

ТОПИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ*

Е.А. Корниенко, Е.А. Ломакина, Н.К. Залетова, С.А. Фаина

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава, РФ
Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, г. Санкт-Петербург, РФ

Топические глюкокортикостероиды (ГКС) недавно используются в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), опыт их применения в детской практике ограничен единичными исследованиями. Будесонид (Буденофальк®) отличается от системных ГКС выраженной аффинностью к ГКС-рецепторам и низкой биодоступностью, что обуславливает сильное локальное воздействие с минимумом общих побочных реакций. С целью оценки эффективности и безопасности буденофалька 37 детей с ВЗК умеренной активности методом рандомизации были разделены на 3 группы. 12 получали салофальк, 14 — преднизолон, 11 — буденофальк в общепринятых дозах. Оценка клинической эффективности проводилась через 1, 3, 6 и 12 мес. Через 6 мес ремиссия на фоне приема Буденофалька достигнута у 67% больных, преднизалона — у 57%, салофалька — у 50%. Побочные реакции отмечены у всех детей, получавших преднизолон, и лишь у 27%, получавших Буденофальк. Буденофальк® продемонстрировал сравнимую с системными ГКС эффективность на фоне значительно большей безопасности, что особенно важно для пациентов в детском возрасте.

Ключевые слова: будесонид, Буденофальк®, топические стероиды, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК), являются наиболее тяжелой патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и характеризуются хроническим неуклонно прогрессирующим течением с риском развития кишечных и внекишечных осложнений. Примерно у трети больных заболевание впервые манифестирует в возрасте до 18 лет. В последние годы в развитых странах Европы и Северной Америки отмечается неуклонный рост частоты ВЗК, распространенность которых у детей варьирует от 3,4:100 000 до 7,1:100 000 [1]. В России подъем заболеваемости наметился лишь в последние годы, однако он оказался весьма существенным. По нашим данным, заболеваемость среди детей Санкт-Петербурга составляет примерно 2:100 000 в год, а распространенность — 6:100 000, то есть соответствует европейской. Если заболеваемость НЯК у детей в течение последних 7 лет практически не изменилась и составила 0,4:100 000, то заболеваемость БК неуклонно растет почти в геометрической прогрессии: так, в 2002 г. она составляла 0,125:100 000, а в 2008 г. — 1,7:100 000 детского населения Санкт-Петербурга, в 4 раза превысив заболеваемость НЯК.

Этиология ВЗК остается неизвестной, но предполагается, что срыв иммунологической толерантности к кишечным антигенам является ключевым фактором патогенеза. В результате утрачивается иммунологический контроль над процессом прогрессирующего воспаления в кишечнике. В связи с тем, что именно воспаление является доминирующим механизмом развития как НЯК, так и БК, лечение обострения обоих заболеваний проводится препаратами с противовоспалительным действием: 5-аминосалициловой кислотой (5-АСК) или глюкокортикостероидами (ГКС). По нашим данным, в терапии ГКС нуждаются не менее 70% детей с ВЗК.

В физиологическом состоянии эндогенные глюкокортикоиды противодействуют активации врожденного и адаптивного иммунного ответа [1,2]. Низкие дозы экзогенных стероидов могут также следовать этому физиологическому пути, но назначенные в высоких дозах ГКС

включают другие механизмы действия. После пассивной диффузии в клетку они связываются со специфическими цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами, которые представлены в большинстве клеток организма в количестве от 2 000 до 30 000 связывающих сайтов. Этот комплекс затем поступает в ядро клетки и вступает в контакт с отвечающими на глюкокортикоиды элементами (glucocorticoid response elements — GRE) ДНК в регионе специфических генов. В результате происходит супрессия генов, кодирующих транскрипцию воспалительных белков, в частности сигнальных молекул каскада MAPK (mitogen-activated protein kinase). Параллельно усиливается синтез IκBα — ингибитора ключевого фактора транскрипции NFκB, благодаря чему подавляется образование специфических транспортных РНК (т-РНК) и укорачивается период их полураспада. Поскольку т-РНК отвечают за регуляцию синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов TNF-α, IFN-γ, IL-23, IL-17 и других, участвующих в реализации воспалительного ответа при ВЗК, при назначении ГКС уровень их снижается. Это также редуцирует образование арахидоновой кислоты и ее последующий метаболизм с образованием лейкотриенов и простагландинов [3].

