

Változások a gyermekkori asthma bronchiale inhalációs szteroiddal végzett kezelésében

Cserhádi Endre

Mintegy 30 éve az inhalációs szteroidok a perzisztáló (krónikus) asthma bronchiale kezelésének legfontosabb gyógyszerei. A betegség különböző súlyossági stádiumaiban kis, közepes vagy nagy adagban alkalmazandók, főleg tartós hatású β -mimetikumokkal együtt. Az elmúlt években egyszerűsödtek az ajánlások, a terápiából a kromolinok és a teofillin jórészt kiszorult, s a kezelésben megjelentek a leukotriénantagonisták kombinációs gyógyszerekként vagy monoterápiás szerekként. Az inhalációs szteroiddal végzett kezelés mellékhatása a szokásos adagoknál általában nem jelentkezik, de törekedni kell a lehető legkisebb, de hatásos dózis adására és a legkedvezőbb biológiai hasznosítás elérésére. A betegek jelentős része világszerte – és hazánkban is – nem ideálisan kapja és főleg nem úgy alkalmazza az asthmaellenes kezelést és ezen belül az inhalatív szteroidokat, így a végső hatékonyság messze elmarad a jelenleg lehetségestől.

gyermekkori asthma, inhalatív szteroidok, asthmaterápia

CHANGES IN THE TREATMENT OF CHILDHOOD ASTHMA WITH INHALATIONAL STEROIDS

Since about 30 years, inhalational steroids are the most important drugs in the treatment of persistent (chronic) asthma. According to the severity of the disease, small, medium and high doses of steroids should be given, often together with long lasting beta-agonists. In the last years the therapeutical advice was simplified as the cromolyns and the theophyllins were almost excluded. Leukotrien antagonists appeared either in combination or as monotherapy. Using conventional doses in inhalational steroid therapy there are hardly any side effects, but it is important to give the smallest possible effective dose while achieving maximum bioavailability. Patients all over the world – including Hungary – do not receive optimal antiasthmatic therapy or use drugs ideally, which is especially true to inhalational steroids, resulting in a treatment much less efficient than possible.

childhood asthma, inhalational steroids, therapy of asthma

dr. Cserhádi Endre (levelezés/correspondence): Semmelweis Egyetem, I. Számú Gyermekklinika/
Semmelweis University, I. Department of Paediatrics; H-1083 Budapest, Bókay János u. 53.

Érkezett: 2002. április 15. Elfogadva: 2002. június 5.

Az 1950-es évek elején az asthma kezelése szteroiddal forradalmasította az akkori terápiát. Rövidesen közismertté vált, hogy a tartós orális és injekciós kezelés súlyos mellékhatásokkal jár. A helyzet az 1970-es évek elején az inhalációs szteroidok forgalomba kerülésével alapvetően megváltozott. E bejuttatási formánál a gyógyszer mellékhatásai nagymértékben csökkentek. A betegek színvonalas oktatása, a korszerű inhalációs eszközök, a megfelelő adagolás és az újabban forgalomba került szteroidmole-

kulák használata nagymértékben biztonságossá tette a gyógykezelés e formáját.

Az összes korszerű ajánlás szerint gyermekkori asthma bronchialeban a kezelés legfontosabb és alapvető komponense az inhalációs szteroiddal folytatott terápia. Az 1999-ben erről a kérdéstről készített és a *Leg Artis Medicinae*-ban közölt összeállításban (1) *Stempel* és *Busse* (2) máig is evidens megállapításai is szerepelnek:

– Az asthma gyulladásoos betegség, ezt a folyamatot a gyulladáellenes kezelés alapvetően módosítja, és erre a

ma létező gyógyszerek közül az inhalációs szteroidok a legalkalmasabbak.

– Az inhalált szteroidokkal végzett kezelés bizonyítottan csökkenti az asthma bronchiale tüneteit, a légúti hiperreaktivitást, javítja az életminőséget, csökkenti az akut súlyos állapotok előfordulását és a kórházi bennfekvések számát.

