

SIGURNOSNI PROFIL INHALACIONIH KORTIKOSTEROIDA (BECLOMETHASON DIPROPIONAT) PRIMIJENJENIH U KONVENCIONALNIM I VISOKIM DOZAMA U PREVENCIJI DEČJE ASTME

Milica Martinović

Astma je najrasprostranjenija hronična bolest u detinjstvu. Novija saznanja o prirodi patofizioloških zbivanja kod astme dovela su do široke primene antiinflamatornih agenasa i inhalacionih kortikosteroida u prevenciji ove bolesti. Smatra se da primenjeni u konvencionalnim dozama, ovi lekovi imaju dobar sigurnosni profil. Porast doze povećava rizik od ispoljavanja sistemskih neželjenih dejstava. Primjena vrlo visokih doza treba da bude rezervisana za slučajeve teške perzistentne astme uz intenzivno praćenje takvih bolesnika i prelazak «korak dalje» čim je to moguće, u cilju smanjivanja opasnosti od ispoljavanja sistemskih neželjenih dejstava.

Kod 50 bolesnika iz raznih krajeva Crne Gore, oba pola, uzrasta 7-14 godina, primenom međunarodnih standarda postavljena je dijagnoza blage (desetoro), umereno teške (trideset dvoje) i teške perzistentne astme (osmoro). Svi ispitanici su imali alergijsku astmu (serumska koncentracija IgE statistički značajno veća nego kod zdrave dece iz kontrolne grupe, nalaz specifičnih IgE, alergo-test).

U cilju prevencije javljanja napada astme, primenjen je beclomethason dipropionat, u konvencionalnim dozama (200-400 mcg) kod dece obolele od blage i umereno teške perzistentne astme i u visokim dozama (1000 mcg) kod obolelih od teške perzistentne astme u toku 12 meseci. Procena ispoljavanja sistemskih neželjenih efekata vršena je ponavljanim kliničkim pregledima i laboratorijski (dnevni profil kortizola na početku i na kraju primene ovih lekova i urinarna ekskrecija 17-OH-kortikosteroida). Kontrolnu grupu činilo je 20 zdrave dece.

U toku primene navedenih doza beclomethason dipropionata, klinički a ni laboratorijski, nije uočena supresija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine bilo kod bolesnika koji su primali konvencionalne bilo kod onih koji su primali visoke doze ovog leka. Podaci drugih autora su slični. *Acta Medica Medianae 2008;47(1):13-18.*

Ključne reči: dečja astma, inhalacioni kortikosteroidi, neželjena dejstva

Institut za patološku fiziologiju i laboratorijsku medicinu
Medicinskog fakulteta u Podgorici

Kontakt: Milica Martinović
Medicinski fakultet
Kruševac bb, Podgorica
Tel.: 069/473-772; 083/ 234-320
E-mail: dmartinovic@cg.yu

Uvod

Astma je hronična plućna bolest koja se može javiti u bilo kom uzrastu. Ona je najčešća hronična bolest u detinjstvu. Prevalenca astme kod dece se veoma razlikuje u raznim etničkim grupama i različitim geografskim područjima (1,2,3,4,5). U nekim populacijama (Australija, Novi Zeland) dostiže 30%. Takodje, u porastu su teške kliničke forme astme.

Prema podacima AAFP (American Academy of Family Physicians) iz 2001. godine, prevalenca

dečje astme porasla je za 160% od 1980. godine. Te godine, oko 5 miliona dece u SAD bolovalo je od astme, više od 5% populacije mlađe od 18 godina (6).

Nema sigurnih epidemioloških podataka o prevalenci astme u Crnoj Gori.

Prama nekim istraživanjima, oko 5-7% školske dece u Podgorici boluje od astme.

Poslednjih godina došlo se do novih saznanja o prirodi patofizioloških procesa kod astme.

Shvatanje astme kao hronične zapaljenske bolesti dovelo je do modifikovanja terapijskog pristupa ovim bolesnicima. Kako se smatra da hronična inflamacija disajnih puteva ima najvažniju ulogu u patogenezi astme, to je prioritetan značaj u tretmanu ovih bolesnika dat antiinflamacijskim lekovima, što je sadržano u svim aktuelnim smernicama za lečenje ove bolesti (7,8,9,10).