Прямое воздействие ГКС на транскрипцию генов — активаторов воспаления играет главную роль в достижении противовоспалительного эффекта, но не исчерпывается только им. Негенетические механизмы включают торможение активации эндотелиальной NO-синтазы. NO является одним из важных участников воспалительного каскада при ВЗК, оказывающим влияние на лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие и способствующим вазодилатации и микроциркуляторным расстройствам. ГКС активируют процессы фосфорилирования, облегчают вход кальция внутрь клеток [4].

Таким образом, ГКС, взаимодействуя с различными молекулами, оказывают многостороннее воздействие, которое через целый ряд механизмов реализуется в мощный противовоспалительный эффект.

Системные ГКС (преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон и др.) применяются в лечении ВЗК в тече-

*Опубликовано: Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2010. — №1.

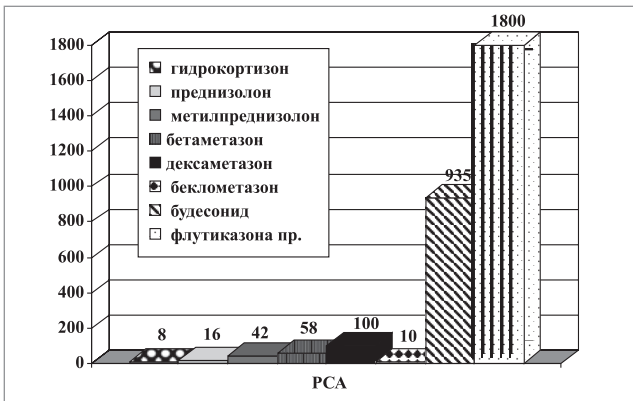


Рис. 1. Аффинность к тканевым рецепторам препаратов ГКС (Mollmann et al., 1996)

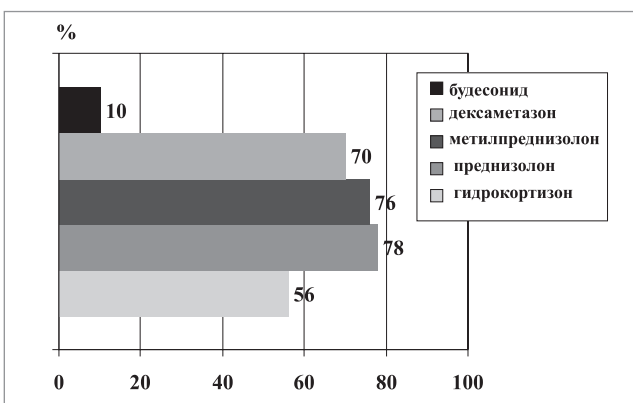


Рис. 2. Системная биодоступность различных ГКС (Brattsand et al., 1990)

ние нескольких десятилетий. Обычно больные ВЗК хорошо отвечают на терапию системными стероидами, и, хотя плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности преднизолона при этой патологии у детей не проводилось, сравнение с энтеральным искусственным питанием как единственным методом терапии показало, что эффективность системных стероидов при БК достигает 85% [5], при НЯК — 82% [6].

Ответ пациента на терапию ГКС, в том числе гормонорезистентность, зависит от генетически детерминированной плотности глюкокортикоидных рецепторов, а также от аффинности (сродства) к ним конкретного ГКС. Если первая составляющая сугубо индивидуальна и связана с мутациями гена рецептора ГКС, то вторая может быть изменена путем оптимального выбора препарата. Распределение различных ГКС по их аффинности к рецепторам представлено на рис. 1 [7]. Сравнительные исследования показали, что к препаратам с наиболее высокой аффинностью относится будесонид. Топическая активность, то есть активность в области освобождения действующего вещества, зависит от аффинности: чем выше аффинность, тем выше местное воздействие. Таким образом, будесонид можно отнести к наиболее эффективным топическим стероидам [7].