– Azokban az országokban, ahol az inhalációs szteroidok használata növekedett, ezzel párhuzamosan csökkentek az asthmával összefüggő súlyos megbetegedési formák és a mortalitás.

Az asthma bronchiale kezelésének alapelveit az 1995-ben publikált és 1998-ban módosított, a WHO által összeállított úgynevezett Global Initiative for Asthma (GINA) foglalja össze (3, 4).

Ezeknek az ajánlásoknak az a lényege, hogy az asthma bronchiale klinikai képét négy súlyossági lépcsőbe osztja be. A súlyosság megállapítása a nappali és az éjszakai tünetek, a betegség okozta aktivitás- és életvitelzavar, a fizikai terhelhetőség, továbbá egyszerű légzésfunkciós értékek meghatározásán [forszírozott expirációs volumen 1 másodperc alatt (FEV_1), kilégzési csúcsáramlás (PEF)] alapul. A kezelést a betegség aktuális súlyossági formájának megfelelően állítják be, ennek további módosítása a megfigyelések során alakul ki (1. táblázat). Nem megfelelő terápiás eredmény esetén a gyógykezelés szintjét emelni kell; a beteg hosszabb, több hónapos jó állapota esetén pedig csökkenteni. Ez az ajánlás a gyógyszerek két alapvető csoportját (gyulladásellenes preventív szerek; hörgőtágítók) különbözteti meg, amelyet más tekintélyes szakmai testületek is hasonlóan fogalmaztak meg (5, 6). Miután az asthma patomechanizmusának lényege minden perzisztáló asthmás folyamatnál egy speciális gyulladás a légutakban (2-es, 3-as, 4-es súlyossági lépcső), gyulladásellenes gyógyszereket kell alkalmazni. Ezeket egészítik ki a rendszeresen alkalmazott tartós hatású hörgőtágítók. A gyulladásellenes kezelés részét képezték a kromolinszármazékok (nátrium-kromoglikát, nedokromil) és a tartós hatású teofillinpreparátumok is. Az 1999-es közleményben már jelzik a leukotrién-antagonisták alkalmazási lehetőségét. A betegeket – a krónikus gyulladásellenes kezelés mellett – el kell látni a hörgőgörcs oldására alkalmas β_2 -mimetikumokkal; főleg kisgyermeknél és csecsemőknél hasznos alternatívát jelentenek az antikolinergikumok önmagukban és még inkább β -mimetikumokkal kombinálva.

A WHO-ajánlás (3, 4) kitér arra, hogy az öt év alatti gyermekeknél – amikor általában nem végezhető légzésfunkciós vizsgálat – az asthma súlyossági beosztása ezen meghatározások nélkül történhet. A gyógyszereket a légutakba hajtógázzal, illetve száraz porral működő inhalátorokkal lehet biztonságosan bejuttatni, és térfogatnövelők, arcmaszkok, porlasztókészülékek segítenek abban, hogy a gyógyszer minél nagyobb hányada érje el a tüdőt.

A néhány évvel korábbi állásfoglalások részben nyitva hagyott kérdései a következők voltak: Melyik a jobb taktika: *kezdetben kis adagú szteroidinhalálás* és szükség szerint az adag emelése; vagy *nagy adag szteroiddal kez-*

1. táblázat. Az asthma négy súlyossági fokozatának jellemző tünetei és vizsgálati leletei

1. Intermittáló asthma:

- a tünetek ritkábban jelentkeznek, mint egy héten egyszer;
- az exacerbációs periódusok rövidek: néhány órától néhány napig tartanak;
- az éjszakai panaszok ritkábban fordulnak elő, mint havonta kétszer;
- az exacerbációk közötti időkben a betegek tünetmentesek, ilyenkor a fizikális lelet negatív;
- a FEV_1 , illetve a PEF $\geq 80\%$ -a a várt értéknek;
- a FEV_1 , illetve a PEF-érték napi ingadozása (variabilitás) $< 20\%$.

