

6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. No. 95-3659. National Institutes of Health. Geneva; 1995: 1-176.
7. Bateman E. Simplifying asthma treatment. Berlin; 1999.
8. Chung K.F. Management of difficult asthma. Br. J. Hosp. Med. 1994; 51: 80-81.
9. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Фрейдин М.Б. и др. Роль интерлейкина-5 в патогенезе бронхиальной астмы. Аллергология 1999; 4: 32-36.
10. Warner I.O., Pohunek P., Marguet C. et al. Epidemiology and genetics of asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (2): 1-17.
11. Barnes P.J. Difficult asthma. Eur. Respir. J. 1998; 12 (5): 1209-1218.
12. Jenkins C., Woolcock A.J., Saarelainen P. et al. SeretideTM (salmeterol 50 mcg/fluticasone propionate 250mcg bid) compared with budesonide (800 mcg) bid. Respir. Med. 2000; 94 (7): 715-723.
13. Kavuru M., Melamed J., Gross G. et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomised, double blind placebo controlled trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 1108-1116.

Поступила 17.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 615.357.45.053.2.032.23

*Н.А.Геппе, Н.А.Селиверстова, А.Б.Малахов, М.Н.Лисицын,
М.Н.Снегоцкая, В.С.Малышев*

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ (ПУЛЬМИКОРТ) ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

INHALED CORTICOSTEROIDS (PULMICORT) FOR NEBULIZED THERAPY OF CHILDREN

*N.A.Geppe, N.A.Seliverstova, A.B.Malakhov, M.N.Lisitsin,
M.N.Snegotskaya, V.S.Malyshev*

Summary

This work assessed possibilities of using the inhaled nebulized corticosteroid budesonide (Pulmicort) in bronchial asthma exacerbation children. The study involved 92 children with moderate to severe bronchial asthma aged 1.5 to 14 years and one child with stenosing laryngotracheitis. Clinical data, spirometry and bronchophonography results were analyzed.

Seventy eight (84.8%) children improved their condition in 1 or 2 days after inhalations of bronchodilator (berodual in doses according to the patients' age). Insufficient bronchodilating effect was in 14 (15.2%) children. The children were divided into 2 groups: 8 of them were treated with systemic corticosteroids 2 mg/kg and 6 ones were given Pulmicort suspension via nebulizer 0.5-1 mg twice a day during 2-5 days. The children's condition became stable in both of the groups in 2 days. The children received systemic steroids improved more slowly than those given Pulmicort.

So, nebulized Pulmicort suspension demonstrates its high efficiency especially in infants and pre-school children. The nebulized therapy allows achieving the result faster than systemic steroids do. Any adverse effects of Pulmicort were noted.

Резюме

В работе изучалась возможность применения ингаляционного кортикостероида будесонида (пульмикорт) в суспензии для небулайзера при обострении бронхиальной астмы у детей. Проводилось обследование 92 детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой в возрасте от 1,5 до 14 лет и 1 ребенка 6 лет со стенозирующим ларинготрахеитом. Оценивались клинические данные, проводились спирографическое исследование, бронхофонография.

У 78 (84,8%) детей наблюдалось улучшение состояния в 1-е или 2-е сутки после ингаляций бронхоспазмолитика (беродуал в возрастной дозировке). Недостаточный эффект от бронхоспазмолитической терапии был у 14 (15,2%) детей. Дети были разделены на 2 группы: 8 детям были включены в лечение системные глюкокортикостероиды в дозе 2 мг/кг, 6 детей получали суспензию пульмикорта через небулайзер в дозе 0,5-1 мг 2 раза в день в течение 2-5 дней. В обеих группах состояние детей на 2-й день лечения стабилизировалось. При назначении системных стероидов улучшение было более медленным, чем при назначении пульмикорта.

Использование суспензии пульмикорта через небулайзер показало высокую эффективность ингаляционного кортикостероида; особенно у детей раннего и дошкольного возраста. Эффективность при использовании небулайзерной терапии достигается в более короткие сроки, чем при применении системных стероидов. При использовании пульмикорта не отмечено побочных явлений.