Общезвестно, что длительные курсы системных ГКС сопряжены с развитием целого ряда нежелательных побочных эффектов: лунообразное лицо, стрии, угревая сыпь, гипертрихоз, повышение артериального давления, гипергликемия, остеопороз и др. Серьезной проблемой является также гормонозависимость: 31% детей с БК и 45% с НЯК были гормонозависимы спустя год после установления диагноза, что требовало назначения цитостати-

ческой терапии [8,9]. Это соответствует данным, полученным у взрослых пациентов [10]. В связи с этим в лечении локальных воспалительных процессов в последние годы отдается предпочтение гормональным препаратам с наименьшей системной биодоступностью и преимущественным местным действием, таким как будесонид, беклометазона дипропионат, флутиказон и гидрокортизона тиопивалат. Этот подход стал общепринятым в лечении таких заболеваний, как бронхиальная астма и аллергический ринит, но пока не нашел широкого применения в гастроэнтерологии. Лишь в последние годы в лечении ВЗК стали применять препарат будесонида Буденофальк®, содержащий 3 мг активного вещества в каждой капсуле. Капсулы Буденофалька растворяются в желудке, но в каждой из них находится около 350 гранул диаметром 1 мм, покрытых кислотоустойчивой оболочкой, содержащей эудрагит S. Покрытие разрушается при pH выше 6,4, что соответствует уровню терминального отдела подвздошной кишки. Поэтому максимум действия препарата достигается в илеоцекальной области. Поскольку будесонид в препарате представлен в активной форме, он начинает действовать сразу же после высвобождения. Благодаря химической структуре, а именно, С-16,17α-ацетониду, будесонид обладает высокой липофильностью и быстро проникает сквозь клеточные мембраны.

Классические ГКС (гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон и др.) обладают высокой системной биодоступностью, в то время как этот показатель у будесонида очень низок (рис. 2) [11]. Низкая системная биодоступность будесонида является следствием гастроинтестинального захвата, регулируемого Р-гликопротеином, продуктом MDR1 (multidrug resistance) гена, и биотрансформации в печени цитохромом р450 3А (СYP 3А). При первом же поступлении будесонида в печень образуются его метаболиты: 6β-гидроксибудесонид и 1 6α-гидроксибудесонид, глюкокортикоидная активность которых составляет всего 1–10% активности всосавшегося в кровь будесонида. Системная биодоступность будесонида у детей (9±5%) близка к таковой у взрослых (11±7%) [12], соответственно, системная элиминация, рассчитанная по периоду полураспада и клиренсу препарата, не отличается у взрослых и детей [13]. Конверсия препарата в печени в 6β-гидроксибудесонид происходит у детей в 1,5 раза быстрее, чем у взрослых, отражая более высокую активность ферментов СYP 3А в печени [13]. В связи с этими особенностями фармакодинамики, будесонид (Буденофальк®) не требует расчета дозы на килограмм массы или площадь поверхности тела, одна и та же доза применяется как у взрослых, так и у детей, стартовая доза препарата составляет 9 мг в день. Поскольку побочные эффекты ГКС обусловлены их системным действием, особенности фармакокинетики будесонида, состоящие в сочетании высокой аффинности к местным ГКС-рецепторам и низкой системной биодоступности, придают препарату уникальные свойства. Будесонид обладает выраженным местным противовоспалительным эффектом при минимальном количестве побочных реакций, что подтверждено клиническими исследованиями, однако опыт применения этого препарата в детской практике небольшой.

Цель работы

Целью нашей работы была оценка эффективности будесонида (препарата Буденофальк®) у детей с ВЗК в сравнении с эффективностью месалазина и преднизолона.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 37 больных (24 — с НЯК и 13 — с БК) в возрасте от 8 до 17 лет (сред-

ний возраст 14,3 года). Диагноз ВЗК был установлен впервые всем пациентам. К моменту начала лечения все дети находились в стадии обострения заболевания. НЯК у всех больных имел умеренную активность и носил тотальный характер, БК имела локализацию в илеоцекальной области, у 6 больных с поражением других отделов толстой кишки. Внекишечные проявления в виде первичного склерозирующего холангита были диагностированы у 2 больных с НЯК, артрита — у 1 пациента с НЯК и 1 — с БК. Пациенты методом рандомизации были разделены на группы: 12 больных получали месалазин (Салофальк) в дозе 50 мг/кг/сут, 14 — преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут в течение 2 недель с последующим постепенным снижением до поддерживающей дозы 5 мг/сут, 11 детей (4 с БК и 7 с НЯК) получали Буденофальк в дозе 9 мг/сут на протяжении 2 месяцев с последующим снижением до 6 мг/сут.

Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение года с оценкой состояния через 1, 3, 6 и 12 мес от начала лечения. При этом в динамике проводилась балльная оценка выраженности кишечного синдрома (КС), общеклинической активности (ОКА), эндоскопической активности (Э), лабораторной активности (Л), белково-калорийной недостаточности (БКН), динамики внекишечных проявлений (ВП) при их наличии, все данные суммировались в виде общей балльной оценки (Σ).

Результаты и их обсуждение

На фоне лечения салофальком (рис. 3) снижение проявлений КС и Э было достигнуто через 3 месяца, при этом разница в сравнении с исходным показателем составила в среднем (3,0±0,4) балла как для КС, так и для Э. Дальнейшее лечение сопровождалось более медленными темпами снижения активности, эндоскопическая ремиссия была достигнута у 60% больных. Назначение преднизолона (рис. 4) сопровождалось более быстрыми темпами снижения активности — уже через 1 мес КС снизился на (7,1±1,2) балла, Э — на (8,2±0,8) балла, Л — на (5,1±0,7) балла, однако после снижения дозы на фоне поддерживающей терапии уже через 3 мес наблюдалось постепенное повышение активности КС и Э в среднем на (2,3±0,3) балла. На фоне лечения Буденофальком (рис. 5) снижение активности происходило более медленными темпами, чем на фоне преднизолона: через 3 мес КС снизился на (3,6±0,7) балла, Э — на (6,2±0,8) балла, Л — на (5,4±0,7) балла. В последующие месяцы ухудшения состояния не отмечалось, напротив, наблюдалось дальнейшее снижение активности, через 6 мес от начала лечения ремиссия была достигнута у 7 из 11 больных (64%). На рис. 6 представлена динамика суммарного индекса активности, на фоне приема Буденофалька она имеет наиболее ровный вид с умеренными и постоянными темпами снижения.

Ремиссия в течение 6 месяцев лечения достигнута у 50% больных, получавших салофальк, у 57% — преднизолон, у 67% — Буденофальк® (табл. 1), рецидив заболевания в течение года наблюдался у 8% детей на фоне приема салофалька, у 64% — поддерживающей терапии преднизолоном, у 18% — Буденофальком. Таким образом, эффективность топического стероида через 6 мес оказалась наиболее высокой в сравнении с 5-АСК и системными ГКС, а его профилактический эффект в поддержании ремиссии через 1 год приближался к таковому у салофалька. Следует отметить, однако, что слишком раннее снижение дозы Буденофалька с 9 мг до 6 мг (через 1–2 мес), учитывая постепенное наступление эффекта на фоне его приема, сопряжено с риском обострения, поэтому целесообразно назначать полную дозу в течение 6 мес, до наступления

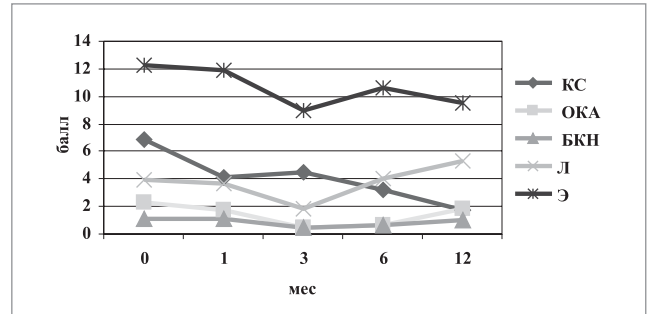


Рис. 3. Динамика симптомов на фоне лечения салофальком (КС — кишечный синдром, ОКА — общеклиническая активность, БКН — белково-калорийная недостаточность, Л — лабораторная активность, Э — эндоскопическая активность, ВП — внекишечные проявления)