2. Enyhe perzisztáló asthma:

- a tünetek $>$ hetente egyszer, de $<$ naponta egyszer jelentkeznek;
- az exacerbációk zavarhatják a nappali aktivitást és az álmot;
- éjszakai panaszok $>$ havonta kétszer lépnek fel;
- a FEV_1 , illetve a PEF $\geq 80\%$ -a a várt értéknek;
- a napi variabilitás: 20–30%.

3. Mérsékelt perzisztáló asthma:

- a tünetek naponta jelentkeznek;
- az exacerbációk zavarják a nappali aktivitást és az álmot;
- éjszakai panaszok $>$ hetente egyszer lépnek fel;
- a beteg naponta igényel rövid hatású β_2 -agonistát;
- a FEV_1 , illetve a PEF $> 60\%$, $< 80\%$;
- a napi variabilitás: 30%.

4. Súlyos perzisztáló asthma:

- folyamatos tünetek;
- gyakori exacerbációk;
- gyakori éjszakai tünetek;
- korlátozott fizikai aktivitás;
- a FEV_1 , illetve a PEF $\leq 60\%$;
- a napi variabilitás: $> 30\%$.

deni, gyors eredményt elérni és utána lehetőség szerint *csökkenti?*

Alternatívaként szóba jöhet nem megfelelő hatékonyság esetén a szteroidadag emelése, vagy kevesebb szteroid mellett annak kiegészítése β -mimetikumokkal, illetve retard teofillinnel.

Öt év alatti gyermekeknél alternatív lehetőség a kezelést kromoglikáttal vagy nedokromillal kezdeni, és körülbelül hat hét után, ezek hatástalansága esetén adni szteroidot, vagy ezt a lépést eleve kihagyni és szteroiddal indítani az inhalációs kezelést.

Számos jól felépített vizsgálat már a néhány évvel ez előtti összeállításban is arra szolgáltatott bizonyítékot, hogy az inhalatív szteroid-kezelést tartósan alkalmazva az hatékonyan javítja az asthma klinikai képét, bármilyen paramétert is vesznek figyelembe. Más adatok amellet szoltak, hogy a szteroidkezelés elmulasztása – akár orvosi megfontolások, akár a szülők szteroidfóbiája miatt – a körlefolyas szempontjából inkább kedvezőtlennek bizonyult.

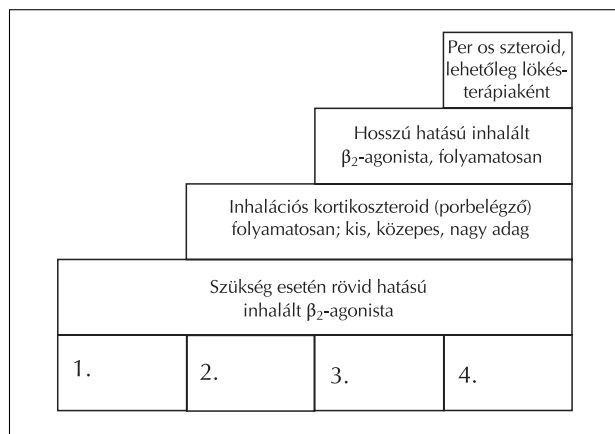
Függőben volt az a kérdés, hogy a türelmes, tartós szteroidkezelés befolyásolja-e az asthma végső klinikai lefolyását, vagy csupán a tünetek hosszú távú javulását szolgálja.

Számos jól felépített vizsgálat szolgáltatott bizonyítékot, hogy az inhalatívsteroid-kezelést tartósan alkalmazva az hatékonyan javítja az asthma klinikai képét.

A kezelés mellékhatásai a korszerű készítmények és bejuttatóeszközök használatával jelentős mértékben csökkentek, a kisebb adagok (budesonid 200–400 µg, fluticason 100–200 µg) mellett értékelhető mellékhatással nem kell számolnunk, nagyobb adagoknál is csupán klinikailag jelentéktelen eltérések találhatók. A gyermekek terápiája inhalációs szteroiddal és a hosszúnövekedés, illetve csontdenzitás alakulása még részben nyitott kérdésnek tűnt.