Раннее начало лечения больных бронхиальной астмой с применением противовоспалительных препаратов способствует уменьшению тяжести заболевания, снижает риск развития тяжелых обострений. Ингаляционные кортикостероиды занимают ведущее место в лечении тяжелой бронхиальной астмы, а также используются при неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов при бронхиальной астме средней тяжести [4]. Под воздействием ингаляционных кортикостероидов отмечается обратное развитие воспаления в слизистой оболочке бронхов, сопровождающееся уменьшением гиперреактивности, урежением приступов бронхиальной астмы. Широкое использование ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме у детей связано с возможностью быстрой доставки препаратов в дыхательные пути, высокой местной активностью, уменьшением системных побочных эффектов [2,4].

В связи со сложностями в координации дыхания, возникающими у детей, особенно раннего и дошкольного возраста при ингаляции из дозирующего аэрозольного ингалятора, в педиатрической практике особое значение придается ингаляции лекарственных препаратов с помощью небулайзера. К преимуществам небулайзерной терапии относятся отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции, простота и удобство выполнения, получение аэрозоля с оптимальными размерами частиц, создание высокой концентрации лекарственного вещества в дыхательных путях за короткий период времени. У детей небулайзерная терапия занимает особое место в связи с легкостью выполнения, высокой эффективностью, возможностью применения с первых месяцев жизни [1,4].

Первые работы, проведенные в 80-х годах по доставке глюкокортикостероидов с помощью небулайзера [19,24], оказались неудачными. Использовался беклометазона дипропионат и в связи с его низкой растворимостью не удалось получить достаточно высокой концентрации препарата для адекватного терапевтического эффекта.

В 1987 г. *Godfrey* и соавт. [14] впервые сообщили об эффективности применения небулизированного будесонида у детей с тяжелой стероидозависимой бронхиальной астмой. В отличие от других глюкокортикостероидов жидкая суспензия будесонида вследствие ее более высокой водной растворимости оказалась пригодной для небулайзерной терапии в терапевтических концентрациях.

Будесонид является ингаляционным глюкокортикостероидом с высоким местным противовоспалительным действием. Для небулайзера будесонид вы-

пускается под торговым названием "Пульмикорт-суспензия" в пластиковых контейнерах. В каждой емкости содержится 2 мл суспензии, в 1 мл суспензии доза будесонида может составлять 0,125, 0,25, 0,5 мг.

Будесонид подвергается биотрансформации в печени на метаболиты с низкой глюкокортикостероидной активностью. Глюкокортикостероидная активность главных метаболитов 6В-гидроксбудесонида и 16а-гидроксипреднизолона составляет менее 1%.

Многочисленные исследования были проведены для изучения эффективности и безопасности суспензии пульмикорта, уточнения дозы и кратности приема. В США [7,23], Франции [10,15], Швеции [25] проводились исследования небулизированного будесонида у детей со среднетяжелой и тяжелой астмой в возрасте от 6 мес до 8 лет с целью контроля за течением заболевания. Суспензия будесонида применялась в дозах 0,25, 0,5 и 1,0 мг дважды в день. Во всех исследованиях на фоне терапии отмечено уменьшение дневных и ночных симптомов астмы, снижение потребности в бронходилататорах, улучшение функциональных показателей легких. Все дозы будесонида были эффективными (рис.1). Доза 0,5 мг в день оказалась достаточной для получения эффекта у большинства больных, однако в тяжелых случаях может возникнуть необходимость применения более высоких доз.

Наблюдение за детьми, получавшими в течение 7–11 лет лечение будесонидом через дозированный аэрозольный ингалятор [6], показало, что пульмикорт не оказывает неблагоприятного влияния на рост детей с бронхиальной астмой.

Не выявлено изменений в базальном уровне кортизола или стимулированного АКТГ по сравнению с плацебо [7,10,18,23].