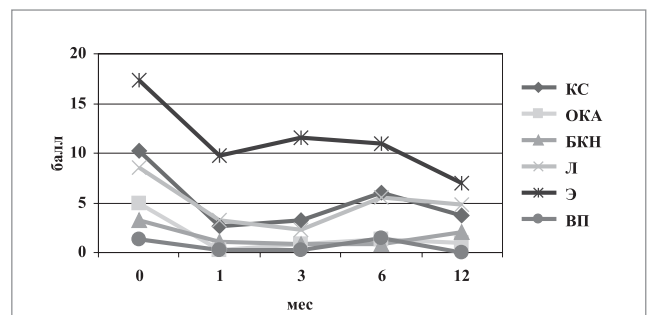


Рис. 4. Динамика симптомов на фоне лечения преднизолоном (КС — кишечный синдром, ОКА — общеклиническая активность, БКН — белково-калорийная недостаточность, Л — лабораторная активность, Э — эндоскопическая активность, ВП — внекишечные проявления)

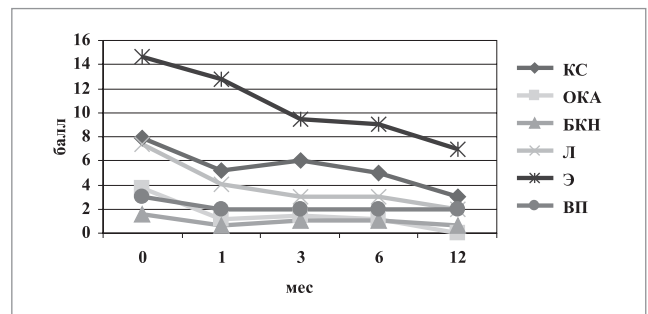


Рис. 5. Динамика симптомов на фоне лечения Буденофальком (КС — кишечный синдром, ОКА — общеклиническая активность, БКН — белково-калорийная недостаточность, Л — лабораторная активность, Э — эндоскопическая активность, ВП — внекишечные проявления)

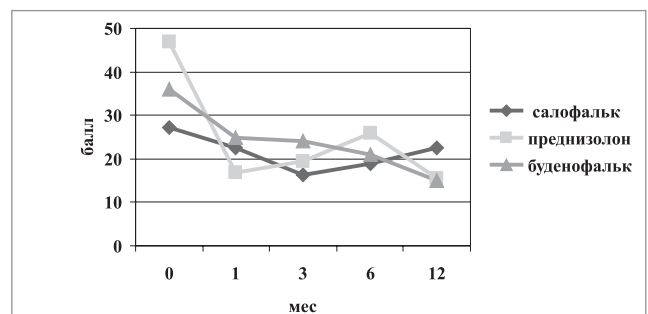


Рис. 6. Динамика суммарного индекса на фоне лечения

Таблица 1

Сравнительные результаты терапии салофальком, преднизолоном и Буденофальком

Признаки	Салофальк n=12, %	Преднизолон n=14, %	Буденофальк® n=11, %
Ремиссия в течение 6 мес	50	57	67
Рецидив в течение 1 года	8	64	18
Усиление терапии	42	7	18
Назначение цитостатиков	8	43	18
Побочные реакции	11	100	27

Таблица 2

Побочные реакции на фоне терапии салофальком, преднизолоном и Буденофальком

Салофальк n=12	Преднизолон n=14	Буденофальк® n=11
Усиление диареи - 11%	Лунообразное лицо - 100%	Лунообразное лицо - 27%
Увеличение примеси крови в стуле - 9%	Гипертрихоз - 43%	
Лихорадка - 2,5%	Стрии - 43%	
Боли в суставах - 2,5%	Акне - 36%	
Боли в животе - 7%	Гипрегликемия - 7%	
Тошнота - 5%	Нарушение роста - 14%	
Интерстициальный нефрит - 2,5%		

полной ремиссии, и только после этого постепенно снижать ее. В этом случае достигается не только лечебный, но и противорецидивный эффект препарата. Усиление терапии в виде перехода на системные ГКС или повышения их дозы потребовалось 42% больных, получавших салофальк, 7% — преднизолон и 18% — Буденофальк®; цитостатики были назначены 43% больных на фоне преднизолона и лишь 18% — на фоне Буденофалька. Наиболее значительные различия были получены в количестве и выраженности побочных реакций на терапию. У детей, получавших Буденофальк, в 27% случаев отмечалась лишь незначительная лунообразность лица, в то время как на фоне преднизолона побочные реакции наблюдались у всех пациентов (табл. 2), побочные реакции отмечены и у 11% больных, получавших салофальк.