Az asthma bronchialének a WHO ajánlásában szereplő súlyossági beosztása és annak kritériumai lényegileg nem változtak. Egyes nemzeti ajánlások (6) egy ötödik súlyossági lépcsőt iktatnak be, azon nagyon súlyos betegek számára, akik orális szteroidkezelésre szorulnak.

A 2001-ben kialakított magyar konszenzus (7) jelentősen egyszerűsítette a kezelési sémát. Az 1. ábra alapján látható, hogy a krónikus asthma fenntartó kezelését összesen négy gyógyszer típusra csökkentették: rövid hatású inhalált β₂-agonista, inhalált kortikoszteroid, hosszú hatású inhalált β₂-agonista, orális szteroid. A kromoglikát és a nedokromil adása az ajánlásból gyakorlatilag kimaradt, bár a gyulladáscsökkentő preventív szerek tételes felsorolásánál enyhe perzisztáló folyamat esetén a már említett ajánlás



1. ábra. A krónikus asthma lépcsőzetes fenntartó kezelése, elsőként választandó szerek (bázisterápia)

A számok a súlyossági fokozatot jelzik:

- 1. epizodikus panaszok; 2. enyhe, krónikus forma; 3. középsúlyos, krónikus
- 4. súlyos, krónikus asthma

A lépcsőzetes kezelés a szerek egymásra épülését jelenti.

(gyermekeknél 4–6 hét próbaterápia) fennmaradt. A didaktikai szempontból is egyszerű és közérthető táblázat természetesen – ebből következően – hangsúlyozott helyen nem említi sem a tartós hatású teofillin-készítményeket, sem a különösen gyermekgyógyászatban jól felhasználható leukotriénantagonistákat. Ez utóbbiakkal az elmúlt néhány évben világszerte sok tapasztalat gyűlt össze, azonban Magyarországon a felhasználás lehetőségei eddig még korlátozottak voltak. A közlemény további részében az alkalmazás módjára még visszatérek.

Az inhalációs szteroidot és a nátrium-kromoglikátot saját tapasztalataink alapján összehasonlítva – multicentrikus, randomizált, parallel csoportos, nyílt rendszerű protokoll szerint – az eredmények egyértelműen az inhalációs szteroid kedvezőbb hatása mellett szóltak, bár kétségtelen, hogy a négyhetes kromoglikátkezelés mellett a gyermekek hozzávetőleg 1/5-e panaszmertessé vált (8). A közelmúltban végzett felmérésünk szerint a háziorvosok által kezelt 438, asthmás gyermek közül kromoglikátot csupán hat gyermeknél adtak rendszeresen (9).

A kezelés mellékhatásai a korszerű készítmények és bejuttatóeszközök használatával jelentős mértékben csökkentek.

Az említett magyar konszenzusban a leukotriénhatást modifikáló gyógyszerek a gyulladáscsökkentő szerek között szerepelnek. A 4. lépcsőnél szteroidokkal való kombinációs lehetőségként, a 2. és 3. lépcsőben felnőtteknél terhelés vagy szalicilat indukálta asthma esetén, valamint általában 14 év alatti gyermekeknél javasolt ezek használata. Más országokban végzett vizsgálatok gyermekeknél jó hatásúnak találták ezeket a gyógyszereket; a szájon át adás naponta egyszer vagy kétszer könnyen kivitelezhető, elsősorban enyhe perzisztáló asthma-ban és monoterápiában is eredményes lehet (10).

