

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПЕДИАТРИЯ

Бронхиальная астма

**Главный редактор
академик РАМН
А.А. Баранов**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2005

*Проект клинической рекомендации
«Бронхиальная астма»
разработан Союзом педиатров России*

Главный редактор:
акад. РАМН А.А. Баранов

Разработчики:

докт. мед. наук, проф. Л.С. Намазова, докт. мед. наук, проф. Л.М. Огородова,
К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина, канд. мед. наук Ф. И. Петровский, канд. мед. наук
Н.И. Вознесенская, докт. мед. наук Ю.С. Смолкин, докт. мед. наук, проф.
А.А. Чебуркин

Рецензенты:

докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН И.И. Балаболкин
докт. мед. наук, проф. Н.А. Гетте

Клинические рекомендации. Педиатрия (Бронхиальная астма) /
Под ред. А.А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 36 с. – (Серия
«Клинические рекомендации»).

Первое отечественное издание, содержащее клинические рекомендации по наиболее распространенным заболеваниям детского возраста. Клинические рекомендации включают действия врача по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации.

Соблюдение международной методологии в подготовке данных клинических рекомендаций гарантирует их современность, достоверность, обобщение лучшего мирового опыта и знаний, применимость на практике. Поэтому клинические рекомендации имеют преимущества перед традиционными источниками информации (учебники, монографии, руководства) и позволяют врачу принимать обоснованные клинические решения.

Предназначено практикующим врачам – педиатрам, ревматологам, интернам, ординаторам, организаторам здравоохранения и студентам старших курсов медицинских вузов.

Права на данное издание принадлежат Союзу педиатров России и издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения правообладателей.

© Союз педиатров России, 2005
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2005

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей [1], которое проявляется:

- полной или частичной обратимой обструкцией дыхательных путей, возникающей вследствие спазма гладкой мускулатуры бронхов, отёка слизистой оболочки, инфильтрации подслизистой оболочки воспалительными клетками, гиперсекреции слизи, утолщения базальной мембраны;
- эпизодами кашля, свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди, которые, как правило, бывают связаны с воздействием специфических триггерных факторов и возникают преимущественно в ночное время или ранним утром;
- гиперреактивностью дыхательных путей.

МКБ: J45 Астма; **J46** Астматический статус [*status asthmaticus*].

АББРЕВИАТУРЫ: БА — бронхиальная астма; ПСВ — пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1 с; ИГК — ингаляционные ГК; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких. ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ — дозированный порошковый ингалятор.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БА — наиболее распространённое заболевание детского возраста, частота которого в США составляет 5–12% [2]. Чаще болеют мальчики, чем девочки (6% по сравнению с 3,7%), однако с наступлением пубертатного периода частота заболевания становится одинаковой у обоих полов [2]. БА чаще наблюдают у городских жителей, чем у сельских (7,1% и 5,7% соответственно) [3]. Заболевание тяжёлее протекает у детей из семей с низким социальным статусом [4].

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика

Первичная профилактика направлена на предотвращение возникновения заболевания у лиц из группы высокого риска. В настоящее время не существует пренатальных мероприятий, которые можно было бы порекомендовать для первичной профилактики БА [5]. Постнатальная профилактика предусматривает проведение следующих мероприятий.

- Следует поощрять грудное вскармливание, его преимущества включают защитный эффект относительно возникновения свистящих хрипов в раннем возрасте [6,7].
- Курящих родителей детей необходимо предупредить о побочных воздействиях курения на ребёнка, в т.ч. об увеличении частоты возникновения свистящих хрипов в грудном возрасте; им необходимо оказать адекватную поддержку в процессе отказа от курения^B [8–13]. Воздействие табачного дыма как пренатально, так и постнатально, оказывает неблагоприятное влияние на течение заболеваний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией^A [5].

Вторичная профилактика

Мероприятия по вторичной профилактике ориентированы на детей, у которых доказано наличие сенсibilизации, но симптомов БА еще нет. Это дети из групп риска, для формирования которых рекомендовано использование следующих предикторов (признаков, характеризующих высокий риск развития БА):

4 ♦ Педиатрия

- Семейный анамнез БА или аллергии (риск БА до 50%, особенно если наследственность отягощена по линии матери).
- Наличие у ребёнка других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, риск БА — 10–20%).
- Повышение уровня общего IgE более 30 МЕ/мл в сочетании с выявлением специфических IgE-АТ к белкам коровьего молока/куриного яйца, к аэроаллергенам более 0,35 МЕ/мл (у ребёнка с атопическим дерматитом или аллергическим ринитом риск возрастает до 70%).

В целях вторичной профилактики БА в группах риска предлагается превентивная терапия цетиризином (ЕТАС, Х). Единственное доказанное профилактическое противоязвенное действие показано в исследовании ЕТАС, продемонстрировавшем, что назначение цетиризина в дозе 0,25 мг/кг/сут в течение 18 мес детям из группы высокого риска (с отягощенным аллергоанамнезом и кожными проявлениями аллергии) с бытовой или пыльцевой сенсибилизацией, приводит к снижению частоты бронхообструкций с 40 до 20%. В других более ранних исследованиях (Х) была установлена протективная роль специфической иммунотерапии в группах риска, однако наиболее значительное эпидемиологическое исследование («Preventive Allergy Treatment Study») ещё не завершено.

Третичная профилактика направлена на уменьшение воздействия провоцирующих факторов для улучшения контроля БА и уменьшения потребности в лекарственной терапии.

Элиминационный режим

Соблюдение элиминационного режима может способствовать уменьшению тяжести течения уже существующего заболевания. Частый контакт с аллергенами у сенсибилизированных паци-

ентов способствует усилению симптомов БА, бронхиальной гиперреактивности, ухудшению функции лёгких [14–16].

Из аллергенов, с которым человек контактирует в быту, следует выделить аллергены клещей домашней пыли, животных (имеющих шерсть или мех), тараканов и грибов.

- Мероприятия для уменьшения воздействия аллергенов клещей домашней пыли.
 - Необходимо надевать непроницаемое покрытие на матрасы, подушки и одеяла^В [17,18].
 - Ковры или ковровые покрытия следует заменить на линолеум или деревянные полы либо паркет [19].
 - Все постельные принадлежности нужно еженедельно стирать в горячей (55–60 °С) воде [20].
 - Ковры необходимо обрабатывать акарицидами и/или таниновой кислотой [21].
 - Для уборки желательно использовать пылесос со встроенным НЕРА-фильтром и пылесборником с толстыми стенками [22].
 - Мягкие игрушки нужно стирать в горячей воде или периодически замораживать [23,24]. Применение домашних ионизаторов воздуха не приводит к уменьшению выраженности симптомов БА [25].
 - Необходимо устранить очаги плесени и не допускать высокой влажности в квартире в течение всего года.
- Мероприятия для уменьшения контакта с аллергенами домашних животных.
 - Не следует пускать животное в спальню или основную жилую комнату [26].
 - Нужно заменить ковры или ковровые покрытия на линолеум или деревянные полы либо паркет.
 - Для уборки желательно использовать пылесос со встроенным НЕРА-фильтром и пылесборником с толстыми стенками [27].

Клинические рекомендации. Педиатрия

© Союз педиатров России, 2005

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2005

– Даже после полного удаления животных из дома может пройти много месяцев, прежде чем концентрация аллергена снизится до приемлемых величин [28].

- Заселение квартиры тараканами — важная причина аллергической сенсibilизации, особенно в городских домах [29]. Однако мероприятия по борьбе с тараканами оказывают лишь частичный эффект [30].

Пищевая аллергия редко является фактором обострения БА, главным образом, у детей раннего возраста.

Риск аллергической сенсibilизации у детей увеличивает пассивное курение [31,32]. Оно также повышает частоту и тяжесть симптоматики у детей, страдающих БА. Всем пациентам с БА и родителям детей с БА следует рекомендовать воздерживаться от курения^В.

Важным в плане профилактики БА является ограничение контакта с поллютантами внутри и вне помещений. Адекватная вентиляция и вытяжные устройства позволяют снизить концентрацию оксидов азота, угарного и углекислого газа, бытовых аэрозолей. Для ограничения воздействия летучих эфирных соединений не следует проводить ремонт помещений в присутствии больных детей или допускать их в только что отремонтированные квартиры. Необходимо помнить, что иногда в результате погодных и атмосферных условий создаются периоды особо интенсивного загрязнения атмосферного воздуха, когда более предпочтительным является нахождение дома в чистом, хорошо кондиционируемом помещении.

Пищевые факторы, как триггеры БА, могут быть актуальными в группе детей раннего возраста или у больных с пылевой сенсibilизацией. Из питания больных должны быть исключены все продукты, являющиеся причиной обострения болезни, после проведения элиминационно-провокационных тестов. Подлежат полному исключению из

применения лекарственные препараты, в особенности ацетилсалициловая кислота и другие НПВП, в связи с их способностью запускать особые механизмы аллергии, которые могут привести к тяжёлым и угрожающим жизни обострениям БА. Важным является анамнестическое выявление аллергии на пенициллин с последующим исключением этой группы препаратов ввиду угрозы развития анафилактических реакций.

Одной из причин обострений и неконтролируемого тяжёлого течения БА могут быть частые вирусные респираторные инфекции, а также сопутствующие риносинуситы. В связи с этим полезной может быть ежегодная противогриппозная вакцинация, хотя доказательных данных относительно этих рекомендаций недостаточно.

СКРИНИНГ

Всем детям с рецидивирующими свистящими хрипами нужно проводить:

- спирометрию.
- пробы с бронхолитиком, физической нагрузкой;
- пикфлоуметрию с ведением дневника самоконтроля.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация тяжести БА по клиническим признакам (следует учитывать количество дневных симптомов в день/неделю, количество ночных симптомов в неделю, кратность применения бета2-адреномиметиков короткого действия, значения ПСВ или ОФВ₁ и суточные колебания ПСВ (вариабельность).

- Ступень 1: интермиттирующая БА.
 - Симптомы возникают реже 1 раза в неделю.
 - Короткие обострения.
 - Ночные симптомы возникают не чаще 2 раз в месяц.
- ◊ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должных величин.

6 ♦ Педиатрия

◊Вариабельность показателей ПСВ или $ОФВ_1 < 20\%$.

- Ступень 2: лёгкая персистирующая БА.

– Симптомы возникают чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день.

– Обострения могут влиять на физическую активность, сон.

– Ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц.

◊ $ОФВ_1$ или ПСВ $\geq 80\%$ от должных величин.

◊Вариабельность показателей ПСВ или $ОФВ_1$ — 20–30%.

- Ступень 3: персистирующая БА средней тяжести.

– Симптомы возникают ежедневно.

– Обострения могут влиять на физическую активность и сон.

– Ночные симптомы возникают чаще 1 раза в неделю.