Таким образом, проведенное нами исследование подтвердило достаточно высокую эффективность Буденофалька применительно как к больным БК, так и НЯК с умеренной активностью. Препарат показал сравнимую с системными стероидами эффективность на фоне значительно большей безопасности, что особенно важно для пациентов в детском возрасте.

Наши данные согласуются с результатами двух рандомизированных клинических исследований по сравнению эффективности и безопасности системных (преднизолон) и топических (будесонид) ГКС, которые были проведены у детей. В работе A. Levin с соавторами [14] 33 пациента (средний возраст 14,3 года) с активной БК слабой или умеренной активности были разделены методом рандомизации на 2 группы, одна из которых в течение 12 недель получала Буденофальк в дозе 9 мг/сут, а другая — преднизолон в дозе 40 мг/сут. Группы не отличались по возрасту, локализации, активности и продолжительности болезни. Ремиссия, рассчитанная по Педиатрическому индексу активности БК (PCDAI<10) на 12 неделе лечения, была достигнута у 9 из 19 (47%) детей, получавших Буденофальк, и у 7 из 14 (50%), получавших преднизолон. Однако побочные эффекты наблюдались у 71% детей, получавших преднизолон, и лишь у 32% — Буденофальк®. Тяжесть косметических побочных эффектов была значительно ниже при назначении Буденофалька.

J.C. Escher с соавторами [15] провели контролируемое мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование совместными усилиями Рабочей группы по ВЗК ESPGHAN. В этом исследовании приняли участие

36 центров из 8 стран Европы. В исследование были включены 48 пациентов с впервые выявленной активной БК с илеоцекальной локализацией, средний возраст больных составил 13 лет. Больные были разделены на 2 группы методом рандомизации. Одна из групп получала будесонид в дозе 9 мг/сут в течение 12 недель, вторая — преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут в первые 4 недели с последующим снижением в течение 4 недель до 2,5 мг/сут. Первая оценка эффективности проводилась через 8 недель лечения по достижению ремиссии (индекс Беста менее 150). Через 2 недели лечения 50% детей в каждой группе достигли ремиссии. К 8-й неделе ремиссия в группе детей, получавших преднизолон, наблюдалась у 71%, будесонид — у 55%, через 12 недель ремиссия сохранялась у 55% больных, получавших будесонид, доля детей с ремиссией в группе получавших преднизолон сократилась до 60%. Таким образом, как и в исследовании A. Levin, достоверных различий в эффективности системных и топических стероидов в лечении активной БК у детей получено не было.

Побочные эффекты будесонида, по данным мультицентрового исследования С. Escher [15], наблюдались у детей гораздо реже, чем при назначении преднизолона. Как и в нашем исследовании, отмечалась лишь небольшая лунообразность лица, изредка — гирсутизм и перемены настроения. При назначении будесонида, в отличие от преднизолона, подавления функции коры надпочечников по данным утреннего уровня кортизола в плазме практически не отмечено. Ретроспективная оценка роста детей препубертатного возраста, получавших будесонид, показала, что скорость их роста соответствовала нижней возрастной границе нормы (2 см/год) [16].

Мета-анализ исследований, проведенных у взрослых, показал, что будесонид более эффективен, чем месалазин, но равен или чуть уступает по эффективности системным ГКС при лечении БК с илеоцекальной локализацией умеренной активности [17]. Однако все исследования, проведенные у взрослых, продемонстрировали значительно меньшее число побочных эффектов будесонида по сравнению с системными ГКС. Базируясь на этих данных, Европейская Ассоциация по изучению БК и НЯК (ECCO) рекомендует будесонид в качестве препарата выбора при илеоцекальной локализации БК слабой или умеренной активности [5].