Lényeges változás a szteroidterápiánál, hogy az inhalációs szteroidot tartós hatású β-mimetikumokkal olyan módon adják együtt a vezető gyógyszerjárák, hogy az inhalációs szteroidból többféle adag kombinálódik a tartós hatású β-mimetikumokkal, így általában háromféle mennyiségű szteroid adható be. A vizsgálatok azt mutatják, hogy ez a kombinált kezelési mód felnőtteknél és gyermekeknél az asthmás tünetekre és a légzésfunkcióra egyaránt hatékony, a mellékhatások nem haladják meg a külön-külön adott gyógyszerekét, a kétféle anyag nem hoz létre olyan váratlan reakciókat, amelyek bármelyik szernek a farmakodinámiáját vagy farmakokinetikáját megváltoztatná (11). A kétféle gyógyszer együttes adása (budesonid+formoterol, illetve fluticason+salmeterol) javítja a compliance-t és bizonyos szinergetikus hatások is felmerültek (12). Ezek a kombinált készítmények még nem terjedtek el a magyar piacon, de a közeljövőben szélesebb körű használatuk várható.

A tapasztalatok azt mutatták, hogy az inhalációs szteroidok napi kétszeri adagolása helyett az egyszeri dozírozással is ugyanolyan eredmények érhetők el, természetesen ilyenkor az egyszeri adagot megfelelően emelni kell. A betegek szeretik ezt a megoldást, ez is javítja a compliance-t (13).

Változás a szteroidterápiánál, hogy az inhalációs szteroidot tartós hatású β -mimetikumokkal olyan módon adják együtt, hogy szteroidból többféle adag kombinálódik a tartós hatású β -mimetikumokkal.

A legelterjedtebb európai szteroidmolekulákat (budesonid és fluticason) sokszorosan összehasonlították (14, 15). Barnes és munkatársai nagyszámú összehasonlítható közlemény metaanalíziséből megállapították, hogy a fluticason feleakkora mennyiségben tekinthető a budesoniddal egyenértékűnek. Az összehasonlítás a fluticasonra nézve mérsékelt előnyt mutatott a kilégzési csúcsáramlás összehasonlításakor. Más összehasonlítások az egyik molekulára (fluticason) a nagyobb lipofilitást tartják jellemzőnek, míg a budesonid csekélyebb lipofilitása nagyobb hatékonyságot eredményez a nyálkahártyán (16).

Külön problémát jelent a hajtógázzal működő porlasztók használata, ugyanis környezetkárosító hatása miatt a freon visszaszorult. Újabban hidrofluoroalkánt alkalmazó, környezetet nem károsító berendezéseket hoznak forgalomba; ezekkel finomabb porlasztás érhető el – a szteroid nem szuszpenzió, hanem oldat formájában van, így a biológiai hasznosulás akár kétszeres is lehet; mindenesetre az egyik forgalmazó az új típusú gázzal hajtott készítményből csupán fele adagot javasol (16).

Az inhalált szteroidok a csontmetabolizmust és -denzitást akkor változtathatják meg, ha a napi dózis beteg gyermekek esetén több 400 μg -nál, felnőtteknél pedig 800 μg -nál.

A száraz porral működő inhalációs készítményeknél további technikai fejlesztések tanúi lehetünk. A jól bevált turbuhaler típusú készülékek mellett forgalomba kerültek olyan szárazpor-inhalálók, amelyekben minden egyes adag gyógyszer külön zárt rendszerben van. A készülék kezelése egyszerű, látható az elfogyasztott adagok száma, így a betegek – a formája alapján diszkusznak

elnevezett – belégzőkészülék használatánál mindig tudják, hol tartanak, nem felejtették-e el használni gyógyszerüket.