– Ежедневный приём ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия.

◊ $ОФВ_1$ или ПСВ от 60 до 80% от должных величин.

◊Вариабельность показателей ПСВ или $ОФВ_1 > 30\%$.

- Ступень 4: тяжёлая персистирующая БА.

– Симптомы возникают ежедневно.

– Частые обострения.

– Частые ночные симптомы

– Ограничение физической активности

◊ $ОФВ_1$ или ПСВ $\leq 60\%$ от должных величин.

◊Вариабельность показателей ПСВ или $ОФВ_1 > 30\%$.

Наличие хотя бы одного признака тяжести состояния позволяет определить ребенка в данную категорию.

Дети с интермиттирующим течением БА, но с тяжёлыми обострениями должны получать терапию как при персистирующей БА средней тяжести.

У детей с любой степенью тяжести, даже с интермиттирующей БА, могут быть тяжёлые обострения.

Такой тип классификации, основанный на степени тяжести, важен в ситуации, когда необходимо решить воп-

рос о стартовой терапии при оценке состояния пациента.

ДИАГНОСТИКА

АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При сборе анамнеза необходимо уточнить следующие детали.

- Наличие атопического дерматита, аллергического риноконъюнктивита либо отягощённый семейный анамнез по БА или другим атопическим заболеваниям.

- Наличие хотя бы одного из следующих симптомов:

– кашель, усиливающийся преимущественно в ночное время;

– рецидивирующие свистящие хрипы;

– повторные эпизоды затруднённого дыхания;

– рецидивирующее чувство стеснения в грудной клетке.

- Появление или усиление симптомов:

– в ночное время;

– при контакте с:

◊животными;

◊химическими аэрозолями;

◊клещами домашней пыли;

◊пыльцой;

◊табачным дымом;

– при перепадах температуры окружающей среды;

– при приёме ЛС (ацетилсалициловая кислота, β -адреноблокаторы);

– при физической нагрузке;

– при ОРВИ;

– при сильных эмоциональных нагрузках;

При физикальном обследовании необходимо обратить внимание на следующие признаки, характерные для БА.

- Гиперэкспансия грудной клетки.

• Удлинение выдоха или свистящие хрипы при аускультации.

- Сухой кашель.

- Ринит.

• Периорбитальный цианоз – так называемые аллергические тени (тёмные круги под глазами из-за венозного за-

Клинические рекомендации. Педиатрия

© Союз педиатров России, 2005

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2005

стоя, возникающего на фоне назальной обструкции).

- Поперечная складка на спинке носа.
- Атопический дерматит.

Следует учитывать, что в стадии ремиссии патологическая симптоматика может отсутствовать (нормальная физикальная картина не исключает диагноза БА).

У детей в возрасте до 5 лет диагноз БА основывается главным образом на результатах клинического обследования. Детей грудного возраста, имевших 3 и более эпизода свистящих хрипов, связанных с воздействием триггеров, расценивают как больных БА.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спирометрия

У детей старше 5 лет необходимо определить ОФВ₁, ФЖЕЛ и отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Спирометрия позволяет оценить степень обструкции, её обратимость и вариабельность, а также тяжесть течения заболевания. При оценке показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ важно учитывать этнические особенности и возрастные градации. При нормальной функции лёгких отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ составляет более 80%, а у детей, возможно, более 90%. Любые значения ниже приведённых могут предполагать бронхиальную обструкцию. В пользу диагноза БА также свидетельствует увеличение ОФВ₁ по крайней мере на 12% после ингаляции бронхолитика либо в ответ на пробную терапию ГК [33].

Пикфлоуметрия

Пикфлоуметрия (определение пиковой скорости выдоха) — важный метод диагностики и последующего контроля за лечением БА. Последние модели пикфлоуметров относительно недороги, портативны, выполнены из пластика и идеально подходят для использо-

вания пациентами старше 5 лет в домашних условиях с целью ежедневного объективного мониторинга течения БА. При оценке показателей ПСВ у детей обязательно учитывают рост ребёнка (существуют специальные нормограммы), но более информативен ежедневный мониторинг ПСВ в течение 2–3 нед для определения индивидуального показателя [34]. ПСВ измеряют утром, когда показатель находится на наиболее низком уровне, и вечером перед сном, когда ПСВ обычно наиболее высокая, а в случае применения бронхолитиков — до и после их приёма. Ведение дневников для записи симптомов, результатов пикфлоуметрии и лечения играет важную роль в стратегии лечения БА. Мониторинг ПСВ может быть информативен для определения ранних симптомов обострения заболевания. Дневной разброс показателей ПСВ более чем на 20% рассматривается, как диагностический признак БА, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания [35]. Результаты пикфлоуметрии свидетельствуют в пользу диагноза БА, если ПСВ увеличивается по крайней мере на 15% после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ГК [36].

Выявление гиперреактивности дыхательных путей

У пациентов с симптомами, характерными для БА, но с нормальными показателями функций лёгких, в постановке диагноза БА могут помочь исследования реакции дыхательных путей на воздействие метахолина, гистамина или физической нагрузки [37]. При диагностики БА эти тесты имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность [38].

У некоторых детей симптомы БА провоцирует только физическая нагрузка. В этой группе полезно проведение нагрузочного теста (6-минутный протокол нагрузки бегом). Использование

8 ♦ Педиатрия

этого теста совместно с определением ОФВ₁ или ПСВ может быть полезно для постановки точного диагноза БА [39].

Лабораторные исследования

Кожные тесты или определение специфических IgE в сыворотке крови мало информативны для диагностики БА, но эти исследования помогают выявить факторы риска и триггеры, на основании чего может быть рекомендован соответствующий контроль факторов окружающей среды [40].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику БА чаще всего приходится проводить со следующими заболеваниями.

- Дисфункция голосовых связок (псевдоастма).
 - Бронхиолит.
 - Аспирация инородного тела или молока у детей грудного возраста.
 - Муковисцидоз.
 - Первичные иммунодефициты.
 - Синдром первичной цилиарной дискинезии.
 - Трахео- или бронхомаляция.
 - Пороки развития сосудов, вызывающие внешнее сдавление дыхательных путей.
 - Стеноз или сужение дыхательных путей, связанные с наличием гемангиом или других опухолей, гранулём или кист.
 - Облитерирующий бронхиолит.
 - Интерстициальные заболевания лёгких.
 - Застойные пороки сердца.
 - Туберкулёз.
 - Бронхолёгочная дисплазия.
 - Долевая эмфизема.
- При наличии следующих симптомов следует заподозрить отличное от БА заболевание [41].

- Данные анамнеза:
 - появление симптомов заболевания в возрасте до 2 лет;

- респираторный дистресс синдром и/или применение ИВЛ;
- неврологическая дисфункция в neonatalном периоде;
- отсутствие эффекта от применения бронхолитиков;
- свистящие хрипы, связанные с кормлением или рвотой;
- затруднение глотания и/или рецидивирующая рвота;
- диарея;
- плохая прибавка массы тела;
- сохранение потребности в оксигенотерапии более чем 1 нед после обострения заболевания;
- Физикальные данные:
 - деформация пальцев рук в виде «бараньих палочек»;
 - шумы в сердце;
 - стридор;
 - очаговые изменения в лёгких;
 - крепитация при аускультации;
 - цианоз.
- Результаты лабораторных и инструментальных исследований:
 - очаговые или инфильтративные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки;
 - анемия;
 - необратимая обструкция дыхательных путей;
 - гипоксемия.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- Сомнительный или не уточнённый диагноз.
- Наличие симптомов с рождения или перинатальные заболевания лёгких.
- Неукротимая рвота.
- Тяжёлые инфекции верхних дыхательных путей.
- Персистирующий влажный кашель.
- Наличие в семейном анамнезе необычного заболевания органов грудной клетки.
- Плохое прибавление массы тела.
- Неожиданные клинические находки (очаговые изменения в лёгких,

Клинические рекомендации. Педиатрия

© Союз педиатров России, 2005

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2005

дисфагия, патологический голос или крик, инспираторный стридор).

- Отсутствие ответа на терапию (особенно при терапии ингаляционными ГК в дозе более 400 мкг/сут или необходимости частого применения пероральных ГК).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения [5, 40]. Целью терапии БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием. Контроль БА является комплексным понятием, включающим, согласно рекомендациям *GINA*, совокупность следующих показателей.

- Минимальное количество хронических симптомов, включая ночные (в идеале симптомов нет).
- Минимальное количество обострений (или нечастые обострения).
- Отсутствие необходимости в скорой помощи.
- Минимальная потребность в β -адреномиметиках и других препаратах

скорой помощи (в идеале не применяют).

- Отсутствие ограничений активности, включая физическую нагрузку.
- Циркадные вариации ПСВ менее 20%.
- Нормальная (близкая к нормальной) ПСВ.
- Отсутствие нежелательных лекарственных явлений или их минимальные проявления.

Достижение контроля БА должно быть целью терапии для всех пациентов, вне зависимости от степени тяжести. Поскольку некоторые показатели, определяющие контроль БА неоднозначны и открыты для интерпретации, были разработаны более строгие и чёткие характеристики контроля и выделено 2 его уровня (табл. 1). В исследовании GOAL было показано, что при терапии, направленной на достижение полного контроля, у значительной части пациентов (более 40%) возможно достижение полного контроля, а у большинства — достижение хорошего. По-

Таблица 1. Критерии контроля БА

Показатели	Контроль заболевания	
	хороший*	полный*
Дневные симптомы	2 и более из приведённых ниже признаков по бальной шкале > 1	Все из приведённых ниже признаков Нет
Использование β_2 -адреномиметика	≤ 2 дней и ≤ 4 раз всего	Нет
Утренний показатель ПСВ	≥ 80% от должного значения каждый день	≥ 80% от должного значения каждый день
Пробуждения ночью	Все из приведённых ниже признаков	Все из приведённых ниже признаков
Обострения	Нет	Нет
Обращения за неотложной помощью	Нет	Нет
Побочные эффекты от лечения	Не требующие изменения терапии	Не требующие изменения терапии

* Необходимо, чтобы пациент соответствовал указанным критериям на протяжении, по меньшей мере, 7 из 8 последовательных недель.

скольку в исследование GOAL включались дети 12 лет и старше, неизвестно, можно ли экстраполировать полученные данные на младшие возрастные группы.