Anti-inflamacijski agensi, kortikosteroidi za primenu putem inhalacije su danas najefikasniji lekovi za postizanje i održavanje kontrole bolesti. Dugotrajna primena ovih lekova u cilju prevencije javljanja napada astme, kad se primene u konvencionalnim dozama (lake i umereno teške forme perzistentne astme), prema velikom broju autora je bezbedna za svakodnevnu upotrebu tokom dužeg vremenskog perioda (11,12,13). Oni popravljaju plućne funkcije, smanjuju bronhijalnu hiperreagibilnost, umanjuju i preveniraju javljanje simptoma i redukuju učestalost i težinu napada.

Inhalacioni kortikosteroidi su neuporedivo bezbedniji od oralnih za dugotrajnu upotrebu. Sistemska neželjena dejstva kod dugotrajne upotrebe oralnih kortikosteroida uključuju: hipertenziju, osteoporozu, hipotalamo-hipofizno-adrenalnu supresiju, dijabetes, kataraktu, gojaznost, istanjenost kože i mišićnih vlakana.

Inhalacioni kortikosteroidi su glavna preventivna terapija za decu i odrasle sa umerenom i teškom perzistentnom astmom. Rano uvođenje ICS veoma popravlja prognozu detetove astme. Danas se smatra da pravovremeno uvođenje ovih lekova u prevenciju (14,15,16) sprečava nastajanje teških, ireverzibilnih anatomskih promena zida disajnih puteva (remodeliranje zida bronha).

Upotreba pomoćnih sredstava, komora sa valvulama, nebulajzera, veoma je snizila starosnu granicu dece koja mogu da koriste inhalacione glikokortikoide. To je povećalo interesovanje za njihovo ispoljavanje sistemskih neželjenih efekata. Inhalacioni kortikosteroidi su bezbedni i efikasni u prevenciji astme, bilo prepisani dugotrajno u nižim dozama ili za kraći period u visokim dozama. Dugotrajno lečenje visokim dozama inhalacionih kortikosteroida je korisno u lečenju teške perzistentne astme zato što redukuje potrebu za dugotrajnom upotrebom kortikosteroida u obliku tableta i sirupa i imaju signifikantno ređa sistemska neželjena dejstva.

Podaci o rizicima upotrebe inhalacionih kortikosteroida su brojni, ali ipak nedovoljni, ali

se smatra da dugotrajna primena visokih doza, više od 400 mcg/m²/24 h za beklometazon i više od 250 mcg/m²/24 h za flutikazon, može biti povezana sa neželjenim sistemskim dejstvima. Npr: rast dece može biti pogođen, mada teška astma može, sama po sebi, da uzrokuje usporeni rast, naročito u kasnom detinjstvu i ranoj adolescenciji. Rizik od neželjenih efekata zavisi od doze, ali jedan broj autora smatra da postoji izvesna individualna preosetljivost na delovanje inhalacionih kortikosteroida. Relativne prednosti i rizici treba da budu procenjeni individualno, prema svakom bolesniku. Kontinuirana terapija dozama manjim od 400 mcg/m²/24 h beklometazona i manjim od 250 mcg/m²/24 h flutikazona ima, prema generalnom mišljenju, minimalni rizik od ispoljavanja sistemskih neželjenih dejstava. Smatra se da ako se povećaju doze preko gore navedenih nivoa mogućnost sistemskih neželjenih dejstava postaje progresivno sve veća (17,18).

Na sreću, mali broj dece ima tešku perzistentnu astmu, te samim tim, potrebu za visokim dozama ICS i preteranom upotrebom sistemskih kortikosteroida.

Procena težine i klasifikacija astme u dečem uzrastu je složena, utoliko više ukoliko je dete mlađe. Dobra procena težine astme je neophodna zbog dobrog odabira terapije. Većina autora savetuje veoma individualan pristup za svakog bolesnika posebno uzimajući u obzir sve dijagnostičke kriterijume. Deca uzrasta do dve godine izdvajaju se u posebnu grupu, dok među odraslom decom, specifičnu, visoko rizičnu grupu čine adolescenti. Zbog brojnih specifičnosti njihovog uzrasta (često odbijaju korišćenje lekova), potrebno je naročito strpljenje i taktičnost u pristupu ovim bolesnicima.

