронхиальной астмы. В целом они хорошо переносятся и являются безопасными в рекомендуемых дозах. Системные эффекты были зафиксированы при применении высоких доз препаратов, но их клиническое значение остается не ясным. Более того, имеется индивидуальная вариабельность дозозависимых эффектов, и поэтому некоторые пациенты могут иметь системные побочные эффекты при применении низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов, что, возможно, обусловлено индивидуальной чувствительностью пациента к препарату. Современные исследования оправдывают применение ингаляционных глюкокортикостероидов, особенно в малых и средних дозах.

Кандидоз полости рта является наиболее распространенным побочным эффектом ингаляционных глюкокортикостероидов. Позитивные результаты посева на *Candida* отмечаются у 45 - 58 процентов пациентов, тогда как клинически молочница диагностируется у 0 - 34 процентов пациентов, принимающих ингаляционные глюкокортикостероиды [68]. Рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* в полости рта и глотке является результатом подавляющего действия ингаляционных кортикостероидов на защитные функции нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов на поверхности слизистой оболочки. При применении низких доз кандидоз не является распространенной проблемой и отмечается примерно у 5% больных бронхиальной астмой, факторами риска развития кандидоза являются неправильное пользование ингалятором, ингаляции более 2 раз в день, одновременное применение антибиотиков и/или глюкокортикостероидов внутрь [69]. Меры профилактики кандидоза: применение препарата перед едой, полоскание полости рта и гортани после ингаляции, использование спейсера. Активная кандидозная инфекция требует применения местных или системных противогрибковых препаратов.

Дисфония отмечается у 5 - 50% больных бронхиальной астмой, применяющих ингаляционных глюкокортикостероидов, и ассоциирована с высокими дозами препаратов [68]. Дисфонию при использовании ингаляций кортикостероидов связывают с дискинезией мускулатуры, контролирующей напря-

жение голосовых связок. Неспецифическое раздражение голосовых связок пропеллентом – фреоном, содержащимся в дозированном аэрозольном ингаляторе в качестве газа - вытеснителя, может также вызывать дисфонию [46]. Она обратима и проходит при отмене препарата. Основным методом профилактики данного осложнения является применение спейсера.

Рефлекторный кашель и бронхоспазм являются одними из наиболее часто встречающихся побочных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов. Риск их возникновения может быть уменьшен путем изменение маневра вдоха, использованием специального средства доставки препарата (спейсера, небулайзера) или предварительным приемом b2-агонистов.

Влияние на рост. Важно учитывать потенциальные эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов на рост детей, поскольку данные препараты обычно применяются на протяжении длительного времени [70]. В то же время, отмечается, что тяжелое течение заболевания само по себе может приводить к отставанию в физическом развитии детей. На рост детей, больных бронхиальной астмой и не получающих ингаляционных глюкокортикостероидов в любой форме, может оказывать влияние целый ряд факторов, как-то: сопутствующая атопия, тяжесть астмы, пол и другие [60, 71, 72]. Детская астма, по всей вероятности, ассоциирована с некоторой задержкой роста, хотя и не приводит к снижению финального взрослого роста [71, 73]. В ряде исследований продемонстрирована некоторая задержка роста у детей, больных бронхиальной астмой и леченных ингаляционными глюкокортикостероидами [74-76]. Контролируемое исследование в течение 1 года выявило меньшие темпы роста у детей, принимающих Беклометазона дипропионат в дозе 400 мкг/день (без использования спейсера), по сравнению с детьми, принимающими Теофиллин перорально [12]. Схожие результаты получены в работе Doull и коллег [77], однако исследователям не удалось обнаружить активацию роста при отмене ингаляционных глюкокортикостероидов в течение 5 месяцев. Полученные результаты этих непродолжительных исследований не могут отражать эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов на рост вообще. В неконтролируемом исследовании с повторными наблюдениями в течение 1 - 5 лет не обнаружено влияния Будесонида (средняя доза - 800 мкг/день) на рост детей препубертатного возраста [78].

В подавляющем большинстве исследований не продемонстрировано негативных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов в дозах 400 - 800 мкг/день на рост ребенка.