Большинство авторов предлагают применять ингаляции суспензии будесонида 2 раза в день. Эффективность ингаляции у детей при однократном применении была показана в работах *Scott* и соавт. [22], *Georgitis* и соавт. [12], *Kemp* и соавт. [18]. В течение 12 нед дети в возрасте от 6 мес до 8 лет получали ингаляции суспензии будесонида через небулайзер в дозах 0,25, 0,5 или 1,0 мг 1 раз в день. По мнению авторов, однократное применение будесонида облегчает лечение, улучшает комплайнс. Независимо от дозы отмечено уменьшение симптомов астмы в ночное и дневное время, снижение частоты применения бронходилататоров. Однако при определении функциональных показателей легких изменения FEV₁ и утреннего PEF после лечения были незначительными [12]. Однократное назначение суспензии будесонида может быть эффективным в основном у детей с нетя-

желой бронхиальной астмой, при недостаточном эффекте бронходилататоров и нестероидных противовоспалительных препаратов [18], а также у маленьких детей, у которых использование дозирующих ингаляторов вызывает трудности [12].

Системное действие и фармакокинетика суспензии будесонида оценивались в работах *Agertoft* и соавт. [5] и *Pedersen* и соавт. [21]. У дошкольников в сравнении со взрослыми происходит значительно меньшее попадание препарата в легкие, что, вероятно, связано с меньшими размерами зева и гортани у детей. В систему кровообращения у детей попадает примерно 6% от назначенной дозы будесонида, что примерно в 2 раза меньше, чем у взрослых. Клиренс будесонида на 1 кг массы тела у детей в 1,5 раза выше в сравнении со взрослыми. Низкий уровень будесонида, определяемый в кровотоке, в сочетании с высоким клиренсом на 1 кг массы тела и коротким периодом полувыведения у детей позволяет использовать одинаковые дозы будесонида через небулайзер у детей дошкольного возраста и взрослых без повышения риска развития нежелательных побочных явлений [5].

У больных тяжелой бронхиальной астмой дозы оральных стероидов могут быть уменьшены или отменены на фоне ингаляций суспензии будесонида [17,20].

Работы, посвященные применению суспензии пульмикорта для небулайзера при обострении бронхиальной астмы, в настоящее время немногочисленны.

Сравнительное исследование у детей 7–13 лет с обострением тяжелой астмы показало, что применение через небулайзер будесонида в дозе 2 мг в день соответствует по эффективности оральному преднизолону в дозе 2 мг/кг [8]. *Geelhoed* и *Macdonal* [11] показали, что эффективность 2 мг будесонида через небулайзер соответствует приему внутрь сиропа дексаметазона в дозе 0,6 мг/кг. Полученные результаты позволяют рассматривать лечение с применением суспензии будесонида как альтернативу системным глюкокортикостероидам.

Комбинация бронхоспазмолитика тербуталина и суспензии будесонида у детей первых 18 мес жизни с обструктивным синдромом была более эффективна, чем монотерапия тербуталином или комбинация тербуталина и орального преднизолона [9].

Высокая эффективность суспензии пульмикорта получена у 20 детей в возрасте от 4 мес до 5 лет со среднетяжелыми и тяжелыми проявлениями стенозирующего ларинготрахеита [16], которые получали небулизированный будесонид дважды по 1 мг через 30 мин. Через 2 ч отмечалось достоверно значимое улучшение в этой группе детей в сравнении с группой, получавшей плацебо. Хороший эффект получен также при использовании 2 мг будесонида каждые 12 ч [13].

Целью нашей работы было изучение возможности применения суспензии будесонида (пульмикорт) во время обострения бронхиальной астмы у детей.

Под наблюдением находились 92 ребенка со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой в возрасте от 1,5 до 14 лет и 1 ребенок 6 лет со стенозирующим ларинготрахеитом. У всех больных диагностировано обострение заболевания, которое было связано с респираторной инфекцией (44,5%), прекращением базисной терапии без показаний (23,9%), аллергенами (15,2%), другими триггерами (16,7%). Состояние расценивалось как среднетяжелое в соответствии с критериями тяжести обострений бронхиальной астмы у детей [1]. Выраженность клинических симптомов бронхиальной астмы оценивали по 4-балльной шкале с учетом одышки, кашля, дистанционных хрипов, физикальных изменений в легких (см. табл.). Максимальное число баллов за сутки 8.