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- Тяжелое обострение:
 - затруднённое дыхание в покое, вынужденное положение, речь словами (отказ от еды у младенцев), возбуждение, сонливость или спутанное сознание, брадикардия или одышка (ЧДД более 30 в минуту).
 - Наличие громких свистящих хрипов или их отсутствие.
 - ЧСС более 120 в минуту (у детей грудного возраста более 160 в минуту).
 - ПСВ менее 60% от должной или наилучшей индивидуальной величины, даже после начальной терапии.
- Истощение ребёнка.
- Отсутствие быстрой и сохраняющейся на протяжении не менее 3 ч явной реакции на бронхолитик.
- Отсутствие улучшения после начала лечения ГК в течение 2–6 ч.
- Дальнейшее ухудшение состояния.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Симптомы БА и их выраженность зависят от степени бронхиальной обструкции, являющейся следствием текущего или остро развившегося воспаления в слизистой бронхiallyного дерева, а также бронхиальной гиперреактивности, поэтому препараты, применяемые для терапии БА, направлены на обеспечение проходимости дыхательных путей (препараты, облегчающие симптомы или «средства скорой помощи»), а также на угнетение воспаления и контроль заболевания (препараты базисной терапии).

К средствам базисной терапии относят ЛС с противовоспалительным и/или профилактическим эффектом (ГК, кромоны, антилейкотриеновые, анти-IgE и антицитокинные препараты) и

длительнодействующие бронходилататоры (длительнодействующие β_2 -адреномиметики, препараты теофиллина с медленным высвобождением). Наиболее эффективные средства базисной терапии в настоящее время — ИГК. К средствам, облегчающим симптомы, относят ингаляционные короткодействующие β -адреномиметики (наиболее эффективные бронходилататоры), антихолинэргические препараты, препараты теофиллина с немедленным высвобождением и пероральные короткодействующие β -адреномиметики. Выбор терапии основывается на тяжести БА, доступности антиагматических препаратов, особенностях системы здравоохранения, соотношении риск/польза от применения препарата, культуре, личных обстоятельствах пациента и его семьи.

- ЛС для контроля заболевания принимают ежедневно длительно для достижения и поддержания контроля БА.
- Препараты неотложной помощи действуют быстро, устраняя бронхоконстрикцию и сопутствующие ей острые симптомы, такие как свистящие хрипы, чувство стеснения в груди и кашель.

Препараты для лечения БА вводят различными путями: пероральным, парентеральным и ингаляционным. Последний предпочтительнее, его основные преимущества следующие.

- Обеспечивает непосредственное поступление ЛС в дыхательные пути.
- Быстрое начало действия. Например, бронхолитики при ингаляционном пути введения начинают действовать гораздо быстрее, чем после приёма внутрь [42,43].
- Снижение системной биодоступности сводит к минимуму побочные эффекты.

При выборе устройства для ингаляции учитывают эффективность доставки ЛС, стоимость/эффективность и удобство применения [44]. У детей приме-

няют три типа устройств для ингаляции: небулайзеры, ДАИ и ДПИ.

Небулайзеры:

Существует два типа небулайзеров: компрессорные и ультразвуковые. Их клиническая эффективность практически одинакова [45]. Доставку ЛС с помощью небулайзера осуществляют в течение 5 мин [46]. Небольшой дополнительный эффект достигается при удлинении времени ингаляции от 5 до 10 мин [47]. При обострении тяжёлой БА у всех детей грудного возраста и большинства остальных детей лучше применять небулайзер.

- ДАИ — наиболее широко распространённое устройство для ингаляционного введения бронхолитиков и противовоспалительных препаратов [48,49]. При неправильной технике ингаляции рекомендуют применение ДАИ со спейсером, это способствует быстрому купированию симптомов у детей при обострении БА [50–54]. Использование спейсера значительно снижает депозицию ЛС в полости рта и глотки, улучшает его доставку в лёгкие, снижает количество местных и системных побочных эффектов, особенно при применении ингаляционных ГК [55–57]. Таким образом, применение спейсера рекомендуют всем пациентам, неспособным скоординировать вдох с активацией ингалятора, а также всем пациентам, применяющим ингаляционные ГК через ДАИ. Существуют специализированные спейсеры (бэби-халеры), снабжённые односторонним

клапаном, препятствующим потере аэрозоля на вдохе, и удерживающим частицы аэрозоля в спейсере на выдохе [58]. Эти спейсеры используют со специальной маской, подобранной по размеру рта, плотно прилегающей к лицу, что позволяет применять их у детей раннего возраста [59]. Назначение бронхолитиков через ДАИ со спейсером также или даже более эффективно, чем доставка этих препаратов через компрессорный небулайзер для купирования острого бронхоспазма у детей [60–75]. Для решения проблемы синхронизации вдоха и ингаляции предложены ДАИ, активируемые вдохом. Для активации ингалятора оказывается достаточной объёмная скорость вдоха 10–25 л/мин. Такие характеристики устройства делают его доступным для большинства больных БА даже при тяжёлой обструкции дыхательных путей.

- Применение ДПИ не требует синхронизации вдоха с активированием ингалятора. Клинический эффект при назначении ЛС через ДПИ и ДАИ одинаковый, даже при назначении бронхолитиков при обострении БА [76]. Более того, местные побочные эффекты возникают реже при назначении ингаляционных ГК через ДПИ [77]. В настоящее время существуют следующие виды ДПИ: Турбухалер, Дискус, Дискхалер, Аэролайзер.

Рекомендации по выбору ингаляционного устройства у детей суммированы в табл. 2.

Таблица 2. Выбор устройства для ингаляции у детей [78,79]

Возрастная группа	Предпочтительное устройство	Альтернативное устройство
Младше 4 лет	ДАИ и соответствующий спейсер с лицевой маской	Небулайзер с лицевой маской
4–6 лет	ДАИ и соответствующий спейсер с мундштуком	Небулайзер с лицевой маской
Старше 6 лет	ДПИ или ДАИ, активируемый дыханием, или ДАИ со спейсером	Небулайзер с мундштуком

Противовоспалительные препараты, контролирующие течение заболевания

Кромоны

Кромоглициевая кислота и недокромил применяют для лечения лёгкой интермиттирующей и персистирующей БА, БА физического усилия у детей [80,81]. Кромоглициевая кислота менее эффективна, чем ингаляционные ГК [82–89] в отношении клинических симптомов, функции внешнего дыхания, БА физического усилия, гиперреактивности дыхательных путей. Длительная терапия кромоглициевой кислотой при БА у детей по эффективности не отличается значительно от плацебо^A[90–91].

Недокромил, назначенный перед физической нагрузкой, позволяет уменьшить тяжесть и продолжительность вызванной ею бронхоконстрикции [92]. Недокромил, также как и кромоглициевая кислота, менее эффективен, чем ингаляционные ГК [93–95]. Кромоны противопоказаны при астматическом статусе и приступах БА, когда требуется интенсивная бронходилатационная терапия. Роль кромонов в базисной терапии БА у детей ограничена, особенно у детей дошкольного возраста, в связи с отсутствием доказательств их эффективности. Проведённый в 2000 г. метаанализ не позволил сделать однозначный вывод об эффективности кромоглициевой кислоты как средства базисной терапии БА у детей^B.

Ингаляционные глюкокортикоиды

В настоящее время ИГК являются самыми эффективными препаратами для контроля БА, поэтому их рекомен-

дуют для лечения персистирующей БА любой степени тяжести^A[5,96]. У детей школьного возраста поддерживающая терапия ИГК позволяет контролировать симптомы БА, уменьшает частоту обострений и количество госпитализаций, повышает качество жизни, улучшает функцию внешнего дыхания, снижает гиперреактивность бронхов и уменьшает бронхоконстрикцию при физической нагрузке^A[97–101]. Применение ИГК у детей дошкольного возраста, страдающих БА, приводит к клинически значимому улучшению результатов оценки состояния здоровья, включая балльную оценку дневного и ночного кашля, свистящего дыхания и одышки, физической активности, применения препаратов неотложного действия и использования ресурсов системы здравоохранения^A[102–106]. В настоящее время ИГК являются единственными препаратами базисной терапии у детей младше 3 лет и новорождённых, эффективность которых доказана исследованиями, проведёнными в течение длительного периода времени^A. У детей применяют следующие ИГК: беклометазон, флутиказон, будесонид (табл. 3, 4).

При длительной терапии ИГК (в средней дозе 450 мкг/сут) никаких побочных эффектов на плотность костной ткани не выявили^A[108–116]. У больных с лёгкой БА применение ИГК в дозе 400 мкг/сут или меньше не влияет на метаболизм костной ткани, однако применение более высоких доз (800 мкг/сут) приводит к торможению как процесса образования кости, так и её деградации^A[117–122].

Таблица 3. Расчётные эквивалентные дозы ИГК, мкг [107]

Препарат	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза
Беклометазон	100–400	400–800	>800
Будесонид	100–200	200–400	>400
Флутиказон	100–200	200–500	>500

Табл. 4. Эквивалентные суточные дозы ингаляционных кортикостероидов в зависимости от возраста, мкг

Препарат	Возраст					
	Старше 12 лет	Младше 12 лет	Старше 12 лет	Младше 12 лет	Старше 12 лет	Младше 12 лет
	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
Беклометазон*	200–600	100–400	600–1000	400–800	Более 1000	Более 800
Будесонид	200–600	100–400	600–1200	400–800	Более 1200	Более 800
Будесонид суспензия для небу- лайзера	500		1000		2000	
Флутиказон	100–300	100–200	300–750	200–500	Более 750	Более 500

* Дозы беклометазона на гидрофторалкановой (бесфреоновой) основе в 2 раза ниже.

Применение ИГК в дозе 100–200 мкг/сут не оказывает никаких статистических или клинически значимых побочных эффектов на рост пациентов [123,124]. Задержка роста может возникнуть при применении любого ИГК, если он назначен в достаточно высокой дозе и доза не соответствует тяжести заболевания [125,126]. Больные БА дети, получающие лечение ИГК, во взрослом возрасте достигают нормальных итоговых показателей роста [127–129]. Лечение ИГК в дозе менее 400 мкг/сут обычно не сопровождается значимым угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей [130–132]. Длительная терапия ИГК детей (в возрасте от 1 года до 15 лет), страдающих БА, также не сопровождалась повышением частоты развития катаракты [133–137]. Клинически проявляющаяся молочница редко становится значительной проблемой у детей, получающих ингаляционные или системные ГК. Применение спейсеров уменьшает частоту кандидоза полости рта [138,139].

Системные глюкокортикоиды

Использование пероральных ГК у детей с БА ограничено обострениями,

вызванными вирусными инфекциями [140–142]. Несмотря на то, что системные ГК эффективны в отношении БА, необходимо учитывать нежелательные явления при длительной терапии, такие как угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, увеличение массы тела, стероидный диабет, катаракта, артериальная гипертензия, задержка роста, иммуносупрессия, остеопороз, психические расстройства [143,144].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Антилейкотриеновые препараты (зафирлукаст, монтелукаст*) можно использовать в качестве альтернативного усиления терапии у детей при средне-тяжелой и тяжелой БА в тех случаях, когда заболевание недостаточно контролируется применением низких доз ИГК. Несмотря на то что антилейкотриеновые препараты не изучались как средства монотерапии при легкой персистирующей БА у детей, GINA (2002) рекомендует их использование как

*По состоянию на 31.01.2005 г. регистрация монтелукаста аннулирована.