Astma može biti veoma raznovrsna. Može biti intermitentna (blaga, umerena i teška) i perzistentna (blaga, umerena i teška). Težina astme varira kod pojedinih bolesnika i tokom vremena. Npr. astma može biti umerena u detinjstvu i blaga u adultno doba, a može biti teška samo tokom određenog godišnjeg doba.

Tabela 1. Klasifikacija astme kod dece uzrasta preko dve godine

	Klinički znaci prije liječenja		
	Simptomi	Noćni simptomi	Plućne funkcije
Intermitentna blaga	-simptomi <2 puta nedeljno -bez simptoma i PEF normalan između napada -kratke egzacerbacije različitog intenziteta	odsutni	FEV1 ili PEF >80%, koeficijent varijacije PEF <20%
Intermitentna teška	Teške egzacerbacije između kojih su plućne funkcije uredne, a simptoma nema	odsutni	
Perzistentna blaga	-simptomi >od 2x nedeljno ali <1x dnevno	>2x mesečno	FEV1 ili PEF >80% Varijacije PEF 20-30%
Perzistentna umerena	Simptomi svakodnevno, kao i beta2 agonisti Napadi >2x nedeljno	>jednom nedeljno	FEV1 ili PEF 60-80% od predviđenog Varijacije PEF >30%
Perzistentna teška	-simptomi neprekidno -limitirana fizička aktivnost -česti napadi	česti	FEV1 ili PEF <60% od predviđenog Varijacije PEF >30%

*Prisustvo jednog od znakova težine je dovoljno da se bolesnik stavi u tu kategoriju.

**Bolesnici iz svake ove grupe mogu imati egzacerbacije različitog intenziteta

Cilj

Cilj rada bio je da prikaže sigurnosni profil višemesečne primene inhalacionih glikokortikoida (beclomethason dipropionat) ordiniranih u prevenciji dečje astme kod blage i umereno teške forme u konvencionalnim i kod malog broja bolesnika sa teškom perzistentnom astmom u visokim dozama. Na Tabeli 1 prikazana je klasifikacija astme kod dece uzrasta preko dve godine.

Ispitanici i metodologija

Kod 50 dece iz raznih krajeva Crne Gore (grupa je napravljena u toku višegodišnjeg praćenja i rada sa ovim bolesnicima), korišćenjem kriterijuma iz International Consensus of Diagnosis and Management of Asthma iz 1992. godine postavljena je dijagnoza blage perzistentne (desetero), umerene perzistentne (trideset dvoje) i teške perzistentne astme (osmoro). Svi su imali alergijsku astmu, što je ustanovljeno na osnovu podataka iz lične anamneze (atopijski dermatitis), porodične anamneze, određivanja ukupnog IgE (ELISA metodom, Institut za nuklearnu medicinu Zemun), specifičnih IgE na *D. Pteronissinus*, polene trave, drveća i korova (metoda: doktorat) i izvođenjem kožnih proba na inhalacione alergene prick metodom.

Odredjene su vrednosti forsiranog ekspiratornog protoka (FEV1) spirometrijski, pre početka primene ICS, a dnevni monitoring vršnog ekspiratornog protoka radjen primjenom merača vršnog ekspiratornog protoka marke Ferrari u kućnim uslovima.

Ordiniran je beclomethason dipropionat u konvencionalnim dozama, 400 mcg (merni dozni inhalator uz upotrebu Volumatic Glaxo komore) bolesnicima sa blagom i umereno teškom astmom. Kod osmoro dece sa teškom perzistentnom astmom, nakon što je detaljno proverena njihova tehnika korišćenja leka, redovnost u uzimanju dotadašnje terapije, proveren njihov raniji Astma plan za akciju, ordiniran je beclomethason dipropionat u dozi od 1000 mcg. Kontrolnu grupu činilo je 20 zdrave dece.

Pre početka ove terapije kod svih je odredjen dnevni profil kortizola (Elisa, Institut za nuklearnu medicinu Zemun), urinarna ekskrecija 17-OH kortikosteroida (fotometrijski, aparat S-300), što je učinjeno i nakon 12 meseci njihove primene.

