

ACTUALITĂȚI PRIVIND CORTICOTERAPIA INHALATORIE CU BECLOMETAZONĂ DIPROPIONAT (BECOTIDE) ȘI FLUTICAZONĂ PROPIONAT (FLIXOTIDE) ÎN ASTMUL BRONȘIC AL COPILULUI

Florica Popescu*, F.D. Popescu**

REZUMAT

Astmul bronșic este la ora actuală cea mai frecventă afecțiune la copil, iar inflamația bronșică cronică este recunoscută ca mecanism patogenetic fundamental. Corticosteroidii inhalatori sunt considerați ca terapie de primă linie în tratamentul astmului copilului, utilizarea lor precoce poate preveni leziunile ireversibile ale căilor aeriene. Beclometazona dipropionat și fluticazona propionat sunt steroizi inhalatori mai eficienți decât monoterapia cu cromoglicat disodic, teofilin sau beta-2 agonști, la copiii cu astm. Comparativ cu beclometazona dipropionat, fluticazona propionat este cel puțin la fel de eficientă în doze înjumătățite. Beclometazona și fluticazona în dozele recomandate nu au impact endocrin semnificativ clinic și nici efect de întârziere a creșterii. Acești corticoizi inhalatori pot fi utilizați ca tratament eficient și sigur în astmul pediatric.

Cuvinte cheie: astm bronșic al copilului, corticosteroidii inhalatori, b.d. (*bis die*, de două ori pe zi), q.d.s. (*quater die sumendus*, de patru ori pe zi), flacon presurizat dozator, diskhaler, accuhaler, beclometazonă dipropionat, fluticazonă propionat.

Astmul bronșic este la ora actuală cea mai frecventă afecțiune la copil, cu o prevalență de aproximativ 10% și un impact socio-familial important. Un studiu efectuat pe 11800 copii astmatici a raportat că 71% din școlari au prezentat absenteism în ultimele 12 luni, pentru 32% din ei perioada de lipsă din procesul de învățământ depășind o săptămână. Chestionarea a peste 52.000 de copii cu astm a relevat că pentru cei cu vârste sub 11 ani s-a solicitat mai frecvent serviciul de urgență în ultimul an (Impact of asthma survey, 1996). În plus este de reținut că mai mult de 50% din cazurile de astm debutează la vârste mici, ceea ce impune intervenția terapeutică cât mai precoce. Consecințele nefavorabile ale afecțiunii bronhopulmonare netratate asupra creșterii și dezvoltării copilului reprezintă probleme pe care pediatriul trebuie să le aibă permanent în vedere.

Corticosteroidii inhalatori trebuie utilizați ca tratament profilactic al tuturor formelor de astm persistent al copilului, conform noilor recomandări internaționale (Global Initiative for Asthma, GINA, 1995). Cei mai folosiți corticoizi administrați topic bronșic în astmul pediatric sunt beclometazona dipropionat și fluticazona propionat.

Corticosteroidii administrați sub formă de aerosoli reduc inflamația bronșică cronică, element patogenetic fundamental în astm, deci utilizarea lor precoce poate preveni instalarea

ABSTRACT

Inhaled corticotherapy with Becotide and Flixotide in childhood asthma - update

Bronchial asthma is now the most frequently occurring health disorder in childhood and chronic bronchial inflammation is recognized as its pathogenic basis. Inhaled corticosteroids are regarded as first-line therapy in the treatment of child asthma, their early use may prevent irreversible damage to the airways. Beclomethasone propionate and fluticasone propionate are inhaled steroids more effective than sodium cromoglycate, theophylline and beta-2 agonist monotherapy in children with asthma. Fluticasone propionate at half the daily doses is as least as effective as beclomethasone dipropionate. Beclomethasone and fluticasone in recommended doses have no clinically significant endocrine impact and no childhood growth retardation effect. These inhaled corticoids can be used as an effective, safe treatment of pediatric asthma.

Keywords: childhood bronchial asthma, inhaled corticosteroids, b.d. (*bis die*, twice daily), q.d.s. (*quater die sumendus*, four times daily), pressured metered dose inhaler, diskhaler, accuhaler, beclomethasone dipropionate, fluticasone propionate.

leziunilor ireversibile.

● Corticoterapia inhalatorie pediatrică în astm are obiective finale bine determinate în sensul ameliorării calității vieții copilului. Acest tratament îi permite să meargă regulat la școală, să învețe, să se joace, să facă sport și să aibă o viață normală în familie.