альтернативный вариант монотерапии при лёгкой персистирующей БА у детей¹⁰. Мнение группы экспертов основано на улучшении функции лёгких (у детей 6 лет и старше) и контроля БА (у детей 2 лет и старше) при применении антилейкотриеновых препаратов в случае тяжёлого течения заболевания. Рекомендованные для детей дозы основаны на показателях фармакокинетики, поэтому оптимальная дозировка остаётся неопределённой. Безопасность зафирлукаста у детей младше 12 лет и безопасность и эффективность монтелукаста у детей младше 2 лет не изучены. При применении антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии у больных с тяжёлой [145–147] и среднетяжёлой [148] БА отмечают умеренное улучшение функции лёгких (у детей 6 лет и старше) и контроля БА (у детей 2 лет и старше)¹¹[5]. Зафирлукаст обладает умеренной эффективностью в отношении функции внешнего дыхания у детей 12 лет и старше со среднетяжёлой и тяжёлой БА¹²[149–151].

Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты (ипратропия бромид) при применении отдельно или в комбинации с другими бронходилататорами (в основном β_2 -адреномиметиками) показаны для терапии бронхоспазма, ассоциированного с БА. Однако препараты этой группы в педиатрической практике применяют крайне ограниченно. Несмотря на большое количество исследований, подтвердивших преимущества комбинации антихолинергический препарат + β_2 -адреномиметик по сравнению с монотерапией β_2 -адреномиметиком, данные рандомизированного исследования, сравнившего эффективность этих двух подходов у детей, заставляют сомневаться в абсолютной целесообразности комбинирования антихолинергических препаратов и β_2 -адреномиметиков при терапии тяжёлых обострений. Безопасность и эффективность ипратропия бромида у детей младше 6 лет

не установлены. У детей дошкольного возраста применение ипратропия бромида имеет лишь незначительное влияние на уровень контроля БА, рутинное применение антихолинергических препаратов в дополнение к β_2 -адреномиметикам не оправдано.

Метилксантинны

Теофиллин значительно более эффективен, чем плацебо, в плане контроля симптомов БА и улучшения функции лёгких даже в дозах ниже обычно рекомендуемого терапевтического диапазона¹³[152–154]. Однократный приём лекарственной формы теофиллина с замедленным высвобождением в дозе 15 мг/кг перед сном эффективно предотвращает развитие ночных симптомов БА [154], длительная поддерживающая терапия оказывает незначительный эффект при БА физического усилия [155,156]. Дозу теофиллина всегда следует подбирать индивидуально, а при использовании высоких доз необходим мониторинг концентрации теофиллина в крови за 2 ч перед приёмом следующей дозы [157]. Применение теофиллинов для лечения БА у детей проблематично из-за возможности тяжёлых быстро возникающих (сердечная аритмия, смерть) и отсроченных (нарушения поведения, проблемы в обучении и пр.) побочных эффектов [158–160].

Ингаляционные β_2 -адреномиметики длительного действия

Препараты этой группы эффективны для поддержания контроля БА, их применяют в комбинации с ИГК [161] и перед интенсивной физической нагрузкой в тех случаях, когда стандартные начальные дозы не позволяют достигнуть контроля БА. Эффект этих препаратов сохраняется на протяжении 12 ч.

- Формотерол в виде ингаляций начинает оказывать действие через 3 мин,

Клинические рекомендации. Педиатрия

© Союз педиатров России, 2005

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2005

максимальный эффект развивается через 30–60 мин после ингаляции [162,163].

- Салметерол в виде ингаляций начинает действовать относительно медленно, значимый эффект отмечают через 10–20 мин после ингаляции однократной дозы 50 мкг [164], а эффект сопоставимый с таковым салбутамола развивается через 30 мин [165]. Из-за медленного начала действия салметерол не следует назначать для купирования острых симптомов БА. Дети хорошо переносят лечение ингаляционными β_2 -адреномиметиками длительного действия даже при продолжительном применении, а их побочные эффекты сопоставимы с таковым β_2 -адреномиметиков короткого действия.

Пероральные β_2 -адреномиметики длительного действия

Препараты этой группы включают лекарственные формы салбутамола и тербуталина длительного действия. Эти препараты могут помочь в контроле ночных симптомов БА. Их можно использовать в дополнении к ИГК, если последние в стандартных дозах не обеспечивают достаточного контроля

ночных симптомов [166,167]. Возможные побочные эффекты включают стимуляцию сердечно-сосудистой системы, тревогу и тремор.

Комбинированные препараты

Комбинация длительно действующего β_2 -адреномиметика и ИГК в низкой дозе более эффективно, чем увеличенные дозы последнего [168,169]. Комбинированная терапия салметеролом+флутиказоном через один ингалятор способствует лучшему контролю БА, чем длительно действующий β_2 -адреномиметик и ИГК в отдельных ингаляторах [170]. На фоне терапии салметеролом+флутиказоном практически у каждого второго пациента можно достичь полного контроля БА. Отмечают значительное улучшение показателей эффективности терапии (ПСВ, ОФВ₁, частоты обострений, качества жизни) [171]. Терапия будесонидом+формотеролом в составе одного ингалятора обеспечивает лучший контроль симптомов БА по сравнению с одним будесонидом у пациентов, у которых ранее ИГК не поддерживали адекватного контроля симптомов [172]. Дозировки и побочные эффекты препаратов для контроля симптомов БА рассмотрены в табл. 5.

Таблица 5. ЛС для контроля симптомов БА

Препарат	Дозировка	Побочные эффекты	Комментарии
Кромоглициевая кислота (ДАИ)	(5 мг) По 2–4 ингаляции 3–4 раза в день	Минимальные побочные эффекты. Возможен кашель после ингаляции	Для достижения максимального эффекта может потребоваться 4–6 нед
Кромоглициевая кислота (раствор для ингаляций)	По 20 мг 3–4 раза в день через небулайзер		Необходим частый режим дозирования
Недокромил (ДАИ)	(2мг) по 2–4 ингаляции 2–4 раза в день	Возможен кашель после ингаляции	Некоторые дети не переносят вкус препарата
ИГК		При применении	Применение
Беклометазон (ДАИ)	50, 100, 250 мкг	высоких доз возможно истончение кожи,	спейсера с ДАИ снижает риск развития
Будесонид (ДПИ)	50, 200 мкг		

Препарат	Дозировка	Побочные эффекты	Комментарии
Будесонид (Небулайзер) Флутиказон (ДАИ)	250 мкг/1мл, 500 мкг/1 мл 25, 50, 125, 250 мкг Начальная доза зависит от тяжести заболевания; при достижении контроля дозу постепенно снижают (через 2–3 месяца) до минимальной эффективной	экхимозы. Местные побочные эффекты: осиплость голоса и кандидоз полости рта и глотки	кандидоза полости рта
Системные ГК	Дозировка при ежедневном приёме для контроля симптомов	Увеличение массы тела, стероидный диабет, катаракта, артериальная гипертензия, задержка роста, иммуносупрессия, остеопороз, истончение кожи, мышечная слабость; возможно обострение вирусных заболеваний	При длительном применении рекомендуют утренний приём ЛС
Преднизолон (табл.) Преднизон (табл.)	0,25–2 мг/кг/сут Короткий курс 1–2 мг/кг/сутки, максимум 60 мг/сутки, 3–10 дней	Короткий курс 1–2 мг/кг/сутки, максимум 60 мг/сутки, 3–10 дней	Короткий курс (3–10 дней) эффективен для быстрого достижения контроля БА
Метилксантины Теофиллин (табл., капсулы)	Начальная доза 10 мг/кг/сут, максимальная — 800 мг/сут в 1–2 приёма	Часто — тошнота, рвота. При больших концентрациях в сыворотке возможны тахикардия, аритмии	Часто необходим мониторинг концентрации теофиллина в крови. На абсорбцию и метаболизм влияет много факторов, в т.ч. лихорадка
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов Монтелукаст	6–14 лет: 5 мг перед сном; >15 лет: 10 мг перед сном	При применении зафирлукаста возможно повышение активности трансаминаз печени	Оказывают положительный эффект при добавлении к ГК, но менее значимый чем β_2 -адреномиметики длительного действия
Зафирлукаст	12 лет 20 мг 2 раза в день		
β_2 -Адреномиметики длительного действия: Формотерол (ДПИ)	> 6 лет: 4,5 мкг/1 доза, 9 мкг/1 доза 1–2 раза в сутки	Возможны тахикардия, головная боль, беспокойство, тремор, гипокалиемия. У ингаляционных β_2 -адреномиметики побочные эффекты менее выраженный	Применяют в дополнение к противовоспалительной терапии.
Салметерол (ДАИ)	> 4 лет 25 мкг/1доза 2инг 2 раза в день		Сочетание с ИГК всегда эффективнее, чем повышение дозы последних

Препарат	Дозировка	Побочные эффекты	Комментарии
Сальбутамол (таблетки)	Дети: 3–6 мг/сут, максимальная доза – 8 мг/сут Подростки: 4 мг 1 раз в 12 ч		Также эффективны как пролонгированные теофиллины
Комбинированные препараты		Аналогичны таковым для отдельных препаратов. Одновременное применение ЛС не вызывает дополнительных побочных эффектов	
Салметерол+ флутиказон (ДПИ)	50+100, 50+250, 50+500 мкг		
Салметерол+ флутиказон (ДАИ)	25+50, 25+125, 25+250 мкг Поддерживающая доза зависит от степени тяжести заболевания.		
Формотерол+ будесонид (ДПИ)	>12 лет: 4,5+80; 4,5+160 мкг		

Средства неотложной терапии

Ингаляционные β_2 -адреномиметики быстрого действия — самые эффективные из существующих бронхолитиков, их считают препаратами выбора для лечения острого бронхоспазма^A [173, 174]. Антихолинергические препараты имеют ограниченную роль в лечении БА

у детей. Расширение бронхов после применения ипратропия бромид у детей школьного возраста очень вариабельно, но всегда меньше, чем после применения β_2 -адреномиметика [175]. Основные препараты неотложной помощи при БА приведены в табл. 6.

