

Топические стероиды в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей

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

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

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, преднизолона – 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 всту-

пает 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 (m-РНК) и укорачивается период их полураспада. Поскольку m-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 течение 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

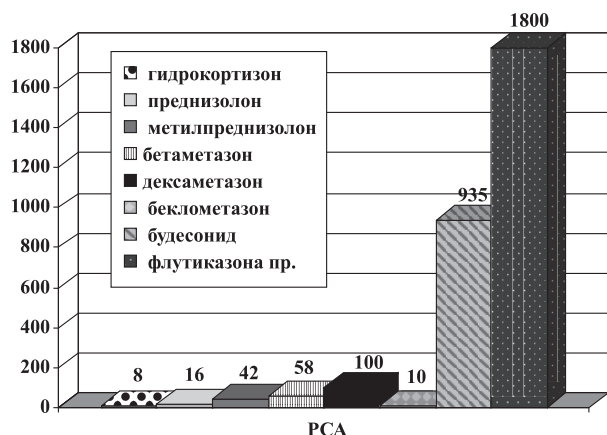


Рис. 1. Аффинность к тканевым рецепторам препаратов ГКС (Mollmann et al., 1996)

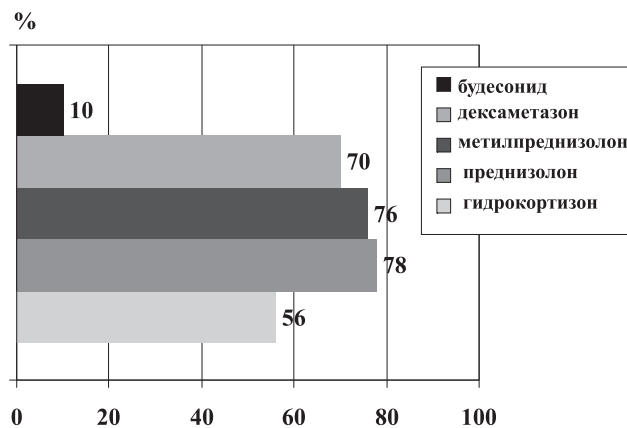


Рис. 2. Системная биодоступность различных ГКС (Brattsand et al., 1990)

(средства) 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].

Общеизвестно, 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 цитостатической 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 триопивалат. 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 гастроинтести-

нального захвата, регулируемого Р-гликопротеином, продуктом MDR1 (multidrug resistance) гена, и биотрансформации в печени цитохромом р450 3А (СУР 3А). При первом же поступлении будесонида в печень образуются его метаболиты: 6β-гидроксибудесонид и 16α-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 СУР 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 преднизолон.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 37 больных (24 с НЯК и 13 с БК) в возрасте от 8 до 17 лет (средний 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 (Саллофальк) в дозе 50 мг/кг/сут, 14 – преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут в течение 2 недель с

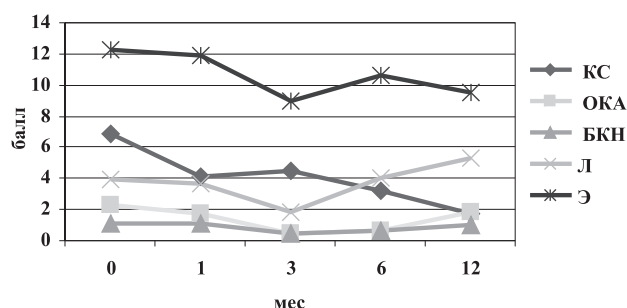


Рис. 3. Динамика симптомов на фоне лечения салофальком (КС – кишечный синдром, ОКА – общеклиническая активность, БКН – белково-калорийная недостаточность, Л – лабораторная активность, Э – эндоскопическая активность, ВП – внекишечные проявления)

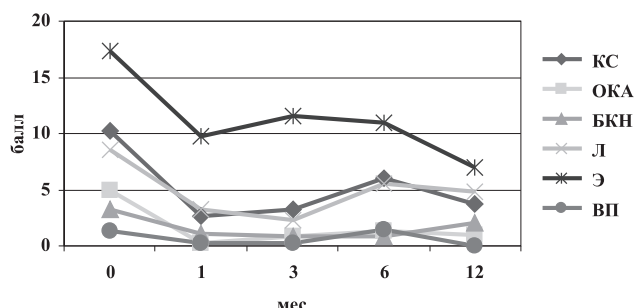


Рис. 4. Динамика симптомов на фоне лечения преднизолоном (КС – кишечный синдром, ОКА – общеклиническая активность, БКН – белково-калорийная недостаточность, Л – лабораторная активность, Э – эндоскопическая активность, ВП – внекишечные проявления)

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 поддер-

живающей 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 при-

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%	Гипергликемия – 7%	
Тошнота – 5%	Нарушение роста – 14%	
Интерстициальный нефрит – 2,5%		

ема, сопряжено с риском обострения, поэтому целесообразно назначать полную дозу в течение 6 мес, до наступления полной ремиссии, и только после этого постепенно снижать ее. В этом случае достигается не только лечебный, но и противоревматический 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 А. 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.

Ж.С. 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 А. 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 Ж.С. Escher [15], наблюдались у детей гораздо реже, чем при назначении преднизолона. Как и в нашем ис-

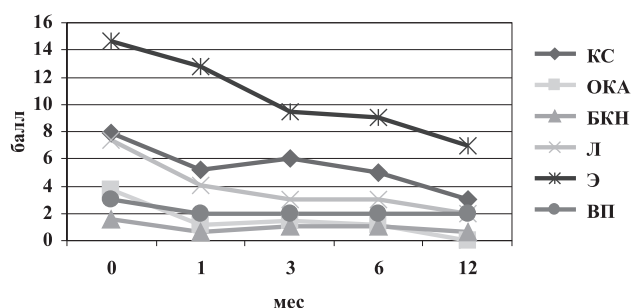


Рис. 5. Динамика симптомов на фоне лечения буденофальком (КС – кишечный синдром, ОКА – общеклиническая активность, БКН – белково-калорийная недостаточность, Л – лабораторная активность, Э – эндоскопическая активность, ВП – внекишечные проявления)

следовании, 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 кортикостероиды 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 противовос-

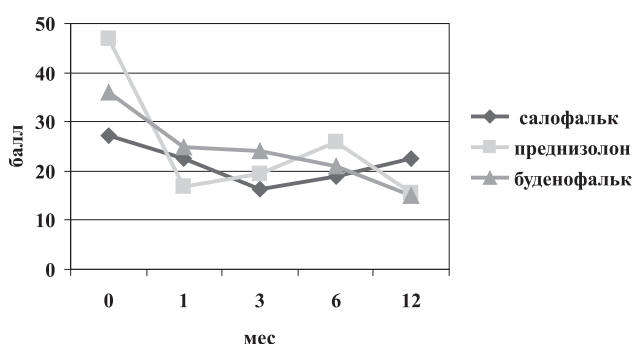


Рис. 6. Динамика суммарного индекса на фоне лечения

палительное, 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., Grancher 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.