Deoarece corticoizii inhalatori în doze optime sunt un mijloc terapeutic eficient, utilizarea lor ca medicație profilactică poate garanta viitorul socio-profesional al copilului.

● Analiza literaturii medicale din ultimii douăzeci și cinci de ani susține utilizarea corticosteroidilor inhalatori ca **primă linie de tratament** în astmul persistent al copilului.

● Corticoizii inhalatori au, la doze zilnice mici de 100 - 200 mcg, **eficiență superioară altor medicații profilactice și nu prezintă efecte sistemice** la copiii astmatici (Pedersen S.E., 1998). Studiile cu derivați xantini, cromoglicat disodic și nedocromil nu au dovedit efecte terapeutice similare ca potență cu corticosteroidii topici bronșici.

● Din punct de vedere farmaco-economic, un studiu multicentric olandez (Dutch Multicentre Intervention Trial) a dovedit că per total costurile medicale sunt reduse prin utilizarea corticosteroidilor inhalatori la copiii astmatici, datorită în principal reducerii costurilor necesare intervențiilor

* Conf. Dr. Florica Popescu - Disciplina de Farmacologie, Facultatea de Medicină, Universitatea din Craiova

** Dr. Florin Dan Popescu - Catedra de Alergologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

adiționale, în special prin reducerea semnificativă a spitalizărilor (Rutten-van Mólken M.P.M.H., 1993).

● **Administrarea inhalatorie a corticosteroizilor** la copii este preferată căii de administrare sistemice, datorită numeroaselor efecte nedorite ale acesteia din urmă.

● Efectele adverse importante, constatate în cazul corticoterapiei orale prelungite, sunt produse atât prin interferența unor mecanisme fiziologice endocrine: supresia axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian, cât și prin mecanisme patologice. Dintre acestea menționăm cele endocrino-metabolice, cardiovasculare, digestive, cutanate, neuropsihice, oculare, susceptibilitatea crescută la infecții, osteoporoza și în special întârzierea creșterii.

● Corticoterapia sub formă de aerosoli, incomparabil mai sigură decât cea sistemică, nu este însă întotdeauna ușor de realizat la copii. Factorii esențiali ce influențează atât eficiența cât și siguranța utilizării corticosteroizilor inhalatori la copil sunt reprezentați de abilitatea acestuia de a folosi corect dispozitivele de administrare inhalatorie și de respectarea regimului terapeutic. Instruirea în acest sens trebuie obligatoriu încadrată într-un program educațional în care implicarea familiei să joace un rol important. Instruirea deficitară a părinților în legătură cu modalitățile de utilizare corectă a sistemelor de administrare inhalatorie și nu în ultimul rând concepțiile conservatoare privind acest gen de terapie duc întotdeauna la tratamente neadecvate, ce au drept consecință limitarea activităților de zi cu zi ale copilului și evoluția nefavorabilă a bolii.

Medicul pediatru trebuie să explice părinților, într-un limbaj adecvat, că administrarea inhalatorie corectă a corticosteroizilor în doze terapeutice este mult mai sigură decât administrarea orală, mai eficientă decât monoterapia cu cromoglicat disodic, teofiline sau beta-2 agoniști cu durată scurtă de acțiune și că un tratament inhalator precoce, regulat cu glucocorticoizi permite evitarea constituirii leziunilor ireversibile și protejarea integrității funcționale a aparatului respirator. Trebuie subliniat că steroizii inhalatori reduc frecvența exacerbărilor, numărul internărilor în spital și absenteismul de la școală, ameliorează net performanțele fizice ale copilului și nu le influențează negativ pe cele intelectuale.

Beclometazona dipropionat și fluticazona propionat sunt doi corticosteroizi inhalatori eficienți, ce pot fi utilizați în pediatrie pentru tratamentul astmului, atât sub formă de flacoane presurizate dozatoare cu sau fără spacer (de volum mic - Babyhaler sau de volum mare - Volumatic), cât și sub formă de dispozitive cu pulbere uscată (rotahaler și diskhaler pentru beclometazonă; diskhaler și accuhaler pentru fluticazonă).