Таблица 6. Препараты неотложной помощи при БА

Препарат	Дозировка	Побочные эффекты	Комментарии
β_2 -Адреномиметики	1 доза — 100 мкг	Тахикардия, тремор,	При ингаляционном
Сальбутамол (ДАИ)	По 1-2 ингаляции до 4 раз в день	головная боль, раздражительность	применении более быстрое начало действия по сравнению с пероральными формами.
Сальбутамол (Небулайзер)	2,5 мг/2,5 мл		При использовании 1 баллончика за 1 месяц можно предположить плохой контроль БА, при использовании 2 баллончиков — тяжёлый угрожающий жизни приступ
Фенотерол (ДАИ)	1 доза — 100 мкг По 1–2 ингаляции до 4 раз в день		
Фенотерол фл. р-р для небулайзерной терапии	1 мг/1мл		

Препарат	Дозировка	Побочные эффекты	Комментарии
Антихолинергические препараты:		Минимальная сухость и неприятный вкус во рту	Более медленное начало действия, применяют при непереносимости β_2 -адреномиметиков
Ипратропия бромид (ДАИ)	1 доза — 20 мкг По 2-3 ингаляции до 4 раз в день		
Ипратропия бромид фл. р-р для небулайзерной терапии	250 мкг/ 1мл		
Фенотерол + ипратропия бромид ДАИ	По 2 инг до 4 раз в день	Тахикардия, тремор скелетных мышц, головная боль, раздражительность. Минимальная сухость и неприятный вкус во рту	
Фенотерол + ипратропия бромид фл р-р для небулайзерной терапии	1-2 мл.		
Теофиллины короткого действия:			
Аминофиллин (табл.)	150 мг >3 лет по 12-24 мг/кг/сут	Тошнота, рвота, головная боль, тахикардия, нарушения ритма	Необходим мониторинг концентрации теофиллина в сыворотке крови

Комбинация ингаляционного β_2 -агониста быстрого действия и антихолинергического препарата обеспечивает более выраженный бронхорасширяющий эффект и должна быть назначена до лечения метилксантинами. Применение комбинации сопровождается снижением потребности в госпитализации. Принципы диагностики обострений приведены в табл. 7.

Таблица 7. Определение тяжести обострений БА

Показатель	Лёгкое обострение	Среднетяжёлое обострение	Тяжёлое обострение	Стадия немого лёгкого
Одышка	При ходьбе; может лежать	При разговоре; плач тише и короче, трудности при кормлении	В покое; прекращает принимать пищу	
Речь	Предложения	Отдельные фразы	Отдельные слова	Спутанность или заторможенность сознания
ЧДД*	Повышена	Повышена	Высокая (>30/мин)	Парадоксальное дыхание

Показатель	Лёгкое обострение	Среднетяжёлое обострение	Тяжёлое обострение	Стадия немоего лёгкого
Участие дополнительной мускулатуры, втяжение надгрудинной ямки	Обычно нет	Обычно есть	Обычно есть	Парадоксальное торакоабдоминальное движение
Сухие хрипы	Умеренные	Громкие	Обычно громкие	Отсутствуют
ЧСС*	<100/мин	100–120/мин	>120/мин	Брадикардия
ПСВ	>80%	60–80%	<60%	
P_aO_2	Обычно нет необходимости измерять	>60 мм рт.ст.	< 60 мм рт.ст.	
P_aCO_2	< 45 мм рт.ст.	< 45 мм рт.ст.	> 45 мм рт.ст.	
S_aO_2	>95%	91–95%	<90%	

* Указаны показатели для детей школьного возраста и подростков, в каждом конкретном случае необходимо ориентироваться на возрастную норму.

Ступенчатый подход к лечению БА

Ступень 1, лёгкая интермиттирующая БА

У больных с лёгкой интермиттирующей формой БА симптоматика возникает только при контакте с аллергеном, однако в отсутствие контакта симптомы болезни у них полностью отсутствуют, а показатели функции лёгких находятся в пределах нормы. Интермиттирующую форму БА также диагностируют у больных с эпизодами БА физического усилия. Низкая частота появления симптомов и тот факт, что вне обострений показатели функции лёгких нормальные, являются обоснованием для того, чтобы **не** рекомендовать при этой форме БА длительную терапию противовоспалительными препаратами (табл. 8, 9). Нужно купировать только обострения болезни как таковые, в зависимости от их тяжести (табл. 7).

В качестве средств неотложной помощи используют ингаляционные β_2 -ад-

реномиметики быстрого действия^А. Однако в некоторых случаях лечения по потребности может быть недостаточным, например, у физически активных детей, у которых двигательная активность идёт не по запланированному графику. Таким детям можно назначать регулярный прием препаратов для контроля БА (в частности, ИГК)^В. Если у пациента необходимость в приёме ЛС появляется чаще одного раза в неделю на протяжении более 3 мес, его следует расценивать как больного с лёгкой персистирующей БА. Дети с интермиттирующей БА, но с тяжёлыми обострениями должны расцениваться как имеющие персистирующую БА средней степени тяжести^В.

Ступень 2, лёгкая персистирующая БА

Препараты выбора у детей любого возраста — ИГК в низких дозах (беклометазон, флутиказон, будесонид)^А (табл. 8, 9). В качестве альтернативных препаратов для контроля БА рассматривают

Таблица 8. Объём базисной терапии у детей 5 лет и старше в зависимости от степени тяжести БА

На всех ступенях: в дополнение к базисной терапии должен использоваться короткодействующий β_2 -адреномиметик* по потребности для облегчения симптомов, но не чаще 3–4 раз в день

Степень тяжести	Препараты базисной терапии	
	Препараты выбора	Альтернативные препараты (перечислены в порядке возрастания стоимости)
Степень 1, интермиттирующая БА	Нет необходимости	
Степень 2, лёгкая персистирующая БА	Низкие дозы ИГК	Теофиллин с медленным высвобождением Кромоны Антилейкотриеновый препарат
Степень 3, среднетяжёлая персистирующая БА	Низкие/средние дозы ИГК + длительнодействующий ингаляционный β_2 -адреномиметик	Средние дозы ИГК + теофиллин с медленным высвобождением Средние дозы ИГК + пероральный длительнодействующий β_2 -адреномиметик Высокие дозы ИГК Средние дозы ИГК + антилейкотриеновый препарат
Степень 4, тяжёлая персистирующая БА	Высокие дозы ИГК + длительнодействующий ингаляционный β_2 -адреномиметик + один или более следующих препаратов при необходимости: теофиллин с медленным высвобождением антилейкотриеновый препарат пероральный длительнодействующий β_2 -адреномиметик системный ГК	

* Другие средства скорой помощи: ингаляционный антихолинэргический препарат, или короткодействующий пероральный β_2 -адреномиметик, или теофиллин с немедленным высвобождением.

теофиллины замедленного высвобождения^С и кромоны^С. Монотерапия другими препаратами (кроме ГК) менее эффективно контролирует воспалительный процесс, лежащий в основе БА. Если пациент начал длительную терапию с теофиллина медленного

высвобождения, кромонов, а симптомы спустя 4 нед лечения всё ещё сохраняются, следует назначить ИГК. Исследования монотерапии β_2 -адреномиметиками длительного действия у детей выявили некоторую эффективность этих препаратов, однако резуль-

Клинические рекомендации. Педиатрия

© Союз педиатров России, 2005

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2005

Таблица 9. Объём базисной терапии у детей младше 5 лет в зависимости от степени тяжести БА

На всех ступенях: в дополнение к базисной терапии должен использоваться короткодействующий β_2 -адреномиметик* по потребности для облегчения симптомов, но не чаще 3–4 раз в день

Степень тяжести	Препараты базисной терапии	
	Препараты выбора	Альтернативные препараты (перечислены в порядке возрастания стоимости)
Степень 1, интермиттирующая БА	Нет необходимости	
Степень 2, лёгкая персистирующая БА	Низкие дозы ИГК	Теофиллин с медленным высвобождением Кромоны Антилейкотриеновый препарат
Степень 3, среднетяжёлая персистирующая БА	Средние дозы ИГК	Средние дозы ИГК + теофиллин с медленным высвобождением Средние дозы ИГК + ингаляционный длительнодействующий β_2 -адреномиметик Высокие дозы ИГК Средние дозы ИГК + антилейкотриеновый препарат
Степень 4, тяжёлая персистирующая БА	Высокие дозы ИГК + один или более следующих препаратов при необходимости: теофиллин с медленным высвобождением ингаляционный длительнодействующий β_2 -адреномиметик антилейкотриеновый препарат системный ГК	

* Другие средства скорой помощи: ингаляционный антихолинэргический препарат, или короткодействующий пероральный β_2 -адреномиметик, или теофиллин с немедленным высвобождением

таты исследований противоречивы. Применение антилейкотриеновых препаратов у детей с лёгкой персистирующей БА не изучалось. У больных с более тяжёлыми формами заболевания препараты этой группы обладают умеренной эффективностью, поэтому можно сделать обобщение, что их мож-

но использовать у некоторых пациентов для контроля БА^D.

У детей старше 12 лет в качестве стартовой терапии может быть выбрана комбинация ИГК и длительнодействующего β_2 -адреномиметика. Как было показано в исследовании GOAL, такой подход способен обеспечить полный

22 ✦ Педиатрия

контроль БА у большего количества пациентов при меньшей дозе ГК, по сравнению с мототерапией ИГК. Помимо регулярного применения препаратов для контроля БА, пациенту должен быть доступен ингаляционный β_2 -адреномиметик, для купирования симптомов при необходимости, однако частота его применения не должна превышать 3–4 раз в сутки. Примененные симптоматических препаратов более 4 раз в сутки указывает на плохой контроль БА на данной схеме терапии, в таких случаях следует считать, что пациент имеет более тяжёлую степень БА.

Ступень 3, среднетяжёлая персистирующая БА

При среднетяжёлой персистирующей БА симптоматика возникает ежедневно в течение длительного времени или ночью, чаще 1 раза в неделю. Диагноз персистирующей БА средней тяжести ставят пациенту с исходным значением ПСВ до приёма ЛС более 60%, но менее 80% от должного или индивидуального лучшего значения и вариабельностью ПСВ от 20 до 30%. Если течение БА не удается контролировать низкими дозами ИГК (ступень 2), то такую БА следует расценивать как персистирующую средней степени тяжести.

Больные со среднетяжелой персистирующей БА должны ежедневно принимать противовоспалительные препараты, контролирующие течение заболевания (табл. 8, 9). Препаратами выбора у детей старше 5 лет являются ИГК (беклометазон, флутиказон, будесонид) в низких/средних дозах и β_2 -адреномиметики длительного действия, а у детей младше 5 лет — ИГК в средних дозах. Лучшее всего в качестве средств усиливает терапии изучены ингаляционные β_2 -адреномиметики длительного действия^В. Кроме того, можно также применять теофиллин медленного высвобождения^В и анти-

лейкотриеновые препараты (монтелукаст, зафирлукаст)^В. Эффективность этих препаратов варьирует у отдельных пациентов, поэтому дополнительную терапию следует выбирать индивидуально.

Помимо регулярного применения препаратов для контроля БА, у пациента должен быть ингаляционный β_2 -адреномиметик короткого действия, который он должен использовать при необходимости для купирования симптомов, но не чаще 3–4 раз в сутки.