Наряду с клинической оценкой у детей проводились исследования функции внешнего дыхания. У детей старше 5 лет спирография проводилась на спирографе "Pulmonett" с компьютером "Godomatis". Кроме того, всем больным проводилась бронхофонография [3]. В основе бронхофонографии лежит ана-

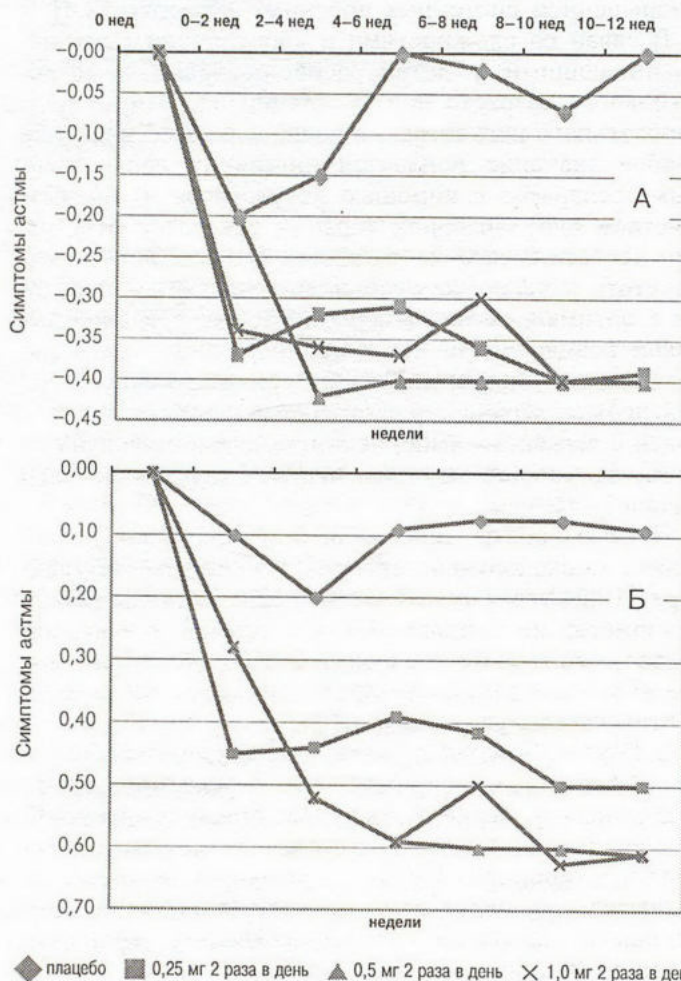


Рис. 1. Динамика симптомов астмы на фоне лечения суспензией будесонида для небулайзера. А — ночные симптомы, Б — дневные симптомы.

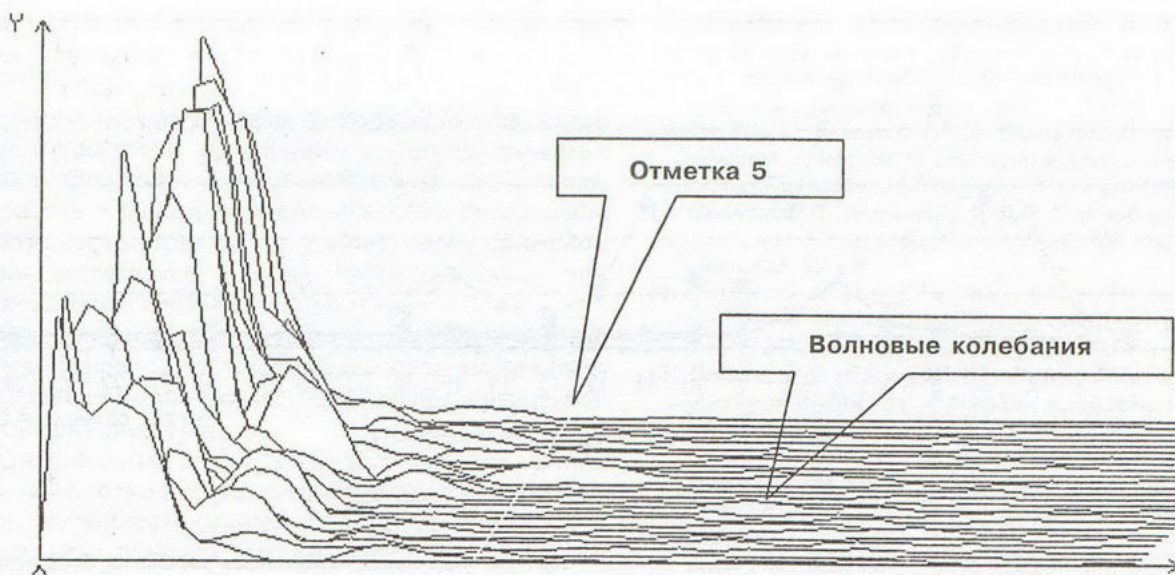


Рис.2. Бронхофонограмма при обструктивных изменениях бронхолегочной системы.