● Flacoanele presurizate dozatoare pot fi utilizate corect de majoritatea copiilor mai mari de 7 ani. Peste vârsta de 8 ani aceste dispozitive sunt folosite la fel ca la adulți. Deși

doar o parte din copii pot avea o tehnică inhalatorie corectă (Delacourt C., 1993), mulți dintre aceștia, chiar mai mici decât vârsta menționată, pot fi învățați să-și autoadministreze aerosoli presurizați. Cu cât sunt mai tineri, cu atât utilizarea lor este mai dificilă, majoritatea medicilor considerând imposibilă instruirea copiilor mai mici de 3 ani (Clark T., 1996).

O altă problemă care se pune la copiii mai mari, care au fost încurajați să coordoneze singuri eliberarea substanței cu debutul inspirului, este aceea că pot avea dificultăți legate de forța necesară activării flaconului presurizat. De aceea trebuie educat să-l țină cu ambele mâini (indexul celor două mâini se aplică pe fundul canistrei mecanice, îndreptate în sus, iar cele două police se pun la bază în dreptul piesei bucale). Uneori copiii pot fi ajutați să utilizeze aerosoli presurizați prin dotarea flaconului presurizat cu un dispozitiv special *Haleraid*, care funcționează pe principiul pârghiilor.

● Dispozitivele de expansiune (spacers) atașate flacoanelor presurizate dozatoare cu beclometazonă sau fluticazonă propionat, înlătură necesitatea coordonării inspirului cu eliberarea medicamentului și realizează o mai bună depunere intrapulmonară a particulelor inhalate. *Babyhaler* (Fig. 1) dispozitiv spacer din material plastic, ce constă dintr-o cameră tubulară de 20 mm lungime cu volum de 350 ml și prevăzut cu valve inspiratorie și expiratorie cu rezistență scăzută, poate fi utilizat cu succes în terapia inhalatorie a copilului mic. Folosirea unui spacer *Volumatic* (Fig. 2) de 750 ml și prevăzut cu valvă unidirecțională, permite copiilor mai mari să utilizeze aerosoli presurizați după o instruire atentă. În general, folosirea aerosolilor cu spacer este preferată la copiii sub 6 ani.

● Dispozitivele cu pulbere uscată (*rotahaler*, *diskhaler*, *accuhaler*) reprezintă o altă modalitate de a evita problemele legate de coordonarea cu inspirul, în cazul beclometazonei dipropionat sau fluticazonei propionat. Astfel de sisteme cu pulbere, fără gaz de propulsie, pot fi utilizate cu succes la copiii peste 5 - 6 ani.

● **Beclometazona dipropionat** este un corticosteroid inhalator frecvent utilizat în pediatrie. Acest glucocorticoid sintetic posedă, la doze terapeutice, activitate antiinflamatorie topică bronșică potentă și efecte adverse sistemice minore. Efectul profilactic al beclometazonei dipropionat (BDP) se datorează nu atât caracteristicilor structurale proprii, cât mai ales metabolitului său activ, beclometazona 17-monopropionat (17-BMP). Acest principal metabolit pulmonar are o afinitate relativă de legare la receptorul de glucocorticoid de la nivel citosolic pulmonar uman mai mare decât beclometazona dipropionat, triamcinolonul acetonid și flunisolidul (Brattsand R., 1997).

● Administrarea beclometazonei dipropionat (**Becotide**) se poate face cu flacoane presurizate dozatoare (50 sau 100