Остеопороз. Механизмами развития глюкокортикостероид-индуцированного остеопороза являются уменьшение абсорбции кальция в кишечнике и усиление его выведения с мочой, что сопровождается повышением выработки паратгормона и, вероятно, приводит к усиленной резорбции кости [22]. Замедление дифференцировки и ускоренный апоптоз остеобластов реализуются в замедлении формирования костной ткани [79]. До настоящего времени предположение о существовании пороговых доз глюкокортикостероидов, при применении которых снижения минеральной плотности кости не происходит, является спорным [80-83]. Считается, что применение 7,5 мг/сут преднизолонa, или эквивалентных ему доз других глюкокортикостероидов в течение 6 мес. и более, может привести к снижению минеральной плотности кости и развитию остеопороза. [84]. При этом, по данным ряда исследователей [8, 70], не было выявлено преимуществ в отношении влияния на костную массу альтернирующей схемы лечения перед ежедневным приемом глюкокортикостероидов [79]. В некоторых работах отмечено влияние ингаляционных глюкокортикостероидов на костный метаболизм [85]. Результаты исследования маркеров костного метаболизма (сывороточный остеокальцин, сывороточная щелочная фосфатаза и отношение гидроксипролин/креатинин мочи) неоднозначны [16, 41, 86-88]. Клиническая значимость риска развития остеопороза при длительном применении ингаляционных глюкокортикостероидов в настоящее время неопределенна. Риск развития неконтролируемой астмы, которая может значительно ограничить активность пациента, должен быть взвешен относительно незначительного риска развития остеопороза при использовании ингаляционных глюкокортикостероидов с применением специальных средств доставки препаратов. Применение препаратов кальция и витамина D может предотвратить развитие нарушений костного метаболизма [89].

Диссеминированная герпетическая инфекция (varicella zoster)

При применении ингаляционных глюкокортикостероидов имеется теоретический риск развития

диссеминированной инфекции *Varicella Zoster* также, как при применении системных глюкокортикостероидов. Однако сообщения о подобных побочных эффектах у пациентов, применяющих только ингаляционные глюкокортикостероиды, являются крайне редкими и, кроме того, нет доказательств того, что рекомендуемые дозы ингаляционных глюкокортикостероидов обладают иммуносупрессивным эффектом. У детей с тяжелой персистирующей астмой при применении иммуносупрессивных доз системных глюкокортикостероидов отмечены фатальные случаи диссеминированной инфекции *Varicella Zoster* [90, 91]. Детей, требующих эпизодического применения системных глюкокортикостероидов и не имевших ранее ветряной оспы, следует прививать зостерной вакциной [92]. Невакцинированные дети и взрослые, получающие иммуносупрессивные дозы системных глюкокортикостероидов и имевшие контакт с источником *Varicella Zoster*, являются кандидатами для применения антитозерного иммуноглобулина и ацикловира внутрь. При развитии клинических проявлений инфекции *Varicella Zoster* необходимо в/в введение ацикловира и/или антитозерного иммуноглобулина.

Гипоталамо-гипофизарные взаимодействия (ГГВ). Влияние ингаляционных глюкокортикостероидов на ГГВ имеет сложный характер и требует дальнейшего изучения. Некоторые исследования не показали значительного влияния ингаляционных

глюкокортикостероидов на ГГВ [50, 77]. В других работах продемонстрировано, что Беклометазон и Будесонид при сравнении с плацебо снижают суточную экскрецию кортизола с мочой даже при применении в невысоких дозах (400 - 500 мкг/день) [59, 93-95]. При применении высоких доз наблюдается дозозависимый эффект на различные показатели системы гипоталамус – гипофиз [70]. Единого мнения по этому вопросу в настоящее время не существует [54, 63].

Катаракта. Одним из известных побочных эффектов применения системных глюкокортикостероидов является субкапсулярная катаракта [96]. Однако нет доказательств ассоциации применения ингаляционных глюкокортикостероидов и развития субкапсулярной катаракты у взрослых или детей [26, 96, 97].