Поддерживающая терапия будесонидом в ремиссии у детей проспективно не изучалась. Системные кортико-

стероиды в низких дозах оказались неэффективными в поддержании ремиссии, и, поскольку их длительный прием сопряжен у детей с нарушением роста и минерализации костей, рекомендуемый курс назначения системных ГКС при обострении ВЗК не должен превышать 3 мес. Мета-анализ 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у взрослых с БК показал, что поддерживающая терапия будесонидом в дозе 6 мг/сут не эффективна в поддержании ремиссии [18], поэтому и у детей в настоящее время она не рекомендуется. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать длительные курсы Буденофалька (не менее 6 мес в полной дозе с последующим снижением), при которых реализуется не только противовоспалительное, но и противорецидивное действие препарата. С учетом высокого профиля безопасности, отмеченного как нами, так и зарубежными исследователями, длительное назначение Буденофалька (до 1

года) может быть применено у детей с ВЗК без риска развития нежелательных побочных реакций.

Выводы

1. Применение топического кортикостероида Буденофалька эффективно при умеренной активности болезни Крона и язвенного колита у детей.
2. Буденофальк® более эффективно редуцирует кишечные, но не системные проявления ВЗК.
3. Побочные реакции при лечении Буденофальком слабо выражены и сводятся к незначительному лунообразному изменению лица.
4. Буденофальк® следует назначать в стартовой дозе 9 мг/сут в течение 6 мес и снижать дозу только после наступления полной ремиссии.
5. Буденофальк® в поддерживающей дозе может оказывать противорецидивное действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mamula P., Marcowitz J.E., Baldassano R.N. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. — Springer, 2007. — 662 p.
2. Marcowitz J., Cruncher K., Kohn N. et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn disease // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 119 (s. 4). — P. 895—902.
3. Rhen T., Cidlowski J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353 (s. 16). — P. 1711—1723.
4. Barnes P.J., Adcock I.M. How do corticosteroids work in asthma? // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139 (s. 5, pt 1). — P. 359—370.
5. Travis S.P., Stange E.F., Lemann M. et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn disease: current management // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. s. 1 — P. 16—35.
6. Travis S.P., Stange E.F., Lemann M. et al. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management // *J. of Crohn's and Colitis*. — 2008. — Vol. 2. — P. 24—62.
7. Mollmann H.W., May B. et al. Glucocorticoid therapy in chronic inflammatory bowel disease — from basic principles to rational therapy. — Kluwer academic publishers, Dordrecht, Boston, London, 1996. — P. 42—60.
8. Marcowitz J., Hyams J., Mack D. et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4 (s. 9). — P. 1124—1129.
9. Hyams J., Marcowitz J., Lerer T. et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4, s. 9. — P. 1118—1123.
10. Faubion W.A., Loflus E.V., Harmsen W.S. et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 121 (s. 2). — P. 255—260.
11. Brattsand R. Steroid development: a case of enhanced selectivity for the bowel wall // *Res. Clin. Forums*. — 1993. — Vol. 15. — P. 17—31.
12. Lundin P.D., Edsbacker S., Bergstrand M. et al. Pharmacokinetics of budesonide controlled ileal release capsules in children and adults with active Crohn disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17, No. 1. — P. 85—92.
13. Dilger K., Alberer M., Busch A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in children with Crohn disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23, No. 3. — P. 387—396.
14. Levine A., Weizman Z., Broide E. et al. A comparison of budesonide and prednisone for treatment of active pediatric Crohn disease // *J. Pediatric. Gastroenterol. Nutr.* — 2003. — Vol. 36, No. 2. — P. 248—252.
15. Escher J.C. Budesonide versus prednisolone for treatment of active Crohn disease in children: a randomized, double-blind controlled, multicentre trial // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 16, No. 1. — P. 47—54.
16. Kundhal P., Zachos M., Holmes J.L. et al. Controlled ileal release budesonide in pediatric Crohn disease: efficacy and effect on growth // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — Vol. 33, No. 1. — P. 75—80.
17. Otley A., Steinhart A.H. Budesonide for induction of remission in Crohn disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — (4): CD000296.
18. Simms L., Steinhart A.H. Budesonide for maintenance of remission in Crohn disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2001. — (1): CD002913.