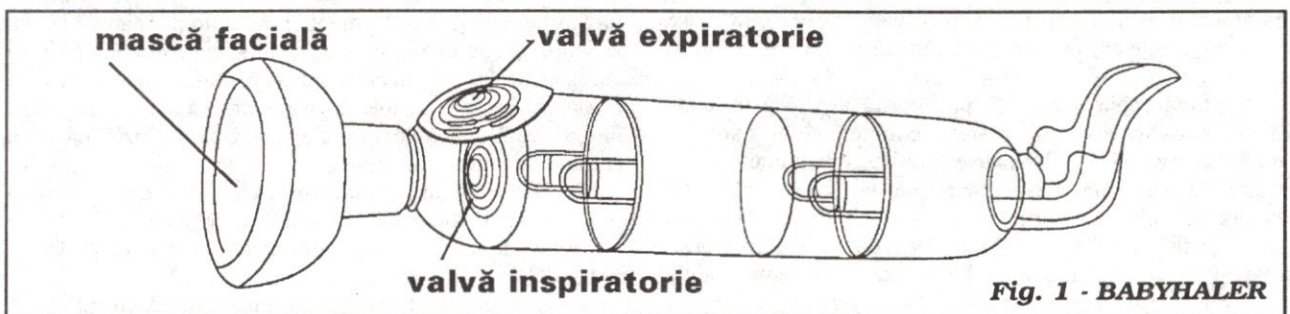


Fig. 1 - BABYHALER

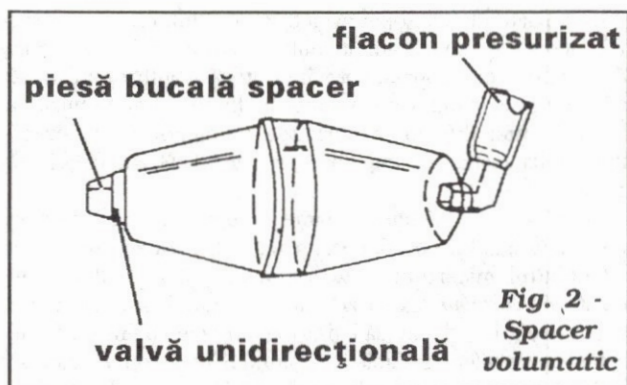


Fig. 2 -
Spacer
volumatic

mcg/puf), utilizate cu sau fără spacer (Babyhaler pentru copilul mic sau Volumatic pentru copilul mai mare), sau cu dispozitive cu pulbere uscată de tip rotahaler (rotacaps cu 100 mcg) sau diskhaler (becodisks cu 100 mcg/doză).

● Dozele zilnice recomandate de obicei sunt de 200 - 400 mcg beclometazonă dipropionat. Aceste doze pot fi realizate administrând 100 mcg de 2 - 4 ori pe zi sau 100 - 200 mcg b.d. (British National Formulary, 1996). Pentru formele severe unii autori au testat doze mai mari (van Asperen P., 1996). Dozele trebuie ajustate în timp, pe măsura obținerii controlului bolii.

● Încă de la introducerea beclometazonei dipropionat în practica medicală, ca prim corticosteroid inhalator în 1972, multe studii au dovedit eficiența și siguranța dozelor optime în farmacoterapia astmului pediatric. Utilizată la copil ca tratament de lungă durată, beclometazona dipropionat scade necesarul de beta-2 adrenomimetic inhalator, reduce numărul exacerbărilor și al spitalizărilor și este bine tolerată la doze terapeutice.

● Monitorizarea a 20 de copii astmatici tratați cu beclometazonă dipropionat în doze de 300 mcg pe zi, pe o perioadă de 2 luni, în perioada de expunere alergică maximă, a dovedit o reducere a hiperreactivității bronșice, o ameliorare netă a simptomatologiei, nici unul din bolnavi neprezentând exacerbări acute în timpul tratamentului (Bonner A.L., 1991).

● Dozele zilnice de beclometazonă dipropionat de 200 - 400 mcg sunt mai eficiente decât dozele optime orale de teofilină (Tinkelman D., 1993) și decât tratamentul exclusiv cu beta-2 agoniști cu durată scurtă de acțiune (Meltzer E.O., 1992).

● Ca efecte adverse ale tratamentului cu beclometazonă dipropionat pot fi menționate cele locale, de tipul candidozei orofaringiene și disfoniei, care nu impun de obicei întreruperea tratamentului. Clătirea gurii cu apă după administrare sau folosirea spacer-ului scade semnificativ incidența acestor efecte.

Deși există dovezi clare în sprijinul necesității unei mai largi utilizări în pediatrie a corticosteroidelor inhalatori în tratamentul astmului, persistă încă unele rezerve, în mare parte nejustificate, privind posibilitatea întârzierii creșterii copilului.

Corticoterapia sistemică prelungită are fără îndoială efecte negative asupra creșterii copiilor, chiar când se administrează în zile alternative. Studiile knemometrice de scurtă durată, până la o jumătate de an, și cele de lungă durată, de ani, cu aprecierea creșterii finale ca adult (comparativ cu talia prezisă) au dovedit că steroizii orali întârzie creșterea și induc modificări sangvine semnificative ale nivelurilor unor markeri biochimici ai turnover-ului osos,

chiar la doze mici de 2,5 - 5 mg prednison zilnic (efect supresor dependent de durata tratamentului, doză și frecvența administrării). Totuși întârzierea creșterii a fost remarcată la copiii astmatici și în absența terapiei cu corticosteroizi orali sau inhalatori, ca o consecință a bolii netratate corespunzător (Ninan T.K., 1992).