Az elsősorban gyermekekre vonatkozó megfigyelések során a mellékhatások közül aggodalommal szemléljük a hosszúnövekedésük és csontstruktúrájuk alakulását. Az egyesült államokbeli megfigyelések szerint a kezelések első hónapjában a beclomethason valamivel kifejezettebben, a budesonid és a fluticason kevésbé csökkentik a magasságnövekedést. Ez az elmaradás egy évre kivetítve 0,5–1,5 cm között várható (17). Nincs bizonyíték amellett, hogy ez a hatás folytatódik vagy perzisztál, mert az éveken keresztül inhalációs szteroidokkal kezelt gyermekek normális testmagasságot érnek el felnőttkorukra. Az inhalált szteroidok a csontmetabolizmust és -denzitást akkor változtathatják meg, ha az (budesonidra számítva) beteg gyermekek esetén több napi 400 μg -nál, felnőtteknél pedig napi 800 μg -nál. Ez a hatás fluticasonnál érvényesül a legkevésbé, a budesonidnál alig jobban és a betlomethasonnál a legkifejezettebb (18). Mindenesetre ezek az eltérések minimálisak, de arra intenek bennünket, hogy betegeinknek a legalacsonyabb hasznos dózist adjuk, a belégzéshez adekvát segédeszközöket bocsássunk rendelkezésükre, a szájban levő amúgy felesleges szteroidot a belégzés után öblítéssel távolítsassuk el. Ügyelni kell arra, hogy megfelelő legyen a természetes úton bevitt kalciummennyiség (tej, túró elegendő mennyiségben); az esetleg kialakuló osteoporosisnál gondoskodjunk a kalcium- és D-vitamin-pótlásról. Bizonyított, hogy a kellő gyógyhatás érdekében mérsékeltelen emelt szteroidadag határozottan jobb eredményt hoz, de általában az érdemi mellékhatások ilyenkor is elkerülhetők (19).

Az AIRE vizsgálat eredményei szerint a legsúlyosabb asthmásoknak alig a fele tekinthető jól kezeltnek.

Más megfigyelések során nem találtak a csontmetabolizmusban az inhalációs szteroid adásával összefüggő elváltozást; a csontdenzitás esetleges eltérései asthmától független, egyéb tényezőkre vezethetők vissza (20).

A javasolt terápia megvalósulása csak részben múlik a jó konszenzuson. A tapasztalatok azt igazolják, hogy az orvosok kevésbé alkalmazzák azokat, a betegek a kapott utasításokat elfelejtik vagy negligálják, és saját egészségi állapotukról egészen mást képzelnek, mint az várható lenne. Mindez azt jelenti, hogy a több országra kiterjedő AIRE vizsgálat eredményei szerint a legsúlyosabb asthmások szűk fele tekinthető jól kezeltnek és rendben tartottnak, a mérsékelt és enyhe perzisztáló formákban szenvedőknél ez a szám 70–77%, és csak az enyhe intermittáló, nagyon könnyen kezelhető formáknál éri el a 91%-ot. Ennek megfelelően a betegek iskolai és munkahelyi hiányzása magas (21).

A magyarországi gyermekekre vonatkozó felmérések távolról sem mutatnak ideális helyzetet. Éppen a

súlyosabb és legsúlyosabb betegek nincsenek jól ellátva inhalatív szteroidokkal (51%-uk, illetve 38%-uk kap rendszeresen inhalatív szteroidot). Mindez kedvezőtlenül befolyásolja a végső eredményességet (9).

A bevezetőben feltett úgynevezett függő kérdések közül a vizsgálók többsége ma inkább a nagyobb adagú szteroiddal való gyorsabb eredményesség mellett érvel; a tartós hatású β -mimetikumok a 3. és 4. terápiás lépcső részei; amint erre már utaltunk, a kromolinszár-mazékok használata visszaszorult.

Továbbra sem tisztázott, hogy a jelenleg alkalmazott kezelések, akár a gyulladásra ható szteroidok, akár az allergiás mechanizmust változtató allergénvakcinák (hiposzzenzibilizáció, immunterápia) lényegesen befolyásolják-e a betegség végső lefolyását.

Az inhalációs szteroidok újabb molekuláit hozták forgalomba, mások a fejlesztés és a kipróbálás stádiumában vannak még. Az újabb készítmények közül Magyarországon is megjelent a mometason, rhinitis allergia esetén kedvezően alkalmazták.

Az elmúlt néhány év alatt az inhalációs szteroidok alkalmazása, a bejuttatási eszközök fejlődése, a kombinációs készítmények előnyei elméletileg előbbre vitték az asthmás betegek kezelését, azonban az orvosi és betegismeretek hiányossága, a gondozás erőtlensége, a betegek rossz compliance-a azt eredményezi, hogy a betegek jelentős része a lehetséges kezelési módoknál lényegesen rosszabb terápiában részesül, és ennek megfelelően az eredmények nálunk és világszerte elmaradnak a várhatótól.