лиз частотно-амплитудных характеристик спектра дыхательных шумов. Регистрация дыхательных шумов осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе воспринимаемых частот, включая те частоты, которые не выявляются при аускультации. Звуковой сигнал трансформируется в дискретную форму, обрабатывается процессором и отображается на экране персонального компьютера.

Обструктивные изменения бронхолегочной системы сопровождаются возникновением специфического акустического феномена: появлением диагностически достоверных признаков (волновые колебания) на относительно высоких частотах (выше 5 кГц) (рис.2).

Обработка полученных данных проведена по специальной программе *Pattern Analyzer* [3]. Комплекс дает возможность графически представить дыхательные шумы, анализировать полученные в 3-мерном измерении бронхофонограммы, проводить их послойный анализ, выявлять характерную часть акустического паттерна. Простота и неинвазивность бронхофонографии, исследование при спокойном дыхании ребенка позволяют применять данную методику с первых месяцев жизни [3]. У всех детей при бронхофонографии регистрировались высокочастотные звуковые колебания в диапазоне 5,2 кГц и более, что в совокупности с клинической картиной свидетельствовало о наличии бронхообструктивного синдрома.

Ингаляции проводились через небулайзер "Пари Юниор Бой" и "Пульмо-Эйд". В качестве бронхоспазмолитика использовался беродуал: у детей до 6 лет в дозе 0,5 мл (10 капель), у детей старше 6 лет 0,5–1 мл (10–20 капель) на ингаляцию.

Дети получали в 1-й день ингаляции бронхоспазмолитика (беродуал в возрастной дозе) каждые

4–6 ч. У 65 (70,7%) детей состояние существенно улучшилось: исчезли одышка, хрипы в легких, однако сохранялись изменения на спирограмме и бронхофонограмме в виде умеренной бронхообструкции. У 13 (14,1%) детей на 2-й день сохранялись симптомы (2–4 балла по шкале). Бронхоспазмолитическая терапия через небулайзер была продолжена, и в течение 2-х суток состояние больных существенно улучшилось.

У 14 (15,2%) детей эффект от бронхоспазмолитической терапии был недостаточным, сохранялись выраженные симптомы бронхиальной обструкции. Эти дети были разделены на 2 группы.

8 детям (1-я группа) были включены в лечение системные глюкокортикостероиды в дозе 2 мг/кг (5 детей получали преднизолон парентерально, 3 ребенка *per os*). 6 детей (2-я группа) получали суспензию пульмикорта через небулайзер в дозе 0,5–1 мг 2 ра-



Рис.3. Динамика симптомов (в баллах) на фоне лечения пульмикортом и преднизолоном.

Достоверность различий $p < 0,05$ в 1-й и 2-й группах: в конце 1-го дня по сравнению с исходными данными, в 1-й и 2-й день, во 2-й и 3-й день.



Рис.4. Бронхофонография до и после ингаляций беродуала и пульмикорта у больного А., 4 лет.

за в день в течение 2–5 дней. В обеих группах состояние детей на 2-й день лечения стабилизировалось. Во 2-й группе после 2–3 ингаляций суспензии пульмикорта отмечено значительное статистически достоверное улучшение клинических показателей (рис.3). При назначении системных стероидов улучшение было более медленным: 5,25 в 1-й день и 4,25 во 2-й день терапии. Во второй день при сравнении эффективности пульмикорта и преднизолона разница была статистически достоверна ($p < 0,05$). К 5-му дню практически у всех детей в обеих группах симптомы были минимальными.