Un număr mare de studii cu beclometazonă dipropionat în doze zilnice de până la 400 mcg, administrate cu flacon presurizat sau diskhaler, perioade mai lungi de 6 luni, nu au confirmat întârzierea creșterii staturale a copiilor (Pedersen S.E., 1997). Altele au relevat lipsa efectelor adverse asupra arhitecturii și turnover-ului osos (Rao R., 1996). Deci beclometazona dipropionat în doze mici nu influențează negativ creșterea copiilor (Hanania N.A., 1995).

Referitor la disfuncția endocrină iatrogenă, posibilă din punct de vedere biochimic la doze mari de corticoizi inhalatori (van Asperen, 1996), este de menționat că majoritatea studiilor nu au evidențiat modificări semnificative ale excreției urinare de cortizol la copiii tratați cu beclometazonă în doze zilnice mai mici de 400 mcg (Goldstein D.E., 1983; Meltzer E.O., 1985; Katz R.M., 1986; Feigang B., 1990 - citați de Pedersen S.E., 1997).

Costul tratamentului cu Becotide, la ora actuală, este extrem de avantajos comparativ cu alte medicații antiinflamatoare (170 lei/puf, 680 lei/zi pentru o doză de 200 mcg).

■ **Fluticazona propionat**, corticosteroid inhalator cu profil farmacologic superior, are o lipofilie înaltă, penetrare rapidă la nivel pulmonar, înaltă selectivitate și afinitate pentru receptorul de glucocorticoid mai mare decât 17-BMP. Acestea explică activitatea antiinflamatoare topică bronșică dublă ca potență, comparativ cu beclometazona dipropionat. În plus fluticazona posedă o biodisponibilitate sistemică orală foarte mică (sub 1%).

● Administrarea fluticazonei propionat (**Flixotide**) se poate face cu flacoane presurizate dozatoare (25 sau 50 mcg/puf), utilizate cu sau fără spacer (Volumatic), sau cu dispozitive cu pulbere uscată de tip diskhaler (rotadisks cu 50 sau 100 mcg) sau accuhaler (50 sau 100 mcg/doză).

● Dozele zilnice de fluticazonă propionat, recomandate la copiii peste 4 ani este deci de 200 mcg (British guidelines for asthma management, 1997), urmând a fi ajustată în timp pe măsura obținerii controlului bolii.

● Studiile clinice cu fluticazonă propionat au monitorizat științific până recent mai mult de 1600 de copii, peste 300 fiind implicați în evaluarea profilului de siguranță referitor la creștere, pe perioade de până la un an.

● Într-un studiu cu durată de 4 săptămâni, efectuat pe 258 de copii astmatici cu vârste cuprinse între 6 și 14 ani (MacKenzie C.A., 1994), fluticazona propionat administrată cu diskhaler, în doză de 100 mcg pe zi, a ameliorat semnificativ simptomatologia și funcția pulmonară (debitul expirator maxim instantaneu de vârf, volumul expirator maxim pe secundă). De menționat ca aproximativ 40% din pacienții grupului placebo au primit concomitent derivați xantiniici, iar 50% din ei cromoglicat disodic. Corticosteroidul inhalator a fost bine tolerat, incidența efectelor secundare fiind scăzută, iar concentrațiile medii ale cortizolului seric au rămas în limite normale.

● Administrarea îndelungată, timp de 9 luni, a fluticazonei în doze de 100 - 200 mcg zilnic evidențiază ameliorări de lungă durată ale funcției pulmonare (Holliday S.M., 1994).