IRODALOM

1. Cserhádi E. Az inhalációs szteroidok alkalmazása gyermekkori asthma bronchialeban. *Lege Artis Medicinae* 1999;9:455-60.
2. Stempel DA, Busse WW. Preface. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:51.
3. *Global strategy for asthma management and prevention, NHLBI/WHO. Workshop report: Global initiative for asthma.* Bethesda: National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; Pub. No. 95-3659, 70-117, 1995.
4. *Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention.* Bethesda: NHLBI/WHO. Revised edition 1998.
5. *National asthma education and prevention program. Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma.* Bethesda: NIH/National Heart, Lung, and Blood Institute; Pub. No. 97-4051, 1997.
6. *British asthma guidelines coordinating committee. British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement.* *Thorax* 1997;52:51-24.
7. Az asthma bronchiale diagnosztikája és terápiája. A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása, 2001. Összeállította: Herjavec I. *Medicina Thoracalis* 2001;54:83-93.
8. Cserhádi E, Spicak V. A budesonid és a nátrium cromoglycat terápia hatékonysága gyermekkori enyhe és mérsékelt súlyosságú perzisztáló asthma kezelésében. *Gyermekgyógyászat* 2000;51:501-9.
9. Cserhádi E. WHO-elvek és a magyarországi gyakorlat az asthmás gyermekek kezelésében, 2001-ben. *Pulmonológiai Tallózó* 2001;3:97-103.
10. Cserhádi E. Leukotriénantagonisták szerepe a légúti atópiás betegségek kezelésében (gyermekkori alkalmazás lehetőségei). *Egészségpiac* 2001;4:101-4.
11. McGavin JK, Goa KL, Jarvis B. Inhaled budesonide/formoterol combination. *Drugs* 2001;61:71-8.
12. Markham A, Jarvis B. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination: a review of its use in persistent asthma. *Drugs* 2000;60:1207-33.
13. Campbell LM. Once-daily inhaled corticosteroids in mild to moderate asthma: improving acceptance of treatment. *Drugs* 1999;58(Suppl 4):25-33.
14. Cserhádi E. Hogyan értékeli a szakirodalomban az egyes inhalációs szteroidokat? *Pulmonológiai Tallózó* 2001;3:67-71.
15. Lamb HM, Culy CR, Faulds D. Inhaled fluticasone propionate. A pharmaco-economic review of its use in the management of asthma. *Pharmacoeconomics* 2000;18:487-510.
16. Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids. Lessons for the new millennium. *Drug Safety* 2000;23:11-33. Kommentár: Cserhádi Endre. *Hírkapu* 2001;2:2-4.
17. Brand PL. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? *Eur Resp J* 2001;17:287-94.
18. Saravi FD, Guirao MA, Elias PC, Guarnieri PJ. Influence of inhaled glucocorticoids on bone mineral density and bone metabolism. *Pan Am J Public Health* 2000;7:211-8.
19. Verona E, Petrov D, Cserhádi E, Hofman J, Geppe N, Davies P. Fluticasone propionate in asthmatic children: a long term dose comparison of safety and efficacy. *Eur Resp J* 2001;18(Suppl33):288-9.
20. Mezei G, Cserepes J, Horváth C, Szabó A, Héninger E, Vágó K, et al. Do inhaled steroids (ICS) have an effect on the bone mineral metabolism (BM) in asthmatic children? *Allergy* 2001;56(Suppl68):185.
21. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reslity in Europe (AIRE) study. *Eur Resp J* 2000;16:802-7.

APRÓHIRDETÉSEK

Eladom budapesti, belvárosi, felnőtt háziiorvosi praxisom működtetési jogát. Érdeklődni a következő telefonszámon lehet: 246-3885.

Budapesttől 35 km-re, festői dombok között fekvő faluban 1800 fős felnőttpraxis eladó. Folyamatos központi ügyelet, szolgálati lakás van. Telefon: 06-30-209-0913.