Наблюдалось также значительное улучшение функции внешнего дыхания с нормализацией показателей спирографии и бронхофонографии. После купирования обострения больные переводились на базисную терапию ингаляционными нестероидными противовоспалительными препаратами или ингаляционными кортикостероидами.

Клинические примеры: больной А., 4 лет, со среднетяжелой бронхиальной астмой. Болен в течение 1 года. Вначале приступы купировались пероральным приемом эуфиллина. В дальнейшем отмечалось нарастание тяжести приступов, и в период обострений больной неоднократно госпитализировался. В больнице получал внутривенно преднизолон, эуфиллин. Последнее обострение развилось на фоне респираторной вирусной инфекции. Обострение расценено как среднетяжелое. При бронхофонографии выражены признаки бронхиальной обструкции (рис.4).

При поступлении использовались ингаляции беродуала в возрастной дозе через небулайзер с положительным эффектом и уменьшением признаков бронхиальной обструкции, что было подтверждено данными бронхофонографии. Однако эффект был непродолжительным, состояние больного вновь начало ухудшаться. С 3-го дня пребывания в стационаре к лечению добавлены ингаляции суспензии пульмикорта через небулайзер в дозе 0,5 мг дважды в день. Уже после первой ингаляции пульмикорта физические показатели улучшились, в течение 2-го дня стабилизировались показатели бронхиальной проходимости. Данные бронхофонографии до и после лечения (см. рис.4).

К 3-му дню лечения состояние больного нормализовалось, выраженность дневных и ночных симптомов астмы снизилась с 7 до 0 баллов. Ингаляции пульмикорта продолжены в течение 5 дней, затем он был переведен на базисную терапию инталом.

Суспензия пульмикорта применялась также у больного 6 лет с повторными стенозирующими ларинготрахеитами. При первом эпизоде стенозирующего ларинготрахеита больной находился в больнице в течение 14 дней, ему проводилось внутривенное введение преднизолона, эуфиллина. Настоящее ухудшение с развитием стенозирующего ларинготрахеита возникло на фоне ОРВИ. В связи с быстро нарастающими симптомами внутримышечно вводился преднизолон, супрастин с кратковременным эффектом, состояние больного продолжало ухудшаться. Больному проведена ингаляция суспензии пульмикорта через небулайзер дважды в день по 1 мг с интервалом 30 мин с положительным эффектом. На следующий день ингаляция 1 мг пульмикорта однократно. Проявления стенозирующего ларинготрахеита были полностью купированы.

Таблица

Оценка (в баллах) клинических симптомов

Баллы	Дневные симптомы	Ночные симптомы
0	Отсутствуют	Отсутствуют
1	Кратковременные, быстро исчезают	Появляются при пробуждении, не вызывают раннего пробуждения
2	Кратковременные, повторяются в течение дня	Вызывают пробуждение среди ночи или раннее пробуждение
3	Большую часть дня не нарушают нормальной активности	Вызывают пробуждение 2 раза и более за ночь
4	Выражены большую часть дня, нарушают нормальную активность	Сильно нарушают сон

Использование суспензии пульмикорта через небулайзер показало высокую эффективность ингаляционного кортикостероида. Особенно важно применение этого метода лечения у маленьких пациентов в связи с простотой выполнения, коротким временем лечебной процедуры, а также возможностью снизить потребность в парентеральном введении препаратов. Эффективность при использовании небулайзерной терапии достигается в более короткие сроки, чем при назначении системных стероидов.

Предполагается, что ранний и быстрый эффект местных стероидов на дыхательные пути может быть в значительной мере связан с альфа-адренергической вазоконстрикцией [16].

Среди побочных эффектов будесонида, по данным литературы, отмечаются легкое раздражение горла, кашель, охриплость голоса, грибковая инфекция в полости рта, реакция кожных покровов [7,18,23]. Для того чтобы избежать побочных эффектов необходимо полоскать рот после каждой ингаляции или вымыть лицо ребенка после использования маски.

Побочных проявлений будесонида при назначении через небулайзер нами не отмечено.