● Față de beclometazona dipropionat, fluticazona

propionat este cel puțin la fel de eficientă la doze de două ori mai mici. Doze de 100 mcg b.d. de fluticazonă au fost comparate cu 200 mcg b.d. de beclometazonă, administrarea făcându-se în ambele situații cu flacon presurizat dozator și spacer Volumatic, la 398 copii astmatici cu vârste peste 4 ani, timp de 6 săptămâni (Gustafsson P., 1993). Criteriile de stabilire a eficienței au fost clinice (scoruri de simptome, necesar adițional de beta-2 agonist inhalator cu durată scurtă de acțiune) și funcționale (debit expirator maxim instantaneu de vârf, volum expirator maxim pe secundă). Deși unii parametri de eficiență au fost în favoarea fluticazonei, nu s-au constatat diferențe semnificative privind toleranța și profilul de siguranță (efecte adverse locale asemănătoare beclometazonei, lipsa efectului supresor pe axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian). Alt studiu a evidențiat că astmaticii copii trecuți de pe tratament cu beclometazonă dipropionat pe doze înjumătățite de fluticazonă propionat au creșterea ameliorată și continuă să prezinte un control optim al astmului (Whitaker K., 1996).

● Comparativ cu cromoglicatul disodic, fluticazona propionat este semnificativ mai eficientă în tratamentul astmului copilului.

Un studiu efectuat pe 225 de copii astmatici, cu vârste cuprinse între 4 - 12 ani, a revelat că tratamentul cu fluticazonă propionat, timp de 8 săptămâni, în doze zilnice de 100 mcg (50 mcg b.d.) administrate cu diskhaler, este mai eficient decât terapia cu cromoglicat disodic 80 mg zilnic (20 mg q.d.s.) administrate cu spinhaler (Price J.F., 1995). S-a constatat îmbunătățirea statistic semnificativă produsă de fluticazona propionat comparativ cu cromoglicatul disodic în ceea ce privește valorile medii ale debitului expirator maxim de vârf matinal ($p = 0,0001$) și vespéral ($p = 0,0026$), proporția zilelor asimptomatice ($p = 0,0029$) și a nopților fără simptome ($p = 0,0027$). Fluticazona a fost chiar mai bine tolerată decât cromoglicatul, efectele adverse importante fiind mai reduse (Price J.F., 1995).

Prelungirea studiului nu a evidențiat efecte adverse de întârziere a creșterii sau de supresie a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian la copiii astmatici, tratați cu fluticazonă sau cromoglicat în dozele menționate timp de 1 an (Price J.F., 1996).

● Costurile pentru cromoglicatul disodic administrat sub formă de pulbere uscată din capsule 20 mg q.d.s. sunt cu aproape 70% mai mari comparativ cu cele pentru fluticazona propionat administrată cu diskhaler (MIMS, 1997).

● Fluticazona propionat în doze zilnice de până la 200 mcg nu are efecte adverse asupra profilului corticozolului plasmatic timp de 24 de ore și după testul de stimulare cu ACTH (Hoffmann - Streb A., 1993) și nici asupra creșterii copiilor (MacKenzie C.A., 1994; Price J.F., 1996; Pedersen S.E., 1997).

BIBLIOGRAFIE

1. Barnes P.J., Godfrey S.: Asthma, *Martin Dunitz*, 1996, 14 - 74
2. Boner A.L., Piacentini G.L. et al.: Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on bronchial hyperreactivity in asthmatic children during maximal allergen exposure, *Pediatr. Pulmonol.*, 1991, 10: 2-5.
3. Brattsand R., Axelsson B.I.: Basis of airway selectivity of inhaled glucocorticoids, in *Inhaled*

Glucocorticoids in asthma, M. Dekker, 1997, 358.