Если контроля БА достичь не удастся, что выражается более частыми симптомами, увеличением потребности в бронходилататорах или падением ПСВ, следует начать лечение, соответствующее ступени 4.

Ступень 4, тяжёлая персистирующая БА

Терапией первого ряда при тяжёлой персистирующей БА у детей является комбинация ИГК (флутиказон, будесонид) в высоких дозах и ингаляционных длительнодействующих β_2 -адреномиметиков (салметерол, формотерол) (табл. 8, 9). С этой целью рекомендованы также препараты комбинированной терапии, так называемые фиксированные комбинации (флутиказон + салметерол, будесонид + формотерол). Клинические исследования показали, что пациентам с неадекватным контролем симптомов, дополнительное назначение β_2 -адреномиметика длительного действия к базисной терапии ИГК даёт больший клинический эффект, чем увеличение дозы ИГК в 2 раза и более^А. Хотя ингаляционные β_2 -адреномиметики длительного действия лучше всего изучены и наиболее предпочтительны в качестве дополнительной терапии, однако можно использовать теофиллин медленного высвобождения^С, антилейкотриеновые препараты^В. В некоторых случаях на 2–4-х ступенях терапии может потребоваться применение короткого курса

Клинические рекомендации. Педиатрия

© Союз педиатров России, 2005

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2005

системных ГК для быстрого достижения контроля заболевания. По материалам Executive Summary of the NAEPF Expert Panel Report (2002), рекомендуемая доза пероральных ГК для короткого курса составляет 1–2 мг/кг/сут (по преднизону) и не должна превышать 60 мг/сут. Длительное лечение пероральными ГК следует начинать в минимально возможных дозах^с, лучше всего в виде однократного приёма утром, для сведения к минимуму возможных побочных эффектов. При переводе больных с пероральных ГК на ИГК необходимо наблюдать их на предмет развития симптомов надпочечниковой недостаточности. Как и всегда, необходимо мониторировать реакцию больного на разных схемах лечения и принимать индивидуальные терапевтические решения. Необходимо помнить, что у больных, получающих комбинированную терапию, снижение интенсивности терапии должно начинаться с уменьшения дозы ИГК примерно на 25% каждые 3 мес. После того как доза ГК составит менее 800 мкг будесонида

в сутки (для детей младше 12 лет) или эквивалента, следует отменить дополнительную терапию^р. На этапе уменьшения интенсивности терапии рекомендуется наблюдать пациента не реже 1 раза в 3 месяца.

При тяжёлой БА контроль над симптомами достигается далеко не всегда, в таком случае цель лечения заключается в получении наилучших возможных результатов.

В дополнение к базисной терапии используется β_2 -адреномиметик короткого действия по потребности для облегчения симптомов, но, желательно, не чаще 3–4 раз в сутки.

Ступенчатый подход лечения БА подразумевает увеличение уровня терапии при возрастании степени тяжести заболевания. Если пациент уже получает лечение, классификация тяжести БА должна основываться на имеющихся клинических признаках и дозах ежедневно принимаемых ЛС (табл. 10). Например, пациенты с сохраняющимися (несмотря на проведение терапии, соответствующей данной ступени) симптомами лёгкой персистирующей

Таблица 10. Классификация тяжести БА по объёму ежедневной базисной терапии и реакции на лечение

Симптомы и функция лёгких на текущей терапии	Текущая ступень лечения		
	Ступень 1 (интермиттирующая)	Ступень 2 (лёгкая персистирующая)	Ступень 3 (персистирующая средней степени тяжести)
Ступень 1 (интермиттирующая)	Интермиттирующая	Лёгкая персистирующая	Персистирующая средней степени тяжести
Ступень 2 (лёгкая персистирующая)	Лёгкая персистирующая	Персистирующая средней степени тяжести	Тяжёлая персистирующая
Ступень 3 (персистирующая средней степени тяжести)	Персистирующая средней степени тяжести	Тяжёлая персистирующая	Тяжёлая персистирующая
Ступень 4 (тяжёлая персистирующая)	Тяжёлая персистирующая	Тяжёлая персистирующая	Тяжёлая персистирующая

БА должны рассматриваться как имеющие персистирующую БА средней тяжести. То есть при ступенчатом подходе к терапии переход на более высокую ступень показан в том случае, если контроль не удаётся достичь или контроль теряется на фоне проводимой терапии, причём необходимо быть уверенным, что пациент правильно принимает препараты. Целью лечения является достижение контроля над симптомами болезни с применением наименьшего количества препаратов. Таким образом, комбинация текущего уровня симптомов и текущей ступени лечения даёт возможность установить тяжесть БА для пациента и назначить соответствующее лечение. После того как контроль над заболеванием установлен и поддерживается в течение не менее 3 мес, следует провести попытку уменьшения объёма терапии и определить минимальное лечение, необходимое для сохранения контроля. Если контроль поддерживается не ме-

нее 3 мес, степень тяжести должна быть пересмотрена в соответствии с новым лечением.

Ведение больных с обострением бронхиальной астмы

Алгоритм ведения больных с обострением БА рассмотрен в табл. 11.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Обучение пациента подразумевает установление партнёрства между ним, его семьей и медицинским работником. Хорошее взаимопонимание очень важно как основа для дальнейшей хорошей подверженности лечению (комплаентности)^В [176–179]. Пациентов необходимо обучить:

- избегать факторов риска;
- правильно принимать ЛС;
- различать ЛС для контроля заболевания и для купирования симптомов обострения;
- мониторингу симптомов заболевания, ПСВ (у детей старше 5 лет);

Таблица 11. Ведение больных с обострением БА

Оценить тяжесть ПСВ стойко <80% от наилучшего индивидуального или должного показателя (в течение 2 дней подряд) или больше 70%, если нет ответа на введение бронхолитика. Клинические признаки: кашель, одышка, свистящие хрипы, чувство стеснения в грудной клетке, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, западение надключичных ямок		
Начальная терапия: ингаляционный β_2 -адреномиметик быстрого действия до 3 раз за 1 час		
Хороший эффект	Неполный эффект	Плохой ответ.
Легкое обострение, если ПСВ более 80% от должного или наилучшего индивидуального значения. Ответ на β_2 -адреномиметик сохраняется в течение 4 часов: можно продолжать применение β_2 -адреномиметика каждые 3–4 ч в течение 24–48 ч	Обострение средней тяжести, если ПСВ составляет 60–80% от должного или наилучшего индивидуального значения: добавить пероральный ГК; добавить ингаляционный антихолинергический препарат; продолжать применение β_2 -адреномиметика	Тяжёлое обострение, если ПСВ составляет ПСВ < 60% от должного или наилучшего индивидуального значения: добавить пероральный ГК немедленно повторить введение β_2 -адреномиметика добавить ингаляционный антихолинергический препарат
Обратиться к врачу за дальнейшими рекомендациями	Немедленно (в этот же день) обратиться к врачу за рекомендациями	Необходима срочная госпитализация в отделение неотложной помощи

- распознавать признаки, предполагающие ухудшение БА, и предпринимать соответствующие действия;
- обратиться за медицинской помощью при необходимости.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Персистирующую БА более эффективно контролировать длительной противовоспалительной терапией, чем лечением только симптомов обострения заболевания.

Существует два подхода для достижения контроля над БА.

- Быстрое достижение контроля путём начала лечения с более высокого уровня (например, короткий курс пероральных ГК и/или применение более высоких доз ИГК в сочетании с β_2 -адреномиметиком длительного действия в дополнении к терапии, соответствующей степени тяжести БА у пациента).

- Начало лечение со ступени, соответствующей степени тяжести заболевания с последующим поднятием на ступень вверх при необходимости.

Первый подход более предпочтителен.

Ступень вверх («step up»): если контроль над заболеванием не достигнут. Улучшение состояния должно наступить в течение месяца (обязательно нужно проверить технику ингаляции ребёнка, комплаентность, исключить факторы риска).

Ступень вниз («step down»): если контроль над заболеванием сохраняется в течение 3 мес; уменьшение количества ЛС и их дозировки (препаратов базисной терапии – примерно на 25%) в соответствии со ступенчатым подходом для достижения минимального объёма лечения, необходимого для сохранения контроля. При комбинированной терапии снижение объёма терапии должно начинаться с ИГК до достижения дозы, эквивалентной 500 мкг по беклометазону, затем может быть рассмотрена возможность отмены второго препарата комбинации.

Терапию необходимо пересматривать каждые 3–6 месяцев (если контроль БА достигнут). Дополнительными и крайне важными компонентами ведения пациентов с БА являются постоянный мониторинг симптомов и ПСВ с ведением дневника самоконтроля, и разработка индивидуального плана действий.

Мониторинг симптомов и ПСВ (для детей старше 5 лет, способных выполнять технику пикфлоуметрии) позволяет врачу и пациенту получать более объективную оценку течения заболевания и уровня контроля БА. Индивидуальный план действий, разрабатываемый врачом совместно с пациентом, представляет собой алгоритм действий, которые могут быть выполнены самим пациентом, до обращения к врачу, в случае увеличения количества симптомов или значительном падении ПСВ. Эти действия обычно включают (в случае симптоматики лёгкого или среднетяжёлого обострения) удвоение дозы базисного противовоспалительного препарата, начало использования системных ГК, а также рекомендации немедленного обращения за неотложной помощью, если течение заболевания соответствует тяжёлому (среднетяжёлому) обострению.