Необходимо продолжение исследований для определения оптимальной дозы и режима введения суспензии пульмикорта при обострении астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей / Баранов А.А., Геппе Н.А., Коростовцев Д.С. и др. М.: 1999.
2. Геппе Н.А., Карпушкина А.В., Большакова Т.Д. и др. Ингаляционные кортикостероидные препараты при бронхиальной астме у детей. Вестн. перинатол. и педиат. 1997; 4: 39-43.
3. Дементьева Г.М., Малышев В.С. Акустические характеристики дыхательных шумов у здоровых доношенных детей в течение раннего неонатального периода. Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов 1996; 4: 22-27.
4. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. М.: 1997.
5. Agertoft L., Andersen A., Weibull E. et al. Systemic availability and pharmacokinetics of nebulised budesonide in preschool children. Arch. Dis. Child. 1999; 80: 241-247.
6. Agertoft L., Pedersen S. Final height of asthmatic children treated for 7-11 years with inhaled budesonide. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (3): A 711.
7. Baker J.W., Mellon M., Wald J. et al. Multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. Pediatrics 1999; 103: 414-421.
8. Curtis P. Comparison of prednisolone and nebulized budesonide in acute asthma in children: a pilot study. Eur. Respir. J. 1995; 8 (suppl. 19): 470S.

9. Daughbjerg P., Brenoe E., Forchhammer H. et al. A comparison between nebulised terbutaline, nebulised corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. Acta Paediatr. 1993; 82: 547-551.
10. De Blic J., Delacourt C., Le Bourgeois M. et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. J. Allergy Clin. Immunol. 1996; 98: 14-20.
11. Geelhoed G.C., Macdonald W.B.G. Oral and inhaled steroids in croup: a randomized, placebo-controlled trial. Paediatr. Pulmonol. 1995a; 20: 355-361.
12. Georgitis J. A study of once-a-day budesonide nebulizing suspension (BNS) and placebo (PBO) in asthmatic children aged six months to eight years. Chest 1997; 112: 37S.
13. Godden C.W., Campbell M.J., Hussey M. et al. Double blind placebo controlled trial of nebulised budesonide for croup. Arch. Dis. Child. 1997; 76: 155-158.
14. Godfrey S., Arital A., Rosier A. et al. Nebulized budesonide in severe infantile asthma. Lancet 1987; 2: 851-852.
15. Grimfeld A., Lesbros D., Ostinelli J. et al. Long term study of nebulized budesonide in young children with moderate to severe asthma. Eur. Respir. J. 1994, 7 (suppl. 18): 27S.
16. Husby S., Agertoft L., Mortensen S., Pedersen S. Treatment of croup with nebulised steroid (budesonide): a double blind, placebo controlled study. Arch. Dis. Child. 1993; 68: 352-355.
17. Illangovan P., Pedersen S., Godfrey J. et al. Treatment of severe steroid-dependent preschool asthma with nebulized budesonide suspension. Arch. Dis. Child. 1993; 68: 356-359.
18. Kemp J.S., Skoner D.P., Szeftel S.J. et al. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999; 83: 231-239.
19. Maayan C., Itzhaki J., Bar-Gishay E. et al. The functional response of infants with persistent wheezing to nebulized beclomethasone dipropionate. Paediatr. Pulmonol. 1986; 2: 9-14.
20. Otulana B.A., Varma N., Bullock A. et al. High dose nebulized steroid in the treatment of chronic asthma. Respir. Med. 1992; 86: 105-108.
21. Pedersen S., Steffensen G., Ekman J. et al. Pharmacokinetics of budesonide in children with asthma. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1987; 31: 579-582.
22. Scott M., Ellis M., Cruz-Rivera M. et al. Improved asthma control with once-daily budesonide inhalation suspension (BIS; Pulmicort Respules) in children <4 and ≥4 years of age. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103 (№ 1, pt 2): S 130.
23. Shapiro G., Mendelson L., Kraemer M. J. et al. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. Ibid. 1998; 102: 789-796.
24. Webb M.S.C., Milner A.D., Hiller E.J. et al. Nebulized beclomethasone dipropionate suspension. Arch. Dis. Child. 1986; 61: 1108-1110.
25. Wennergren G., Nordvall S.L., Hedin G. et al. Nebulized budesonide for the treatment of moderate to severe asthma in infants and toddlers. Acta Paediatr. 1996; 85: 183-189.

Поступила 17.05.2000