4. Carlsen K.H. et al. Overnight protection by inhaled salmeterol on exercise-induced asthma in children, *Eur. Resp. J.*, 1995, 8: 1852-1855
5. Clark T., Rees J.: Practical management of asthma, *Martin Dunitz*, 1996, 135 - 139
6. Delacourt C. et al.: Utilisation des beta-2-stimulants dans le traitement de l'asthme de l'enfant, *La lettre du Pharmacol.*, 1993, vol. 7, 3: 60 - 62.
7. Gustafsson P., Tsanakas J. et al.: Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 mcg/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 mcg/day in mild and moderate asthma, *Arch. Dis. Childhood*, 1993, 69: 206 - 211.
8. Hanania N.A., Chapman K.R., Kesten S.: Adverse effects of inhaled corticosteroids, *Am. J. Med.*, 1995, vol. 98, 2: 196 - 208.
9. Hoffmann-Streb A. et al.: Adrenocortical function in children with bronchial asthma under fluticasone treatment, *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 1993, 141: 508 - 512.
10. Holliday S.M., Faulds D., Sorkin E.M.: Inhaled fluticasone propionate - a review, *Drugs* 1994, 47 (2): 327
11. Mackenzie C.A. et al.: A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children, *Eur. J. pediatrics*, 1993, 152: 856 - 860.
12. Mackenzie C.A., Wales J.K.H.: Clinical experience with inhaled fluticasone propionate - childhood growth, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149 (4): A 351
13. Martinez F.D. et al. and the Group Health Medical Associates: Asthma and wheezing in the first six years of life, *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332: 133 - 138
14. Meltzer E.O. et al.: Long-term comparison of three combination of albuterol, theophylline and beclomethasone in children with chronic asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90: 2 - 11.
15. Ninan T.K., Russell G.: Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth, *Arch. Dis. Child.*, 1992, 67: 703 - 705.
16. Pedersen S.E.: Safety aspects of corticosteroids in children, *Eur. Respir. Rev.*, 1994, 4: 33 - 43
17. Pedersen S.E.: Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in children, in *Inhaled Glucocorticoids in asthma*, M. Dekker, 1997, 551 - 606.
18. Pedersen S.E., Chung F.: Inhaled steroids, masterclass, *International Conference in Paediatric Asthma*, Maastricht, 1998.
19. Popescu F., Negulescu M., Popescu F.D.: Farmacologie clinică - Aparat respirator, *Ed. Sitech, Craiova*, 1995, 5 - 139, 180 - 239, 254 - 274.
20. Popescu F.D., Popescu F., Voicu V.: Farmacoterapie inhalatorie, *Ed. Sitech, Craiova*, 1996, 93 - 100.
21. Price J.F.: Comparative data in childhood asthma, *Eur. Respir. J.*, 1992, 5 (S15): 326 (A1090).
22. Price J.F., Russell G., Hindmarsh P. et al.: One year growth velocity in asthmatic children receiving fluticasone propionate 50 mcg b.d. or sodium cromoglycate 20 mg q.d.s., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996, 153: A409.
23. Price J.F., Weller P.H.: Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma, *Respir. Med.*, 1995, 85: 363 - 368.
24. Radu J.R., Popescu F.D., Popescu F.: Nebulizarea în astmul bronșic, *Ed. Sitech*, 1997, 52 - 63.
25. Rao R., Gregson R.K. et al.: Inhaled steroids in

standard doses do not affect bone turnover or architecture with prolonged usage in childhood asthma, *European Respiratory Society, Annual Congress, Stockholm, Abstract*, 1996.

26. **Rutten-Van Mólken M.P.M.H. et al.**: Cost effectiveness of inhaled corticosteroid plus bronchodilator therapy versus bronchodilator monotherapy in children with asthma, *Pharmaco Economics*, 1993, 4(4): 257 - 270.

27. **Tinkelman D.G., Reed C.E. et al.**: Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic mild to moderate severe asthma in children, *Pediatrics*, 1993, 92: 64 - 77.

28. **Van Asperen P., Fitzgerald D.**: Fluticasone propionate 750 mcg/day is as effective as beclomethasone dipropionate 1500 mcg/day in paediatric asthma. *European Respiratory Society, Annual Congress, Stockholm, Abstract*, 1996.

29. **Whitaker K., Webb J., Barnes J., Barnes N.D.**: *Lancet*, 1996, 348, 63 - 64.

30. **Witek T.J., Neil Schachter E.**: Pharmacology and Therapeutics in Respiratory Care, *W.B. Saunders Co.*, 1994, 3 - 350.

31. **Wolthers O.D., Pedersen S.**: Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate, *Arch. Dis. Child*, 1993, 68: 673 - 736.

32. **** British Guidelines on Asthma Management**: Review and Position Statement, British Thoracic Society, *Thorax*, 1997, 52 (Suppl. 1): S1 - S21.

33. **** Monthly Index of Medical Specialities: MIMS**, March, 1997

34. **** National Asthma Campaign and Allen & Hanburys**: Impact of asthma survey, 1996.

35. **** National Heart, Lung and Blood Institute/ World Health Organisation**: Global strategy for asthma management and prevention, *Global Initiative for asthma, NHLBI/WHO Workshop Report, publication nr. 95 - 3659*, 1995.



AL II-LEA SIMPOZION NAȚIONAL DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

Poiana Brașou 26 - 27 iunie 1998

Organizat de grupul de lucru
privind hipertensiunea arterială
al Societății Române de Cardiologie.

Informații suplimentare la tel./fax. (01) 411.30.40.