Заключение

Приоритетным направлением в настоящее время является использование системных глюкокортикостероидов только для купирования тяжелых обострений бронхиальной астмы. Перспективным является применение ингаляционных глюкокортикостероидов в целях предупреждения возникновения симптомов бронхиальной астмы и поддержания клинико-функциональной ремиссии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. В кн. Аллергические болезни у детей. Под редакцией М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. М.; Медицина; 1998; 188-212.
2. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М. Фармарус. Прил; 1998.
3. Djukanovic R., Roche W.R. Wilson Jwetce. Mucosal inflammation in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; Vol. 142:434-57.
4. Бронхиальная астма. Под ред. Г.Б. Федосеева. С-Петербург; 1996.
5. Федоров И.А. Характеристика воспалительного процесса в бронхиальном дереве у детей при тяжелых формах бронхиальной астмы в фазу ремиссии. *Пульмонология.* 1999; 1:63-7.
6. Тюрин Н.А. Бронхиальная астма у детей. М.; Медицина; 1997.
7. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердца, Легкие, Кровь (США) и ВОЗ. Издание № 95-3659. Январь, 1995. Русская версия под редакцией А.Г. Чучалина. *Пульмонология*, 1996, №3.
8. И.В. Смоленов. Лекарственные средства, подавляющие аллергическое воспаление у детей (фармакодинамика, влияние на качество жизни, прогнозирование эффективности лечения). Автореферат дисс. док. мед. наук. Волгоград; 1998.
9. Robinson DS, Geddes DM. Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Journal of Asthma.* 1996; 33:5-16.
10. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:890-9.
11. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heals Lung Blood Institute, Publication number 95-3659; 1995.

12. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993; 92:64-77.
13. В.В. Косарев, В.С. Лотков, А.С. Куклин. Ингаляционные кортикостероиды в терапии бронхиальной астмы. *Терапевтический архив*; 2000; 8:59-61.
14. Barnes PJ, Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New development. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; Vol. 157; Suppl:SI-53
15. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995; 332:868-75.
16. Jennings BH, Andersson KE, Johansson SA. The assessment of the systemic effects of inhaled glucocorticosteroids. The effects of inhaled budesonide vs oral prednisolone on calcium metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1991a; 41:11-6.
17. Е.С. Нишева, М.А. Кириллов, И.В. Арутюнян. Стероид-резистентная бронхиальная астма. 1999.
18. Didonato A.J., Saatchogly F., Karin M. Molecular mechanisms of immunosuppression and antiinflammatory activities by glucocorticoids. *Am.J.Respir. Crit. Care med.* 1997; Vol. 113:193-5.
19. Baraniuk J.N. Molecular actions of glucocorticoids *J Allergy. Clin. Immunol.* 1996; Vol. 97; 141-2.
20. Bames P.J Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; Vol. 154:S21-7.
21. Carlstedt-Duke J. The glucocorticoid receptor protein *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1996; Vol. 154:S7-10.
22. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE, et al. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:157-66.
23. Szeffler SJ. Glucocorticoid therapy for asthma: clinical pharmacology. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:147- 65.
24. Laitinen LA, Laitinen A, Heino M, Haahtela T. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(2):423-7.
25. Levy J, Zalkinder I, Kuperman O, et al. Effect of prolonged use of inhaled steroids on the cellular immunity of children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:806-12.
26. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:571-9.
27. Кудрявцева А.В., Балаболкин И.И., Кучеренко А.Г., Арсеньева Е.Н. Опыт лечения бронхиальной астмы тяжелого течения у детей. *Педиатрия.* 1997; 2:102-5.
28. Djukanovic R, Wilson TW, Britten KM, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:669-74.
29. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-81.
30. Емельянов А.В., Шевелев С.Э., Амосов В.И., Мурзин Б.А., Шубин С.А. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикоидов у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*; 1999; 1:39-42.
31. Wiirthwein G, Rehder S, Rohdewald P. Lipophilicity and receptor affinity of glucocorticoids. *PZ-Wissenschaft* 1992; 137:161-7.
32. Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, Edwards C, Finlay AY. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *BMJ* 1990; 300:1548-51.
33. Martin LE, Tanner RJN, Clark THJ, Cochrane GM. Absorption and metabolism of orally administered beclomethasone dipropionate. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 15:267-75.
34. Russell G. Inhaled corticosteroid therapy in children: an assessment of the potential for side effects. *Thorax* 1994; 49:1185-8.
35. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta -agonists on lung function, airway 2 responsiveness, and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:547-54.
36. Alien DB, Lemanske RF Jr. The safety of chronic asthma treatments: continuous beta agonist therapy and prolonged inhaled corticosteroids in childhood asthma. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EP, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy: Principles and Practice*. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby Yearbook, 1993.
37. Pauwels RA, Demedts MG, Yernault JC, et al. Comparison of the long-term safety and efficacy of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in combination with salmeterol in patients with moderate to severe asthma. Poster A49. *American Thoracic*.
38. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1996; 97:169-76.
39. Booth H, Richmond I, Ward C, Gardiner PV, Harkawat R, Walters EH. Effect of high dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:45-52.

40. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health pub no 97-4051. Bethesda, MD, 1997
41. Ali NJ, Capewell J, Ward MJ. Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid treatment. *Thorax* 1991;46:160-4.
42. Ebden P, Jenkins A, Houston G, Davies BH. Comparison of two high dose corticosteroid aerosol treatments, beclomethasone dipropionate (1500 mcg/day) and budesonide (1600 mcg/day), for chronic asthma. *Thorax* 1986;41:869-74.
43. Ayres JG, Bateman ED, Lundback E, Harris TAJ. High dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide, 1.6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. *Eur Respir J* 1995; 8(4):579-86.
44. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *J. Respir. Med* 1997; Vol. 97; Suppl:22-8
45. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(1 Pt 2):169-76.
46. Цой А.Н.. Преимущества и недостатки приспособлений для индивидуальной ингаляционной терапии. *Пульмонология*; 1997; 3:71-4.
47. Pedersen S. Inhalers and nebulisers: which to choose and why. *Respiratory Medicine* 1996; 90:69-77.
48. Selroos O, Halme M. Effect of a volumatic spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from a metered dose inhaler and dry powder inhaler. *Thorax* 1991; 46:891-4.
49. Noonan M, Chervinsky P, Busse WW, et al. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1467-73.
50. Goldstein DE, Konig P. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with asthma. *Pediatrics* 1983;72:60-4.
51. Vlasses PH, Ferguson RK, Koplín JR, Clement] RA, Green PJ. Adrenocortical function after chronic inhalation of flucortinbutyl and beclomethasone dipropionate. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:643-9.
52. Clark DJ, Grove A, Cargill RI, et al. Comparative adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate in adult asthmatic patients. *Thorax* 1996; 51:262-6.
53. Bisgaard H, Nielsen MD, Anderson B, et al. Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:1088-95.
54. Brown PH, Matusiewicz SP, Shearing C, Tibi L, Greening AP, Crompton GK. Systemic effects of high dose inhaled steroids: comparison of beclomethasone dipropionate and budesonide in healthy subjects. *Thorax* 1993; 48:967-73.
55. McCubbin MM, Milavetz G, Grandgeorge S, et al. A bioassay for topical and systemic effect of three inhaled corticosteroids. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57:455-60.
56. Barnes NC, Marone G, Di Maria GU, Visser S, Utama I, Payne SL. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 1993; 6:877-85.
57. Mollman H, Rohdewald P, Schmidt EW, Salomon V, Derendorf H. Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide and its phosphate ester. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 29:85-9.
58. Prahl P, Jensen T, Bjerregaard-Andersen H. Adrenocortical function in children on high-dose steroid aerosol therapy. *Allergy* 1987; 42:541-4.
59. Prahl P. Adrenocortical suppression following treatment with beclomethasone dipropionate and budesonide. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:145-6.
60. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:29-33.
61. KerrebiJn KF, De Kroon PM. Effect on height of corticoid therapy in asthmatic children. *Archives of Disease in Childhood* 1968; 43:556-61.
62. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:S1-S26.
63. Kamada A, Szeffler SJ, Martin RJ, et al. and the Asthma Clinical Research Network. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1739-48.
64. Ilangoan P, Pedersen S, Godfrey S, Nikander K, Noviski N, Warner JO. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. *Arch Dis Child* 1993; 68:356-9.
65. Gleeson JG, Price JF. Controlled trial of budesonide given by the nebulizer in preschool children with asthma. *BMJ* 1988;297:163-6.
66. Bisgaard H, Munck SL, Nielsen JP, Petersen W, Ohlsson SV. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet* 1990; 336:649-51.

67. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. *Arch Dis Child* 1993; 69:351-5.
68. Toogood JH, Jennings B, Greenway RW, Chuang L. Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:145-53.
69. Shaw NJ, Edmunds AT. Inhaled beclomethasone and oral candidiasis. *Arch Dis Child* 1986; 61:788-90.
70. Lofdahl C-G, Mellstrand T, Svedmyr T N. Glucocorticoids and asthma. Studies of resistance and systemic effects of glucocorticoids. *Eur J Respir Dis* 1984; 65.:Suppl 136):69-77.
71. Allen DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. In: Vassallo J, eds. *Endocrinology and metabolism clinics in North America*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1996; 699-717.
72. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:967-76.
73. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986; 61(11):1049-55.
74. Price J.F. Clinical Relevance of Safety Measures. *Pediatric Pulmonology*. 1997; Suppl. 15:40-5.
75. Alien DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. In: Vassallo J, eds. *Endocrinology and metabolism clinics in North America*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1996:699-717.
76. Kamada AK, Szeffler SJ. Glucocorticoids and growth in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6:145-54.
77. Doull IJM, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of pre-pubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1715-9.
78. Ninan TK, Russell G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. *Arch Dis Child* 1992; 67(6):703 - 5.
79. Tannirandorn P. and Epstein S. Drug-induced bone loss. *Int. osteoporosis foundation and National osteoporosis foundation*. 2000:637-59.
80. Ninan T, Russell G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment and growth. *Arch Dis Child* 1992; 67:703-5.
81. Wolthers OD, Pedersen S. Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticosteroids. *Pediatrics* 1992;89:839-42.
82. Zeitlin SR, Crowley S, Hindmarsh PC, et al. Inhaled corticosteroids and growth. *European Respiratory Review* 1993; 3:333-7.
83. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Archives of Disease in Childhood* 1986; 61:1049-55.
84. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. Клиническая фармакология ингаляционных кортикостероидов. Сибирская ГМА. Томск: 2000.
85. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patient with asthma. *N Engl J Med* 1983; 309:265-8.
86. Hodsman AB, Toogood JH, Jennings B, Fraher LJ, Baskerville JC. Differential effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on serum osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:530-40.
87. Jennings BH, Andersson KE, Johansson SA. Assessment of systemic effects of inhaled glucocorticosteroids: comparison of the effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on adrenal function and markers of bone turnover. *Eur J Clin Pharmacol* 1991b; 40:77-82.
88. Pouw EM, Prummel MF, Oosting H, Roos CM, Endert E. Beclomethasone inhalation decreases serum osteocalcin concentrations. *BMJ* 1991; 302:627-8.
89. Toogood JH, Crilly RG, Jones G, Nadeau J, Wells GA. Effect of high-dose inhaled budesonide on calcium and phosphate metabolism and the risk of osteoporosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(1):57-61.
90. Kasper WJ, Howe PM. Fatal varicella after a single course of corticosteroids. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:729-32.
91. Silk HJ, Guay-Woodford L, Perez-Atayde AR, Geha RS, Broff MD. Fatal varicella in steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:47-51.
92. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995;5:791-6.
93. Tabachnik E, Zadik Z. Diurnal cortisol secretion during therapy with inhaled beclomethasone dipropionate in children with asthma. *J Pediatr* 1991; 118:294-7.
94. Pedersen S, Fuglsang G. Urine cortisol excretion in children treated with high doses of inhaled corticosteroids: a comparison of budesonide and beclomethasone. *Eur Respir J* 1988; 1:433-5.
95. Prahl P. Adrenocortical suppression following treatment with beclomethasone and budesonide. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:145-6.
96. Rooklin AR, Lampert SI, Jaeger EA, McGeady SJ, Mansmann HC Jr. Posterior subcapsular cataracts in steroid-requiring asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63(6):383-6.
97. Simons FE, Persaud MP, Gillespie CA, Cheang M, Shuckett EP. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993; 342:776-8.