ПРОГНОЗ

У детей с повторяющимися эпизодами свистящих хрипов на фоне острой вирусной инфекции, не имеющих признаков атопии и атопических заболеваний в семейном анамнезе, симптоматика обычно исчезает в дошкольном возрасте и БА в дальнейшем не развивается, хотя могут сохраняться минимальные изменения функции лёгких и бронхиальная гиперреактивность. При возникновении свистящих хрипов в раннем возрасте (до 2 лет) вероятность того, что симптоматика будет сохраняться и в более позднем возрасте невелика [180–182]. У детей раннего возраста с частыми эпизодами свистящих хрипов, БА в семейном

анамнезе и проявлениями атопии, риск развития БА в возрасте 6 лет значительно увеличивается [183]. Мужской пол является фактором риска для возникновения БА в препубертатном пе-

риоде, однако существует большая вероятность того, что БА по достижению взрослого возраста исчезнет. Женский пол является фактором риска персистирования БА во взрослом возрасте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report-II: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1997.
2. Coultas D.B., Samet J.M. Epidemiology and natural history of childhood asthma. In: Childhood Asthma - Pathophysiology and Treatment, Tinkelman, DG, Naspitz, CK (Eds), second edition, Marcel Dekker, New York, 1993, pp. 71-114.
3. Gergen P.J., Mullally D.I., Evans R. III. National survey on prevalence of asthma among children in the United States, 1976-1980. *Pediatrics* 1988; 81:1.
4. Gottlieb D.J., Beiser A.S., O'Conner G.T. Poverty, race, and medication use are correlates of asthma hospitalization rates. *Chest* 1995; 108:28.
5. Global Initiative for asthma. Asthma management and prevention. NIH Publication 02-3659, 2002.
6. Gdalevich M., Mimouni D., David M. et al. Breast feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis and prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139:261-6.
7. Wright A.I., Holberg C.J., Taussig L.M., et al. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56:192-7.
8. Cook D.G., Stachan D.P., health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999; 54:357-66
9. Dezateau C., Stocks G., Dundas I. et al. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of the maternal smoking and the genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:403-10.
10. Gilliland F.D., Berhane K., McConnell R. et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000; 55:271-6.
11. Lodrup Carlsen K.C., Jaakkola J.J., Nafstad P. et al. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function in birth. *Eur Resp J* 1997; 10:1774-9.
12. Lodrup Carlsen K.C., Carlsen K.H., Nafstad P. et al. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10:89-95.
13. Young S., Le Scuef P.N., Geelhoed G.C. et al. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 1991; 324:1168-73.
14. Sporik R., Holgate S.T., Platts-Mills T.A. et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood *N Engl J Med* 1990; 323:502-7.
15. Peat J.K., Salome C.M., Woolcock A.J. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:65-74.
16. Shirrel D., Stein R., Kurzius-Spencer M. et al. Early sensitization to allergens

- and development of respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy* 1992; 29:905-11.
17. Ehnert B., Lau-Schadendorf S., Weber A., Buettner P., Schou C., Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:135-8.
 18. Carswell F., Birmingham K., Oliver J., Crewes A., Weeks J. The respiratory effects of reduction of mite allergen in the bedrooms of asthmatic children—a double-blind controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1996;26:386-96.
 19. Warner J.A. Controlling indoor allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11:208-19.
 20. McDonald L.G., Tovey E. The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen content of bedding. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:599-608.
 21. Woodfolk J.A., Hayden M.L., Miller J.D., Rose G., Chapman M.D., Platts-Mills T.A. Chemical treatment of carpets to reduce allergen: a detailed study of the effects of tannic acid on indoor allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:19-26.
 22. Kalra S., Owen S.J., Hepworth J., Woodcock A. Airborne house dust mite antigen after vacuum cleaning [letter]. *Lancet* 1990;336:449.
 23. Colloff M.J. Use of liquid nitrogen in the control of house dust mite populations. *Clin Allergy* 1986;16:41-7
 24. Colloff M.J., Taylor C., Merrett T.G. The use of domestic steam cleaning for the control of house dust mites. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1061-6.
 25. Blackhall K., Appleton S., Cates C.J. Ionisers for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
 26. Custovic A., Green R., Fletcher A., Smith A., Pickering C.A., Chapman MD, et al. Aerodynamic properties of the major dog allergen Can f 1: distribution in homes, concentration, and particle size of allergen in the air. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:94-8.
 27. Green R., Simpson A., Custovic A., Faragher B., Chapman M., Woodcock A. The effect of air filtration on airborne dog allergen. *Allergy* 1999;54:484-8.
 28. Wood R.A., Chapman M.D., Adkinson N.F.Jr., Eggleston P.A. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:730-4.
 29. Rosenstreich D.L., Eggleston P., Kattan M., Baker D., Slavin R.G., Gergen P., et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
 30. Eggleston P.A., Wood R.A., Rand C., Nixon W.J., Chen P.H., Lukk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:842-6).
 31. Strachan D.P., Cook D.G. Health effects of passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998;53:117-23.
 32. Strachan D.P., Cook D.G. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997;52:905-14.
 33. Lung function testing: selection of reference values and interpretive strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-18).
 34. UMHS
 35. Quackenboss J.J., Lebowitz M.D., Kryzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease/ *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:323-30.
 36. Quanjer P.H., Lebowitz M.D., Gregg I., Miller M.R., Pedersen O.F. Peak

- expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997; 24 Suppl:2S-8S
37. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997; 24 Suppl:2S-8S
 38. O'Byrne P. Bronchial challenges by pharmacologic agents. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC, eds. *Asthma*, 4th edition. London: Arnold; 2000. P.92-103
 39. Eggleston PA. Exercise-induced asthma. In: Tinkelman Dg, Naspitz CK, eds. *Childhood asthma: pathophysiology and treatment*. New York: Marcel Dekker; 1992. p.429-46
 40. GINA PED GUIDE FINAL, 2003
 41. Canny GJ, Levison H, *Ann Allergy*, 1990; 64:406
 42. Anderson SD, Rozea PJ, Dolton R, Lindsay DA. Inhaled and oral bronchodilator therapy in exercise induced asthma. *Aust N Z J Med* 1975;5:544-50.
 43. Shaw RJ, Waller JF, Hetzel MR, Clark TJ. Do oral and inhaled terbutaline have different effects on the lung? *Br J Dis Chest* 1982;76:171-6
 44. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997;34:443-67.
 45. Nakanishi AK, Lamb BM, Foster C, Rubin BK. Ultrasonic nebulization of albuterol is no more effective than jet nebulization for the treatment of acute asthma in children. *Chest* 1997; 111:1505
 46. O'Callaghan C, Clark AR, Milner AD. Why nebulise for more than five minutes?. *Arch Dis Child* 1989; 64:1270.
 47. O'Callaghan C, Barry PW. The science of nebulised drug delivery. *Thorax* 1997; 52 Suppl 2:S31.
 48. Brocklebank D, Wright J, Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ* 2001; 323:896.
 49. Fink JB. Aerosol device selection: evidence to practice. *Respir Care* 2000; 45:874.
 50. Fink JB. Aerosol device selection: evidence to practice. *Respir Care* 2000; 45:874.
 51. Newman SP, Newhouse MT. Effect of add-on devices for aerosol drug delivery: deposition studies and clinical aspects. *J Aerosol Med* 1996; 9:55.
 52. Konig P. Spacer devices used with metered-dose inhalers. Breakthrough or gimmick?. *Chest* 1985; 88:276.
 53. Pedersen S. Aerosol treatment of bronchoconstriction in children, with or without a tube spacer. *N Engl J Med* 1983; 308:1328.
 54. Cunningham SJ, Crain EF. Reduction of morbidity in asthmatic children given a spacer device. *Chest* 1994; 106:753).
 55. Newman SP, Newhouse MT. Effect of add-on devices for aerosol drug delivery: deposition studies and clinical aspects. *J Aerosol Med* 1996; 9:55.
 56. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B et al. Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:723.
 57. Kim CS, Eldridge MA, Sackner MA. Oropharyngeal deposition and delivery aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:157.
 58. Rubin BK, Fink JB. Aerosol therapy for children. *Respir Care Clin N Am* 2001; 7:175.
 59. Amirav I, Newhouse MT. Aerosol therapy with valved holding chambers in young children:

- importance of the facemask seal. *Pediatrics* 2001; 108:389.
60. Cunningham SJ, Crain EF. Reduction of morbidity in asthmatic children given a spacer device. *Chest* 1994; 106:753.
 61. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest* 2002; 121:1036.
 62. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157:1736.
 63. Lin YZ, Hsieh KH. Metered dose inhaler and nebuliser in acute asthma. *Arch Dis Child* 1995; 72:214.
 64. Levitt MA, Gambrioli EF, Fink JB. Comparative trial of continuous nebulization versus metered-dose inhaler in the treatment of acute bronchospasm. *Ann Emerg Med* 1995; 26:273.
 65. Leversha AM, Campanella SG, Aickin RP, Asher MI. Costs and effectiveness of spacer versus nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma. *J Pediatr* 2000; 136:497.
 66. Rubilar L, Castro-Rodriguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:264.
 67. Schuh S, Johnson DW, Stephens D et al. Comparison of albuterol delivered by a metered dose inhaler with spacer versus a nebulizer in children with mild acute asthma. *J Pediatr* 1999; 135:22.
 68. Kerem E, Levison H, Schuh S et al. Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. *J Pediatr* 1993; 123:313.
 69. Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ et al. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:212.
 70. Williams JR, Bothner JP, Swanton RD. Delivery of albuterol in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12:263.
 71. Benton G, Thomas RC, Nickerson BG et al. Experience with a metered-dose inhaler with a spacer in the pediatric emergency department. *Am J Dis Child* 1989; 143:678.
 72. Mandelberg A, Tsehori S, Houris S et al. Is nebulized aerosol treatment necessary in the pediatric emergency department?. *Chest* 2000; 117:1309.
 73. Closa RM, Ceballos JM, Gomez-Papi, A, et al. Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants with acute wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:344.
 74. Chou, KJ, Cunningham, SJ, Crain, EF. Metered-dose inhalers with spacers vs nebulizers for pediatric asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149:201.
 75. Mandelberg, A, Chen, E, Noviski, N, Priel, IE. Nebulized wet aerosol treatment in emergency department—is it essential? Comparison with large spacer device for metered-dose inhaler. *Chest* 1997; 112:1501.
 76. Nana, A, Youngchaiyud, P, Maranetra, N, et al. Beta 2-agonists administered by a dry powder inhaler can be used in acute asthma. *Respir Med* 1998; 92:167.
 77. Selroos, O, Backman, R, Forsen, KO, et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids—a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994; 49: 888
 78. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997;34:443-67

79. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996;90:69-77
80. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. US Department of Health and Human Services, NIH Publication No 97-4051, April 1997.
81. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health Publication No. 96-3659A, December 1995
82. Price JF, Weller PH. Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an open parallel group study). *Respir Med* 1995;89:363-8.
83. Kraemer R, Sennhauser F, Reinhardt M. Effects of regular inhalation of beclomethasone dipropionate and sodium cromoglycate on bronchial hyperreactivity in asthmatic children. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:119-23
84. Ostergaard P, Pedersen S. The effect of inhaled disodium cromoglycate and budesonide on bronchial responsiveness to histamine and exercise asthmatic children: a clinical comparison. In: Godfrey S, ed. *Glucocorticosteroids in childhood asthma*. 1987. p. 55-65.
85. Kuzemko JA, Bedford S, Wilson L, Walker SR. A comparison of betamethasone valerate aerosol and sodium cromoglycate in children with reversible airways obstruction. *Postgrad Med J* 1974;50 Suppl 4:53-9S.
86. Ng SH, Dash CH, Savage SJ. Betamethasone valerate compared with sodium cromoglycate in asthmatic children. *Postgrad Med J* 1977;53:315-20.
87. Francis RS, McEnery G. Disodium cromoglycate compared with beclomethasone dipropionate in juvenile asthma. *Clin Allergy* 1984;14:537-40.
88. Sarsfield JK, Sugden E. A comparative study of betamethasone valerate aerosol and sodium cromoglycate in children with severe asthma. *Practitioner* 1977;218:128-32.
89. Hiller EJ, Milner AD. Betamethasone 17 valerate aerosol and disodium cromoglycate in severe childhood asthma. *Br J Dis Chest* 1975;69:103-6.
90. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, van Der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000;55:913-20.
91. Van der Wouden JC, Tasche MJA, Bernsen RMD, Uijen JHJM, de Jongste JC, Ducharme FM. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
92. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2
93. Furukawa, CT, Shapiro, GG, Bierman, CW, et al. A double-blind study comparing the effectiveness of cromolyn sodium and sustained-release theophylline in childhood asthma. *Pediatrics* 1984; 74:453.
94. Holgate, ST. The efficacy and therapeutic position of nedocromil sodium. *Respir Med* 1996; 90:391.
95. Grigg, CF. Responders and nonresponders to cromolyn sodium. *Current Issues in Resp Med* 1998; 2:2
96. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Executive Summary Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma- Update on Selected Topics 2002. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Publication No. 02-5075, 2002
97. 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-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms children with asthma. The Dutch Chronic Nonspecific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-54.
98. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
99. 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.
100. Price JF, Weller PH. Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an open parallel group study). *Respir Med* 1995;89:363-8.
101. Meltzer EO, Orgel HA, Ellis EF, Eigen HN, Hemstreet MP. Long-term comparison of three combinations of albuterol, theophylline, and beclomethasone in children with chronic asthma. *Allergy Clin Immunol* 1992;90:2-11
102. 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.
103. Noble V, Ruggins NR, Everard ML, Milner AD. Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age. *Arch Dis Child* 1992;67:285-8. 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.
104. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:14-20.
105. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:126-31.
106. Gleeson JG, Price JF. Controlled trial of budesonide given by the nebulizer in preschool children with asthma. *BMJ* 1988;297:163-6.
107. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 1997. Available from <http://www.nhlbi.nih.gov>.
108. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
109. Konig P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney C, Douglass B, et al. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993;122:219-26.
110. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:178-83.
111. Kraemer R, Sennhauser F, Reinhardt M. Effects of regular inhalation of beclomethasone dipropionate and sodium cromoglycate on bronchial hyperreactivity in asthmatic children. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:119-23.
112. Hopp RJ, Degan JA, Phelan J, Lappe J, Gallagher GC. Cross-sectional study of bone density in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:189-92.

113. Kinberg KA, Hopp RJ, Biven RE, Gallagher JC. Bone mineral density in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:490-7.
114. Boot AM, de Jongste JC, Verberne AA, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:379-84.
115. Baraldi E, Bollini MC, De Marchi A, Zacchello F. Effect of beclomethasone dipropionate on bone mineral content assessed by X-ray densitometry in asthmatic children: a longitudinal evaluation. *Eur Respir J* 1994;7:710-4.
116. Hopp RJ, Degan JA, Biven RE, Kinberg K, Gallagher GC. Longitudinal assessment of bone mineral density in children with chronic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:143-8.
117. Konig P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney C, Douglass B, et al. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993;122:219-26.
118. Martinati LC, Sette L, Chiocca E, Zaninotto M, Plebani M, Boner AL. Effect of beclomethasone dipropionate nasal aerosol on serum markers of bone metabolism in children with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1993;23:986-91.
119. Wolthers OD, Juul A, Hansen M, Muller J, Pedersen S. The insulin-like growth factor axis and collagen turnover in asthmatic children treated with inhaled budesonide. *Acta Paediatr* 1995;84:393-7.
120. Wolthers OD, Riis BJ, Pedersen S. Bone turnover in asthmatic children treated with oral prednisolone or inhaled budesonide. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:341-6.
121. Sorva R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K, Karonen SL, Sorva A. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:808-15.
122. Birkebaek NH, Esberg G, Andersen K, Wolthers O, Hassager C. Bone and collagen turnover during treatment with inhaled dry powder budesonide and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1995;73:524-7.
123. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML, et al. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr* 1998;132:472-7.
124. Price JF, Russell G, Hindmarsh PC, Weller P, Heaf DP, Williams J. Growth during one year of treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:178-86.
125. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
126. Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1715-9.
127. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.
128. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JT, et al. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:466-74.
129. Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju MV. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatr Pulmonol* 1999;27:369-75.

130. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
131. Goldstein DE, Konig P. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with asthma. *Pediatrics* 1983;72:60-4.
132. Prah P, Jensen T, Bjerregaard-Andersen H. Adrenocortical function in children on high-dose steroid aerosol therapy. Results of serum cortisol, ACTH stimulation test and 24 hour urinary free cortisol excretion. *Allergy* 1987;42:541-4
133. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
134. Goldstein DE, Konig P. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with asthma. *Pediatrics* 1983;72:60-4
135. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998;12:130-5.
136. 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.
137. Abuekteish F, Kirkpatrick JN, Russell G. Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 1995;50:674-6.
138. Selroos O, Backman R, Forsen KO, Lofroos AB, Niemisto M, Pietinalho A, et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids—a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994;49:888-90.
139. Muns G, Bergmann KC. [Local and systemic side effects of inhaled corticosteroids—what is reliable?]. *Pneumologie* 1993;47:201-8.
140. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK, et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr* 1993;82:547-51.
141. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1988;81:624-9
142. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990;86:350-6.
143. Szeffler, SJ. Glucocorticoid therapy for asthma: Clinical pharmacology. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:147.
144. Milgrom, H, Bender, BG. Psychologic side effects of therapy with corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:471.
145. Pearlman DS, Lampl KL, Dowling PJ Jr, Miller CJ, Bonuccelli CM. Effectiveness and tolerability of zafirlukast for the treatment of asthma in children. *Clin Ther* 2000;22:732-47.
146. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133:424-8.
147. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998;279:1181-6.

148. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108 (3): 1-10.
149. Spector SL, Smith LJ, Glass M. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. ACCOLATE Asthma Trialists Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:618-23.
150. Fish JE, Kemp JP, Lockey RF, Glass M, Hanby LA, Bonuccelli CM. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. The Zafirlukast Trialists Group. *Clin Ther* 1997;19: 675-90.
151. Nathan RA, Bernstein JA, Bielory L, Bonuccelli CM, Calhoun WJ, Galant SP, et al. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:935-42.
152. Katz RM, Rachelefsky GS, Siegel S. The effectiveness of the short- and long-term use of crystallized theophylline in asthmatic children. *J Pediatr* 1978;92:663-7.
153. Bierman CW, Pierson WE, Shapiro GG, Furukawa CT. Is a uniform round-the-clock theophylline blood level necessary for optimal asthma therapy in the adolescent patient? *Am J Med* 1988;85:17-20.
154. Pedersen S. Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper. *Clin Allergy* 1985;15:79-85.
155. Magnussen H, Reuss G, Jorres R. Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum theophylline concentration and in a dose-dependent fashion. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:531-7.
156. Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, Dorsett CS. Acute and chronic theophylline therapy in exercise-induced bronchospasm. *Pediatrics* 1977;60:845-9.
157. Hendeles L, Iafrafe RP, Weinberger M. A clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slow release theophylline products. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:95-135.
158. Hendeles L, Weinberger M, Szeffler S, Ellis E. Safety and efficacy of theophylline in children with asthma. *J Pediatr* 1992;120:177-83.
159. Baker MD. Theophylline toxicity in children. *J Pediatr* 1986;109:538-42.
160. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990;64:241-57. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:297-301.
161. EH Walters, Walters JAE, Gibson, MDP. Inhaled long acting beta agonists for stable chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
162. von Berg A, Berdel D. Formoterol and salbutamol metered aerosols: comparison of a new and an established beta-2-agonist for their bronchodilating efficacy in the treatment of childhood bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol* 1989;7: 89-93.
163. Graff-Lonnevig V, Browaldh L. Twelve hours' bronchodilating effect of inhaled formoterol in children with asthma: a double-blind cross-over study versus salbutamol. *Clin Exp Allergy* 1990;20:429-32.
164. Barbato A, Cracco A, Tormena F, Novello A Jr. The first 20 minutes after a single dose of inhaled salmeterol in asthmatic children. *Allergy* 1995;50:506-10.
165. Simons FE, Soni NR, Watson WT, Becker AB. Bronchodilator and bronchoprotective effects of salmeterol in young patients with

- asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:840-6.
166. Kuusela AL, Marenk M, Sandahl G, Sanderud J, Nikolajev K, Persson B. Comparative study using oral solutions of bambuterol once daily or terbutaline three times daily in 2-5-year-old children with asthma. *Bambuterol Multicentre Study Group. Pediatr Pulmonol* 2000;29:194-201
167. Zarkovic JP, Marenk M, Valovirta E, Kuusela AL, Sandahl G, Persson B, et al. One-year safety study with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12-year-old children with asthma. *The Bambuterol Multicentre Study Group. Pediatr Pulmonol* 2000;29:424-9.
168. Greening AP, Ind PW, Northfield M et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Allen and Hanburys Ltd UK Study Group. Lancet* 1994; 344:219-224
169. Woolcock A, Landback B, Ringdall N et al. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1481-1488.
170. Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Prichard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(1):29-36
171. GOAL 2002
172. Zettlersrem O, Buhl R, Mellem H et al. *Eur Respir J* 2001; 18: 262-8.
173. Pedersen S. Aerosol treatment of bronchoconstriction in children, with or without tube spacer. *N Engl J Med* 1983;308:1328-30.
174. Pedersen S. Treatment of acute bronchoconstriction in children with use of a tube spacer aerosol and a dry powder inhaler. *Allergy* 1985;40: 300-4.
175. Svenonius E, Arborelius M Jr, Wiberg R, Ekberg P. Prevention of exercise-induced asthma by drugs inhaled from metered aerosols. *Allergy* 1988;43:252-7.
176. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-92.
177. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1320-5.
178. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 1997. Available from <http://www.nhlbi.nih.gov>.
179. Asher I, Boner A, Chuchalin A, Custovic A, Dagli E, Haus M, et al. Prevention of allergy and asthma: interim report. *Allergy* 2000;55:1069-88.
180. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999;402:B2-4.
181. Rosenthal M, Cramer D, Bain SH, Denison D, Bush A, Warner JO. Lung function in white children aged 4 to 19 years: II—single breath analysis and plethysmography. *Thorax* 1993;48:803-8.
182. de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:68-74.
183. Litonjua AA, Carey VJ, Weiss ST, Gold DR. Race, socioeconomic factors, and area of residence are associated with asthma prevalence. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:394-401.

Подписано в печать 31.01.05. Формат 60x90¹/₁₆. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 2,25. Тираж 1500 экз.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119828, Москва, ул. М. Пироговская, 1а,
тел./факс: (095) 101-39-07,
e-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>