Deca su obavezno jednom mesečno, po potrebi češće, pregledana klinički (praćen prirast u telesnoj masi i visini, krvni pritisak neagresivnim metodom).

Podaci su upoređivani sa standardima za zdravu decu i rezultatima zdrave dece iz kontrolne grupe.

Rezultati

Na Tabeli 2 prikazana je distribucija ispitanika prema težini bolesti.

Tabela 2. Distribucija ispitanika prema težini astme

Uzrast u godinama	Astma		
	Blaga perzistentna	Umerena perzistentna	Teška perzistentna
7-10	6	7	2
10-14	4	25	6

U pogledu serumske koncentracije IgM, IgG, IgA nije bilo statistički značajne razlike između dece obolele od astme i zdrave dece iz kontrolne grupe. Međutim, u pogledu serumske koncentracije IgE, razlika je statistički značajna. Na Tabeli 3 prikazana je serumska koncentracija IgE dece sa astmom i dece iz kontrolne grupe.

Tabela 3. Poređenje ukupnog IgE dece sa astmom i dece iz kontrolne grupe

IgE-deca sa astmom	n_1	50
	X_1	181,14
	SD_1	63,42
IgE-kontrolna grupa	N_2	20
	X_2	73,80
	SD_2	20,37
	T	6,98
	p	0,01
		VS

n_1 – broj elemenata prvog skupa
 n_2 – broj elemenata drugog skupa
 X_1 – aritmetička sredina IgE za n_1
 X_2 – aritmetička sredina IgE za n_2
 SD_1 – standardna devijacija X_1
 SD_2 – standardna devijacija X_2

Serumska koncentracija specifičnih IgE određivana je za mešavinu prolećnih polena, kućnu prašinu i *D. Pteronissinus*. Rezultati su prikazani na Tabeli 4.

Tabela 4. Serumska koncentracija specifičnog IgE

IgE specifični	0,7	0
	3,5	0
	17	15
	>17	18
IgE PPM	Nije povišen	0
	Umereno povišen	5
	Veoma povišen	3
IgE KP	Nije povišen	0
	Umereno povišen	12
	Veoma povišen	15
IgE D.pter.	Nije povišen	0
	Umereno povišen	12
	Veoma povišen	16

IgE PPM – IgE specifični na mešavinu proljećnih polena
 IgE KP – IgE specifični na kućnu prašinu
 IgE D.pter. – IgE specifični na *D. Pteronissinus*

Prilikom izvođenja kožnih proba na inhalacione alergene najzastupljeniji alergeni bili su kućna prašina i *Dermatophagoides pteronissinus* (u ranijim istraživanjima to je konstatovano na mnogo većem uzorku dece obolele od astme u Crnoj Gori i u kontinentalnoj i u priobalnoj regiji). Nalazi dobijeni kožnim testiranjem veoma dobro koreliraju sa serumskom koncentracijom specifičnih IgE. Ovo je prikazano na Tabeli 5.

Tabela 5. Rezultati dobijeni prilikom izvođenja kožnih proba na inhalacione alergene

Posteljna prašina	Negativan	0
	Slabo pozitivan	1
	Pozitivan	0
Polen trave	Negativan	0
	Slabo pozitivan	1
	Pozitivan	5
Polen drveća	Negativan	0
	Slabo pozitivan	2
	Pozitivan	4
Polen korova	Negativan	0
	Slabo pozitivan	1
	Pozitivan	5
Perje	Negativan	0
	Slabo pozitivan	1
	Pozitivan	2
Duvan	Negativan	0
	Slabo pozitivan	1
	Pozitivan	1
Buđ	Negativan	0
	Slabo pozitivan	0
	Pozitivan	0
Bakterijski alergeni	Negativan	0
	Slabo pozitivan	1
	Pozitivan	1
Kućna prašina	Negativan	0
	Slabo pozitivan	15
	Pozitivan	25
Dermatophagoides pteronissinus	Negativan	0
	Slabo pozitivan	5
	Pozitivan	25

U pogledu serumske koncentracije kortizola prije početka terapije nije bilo statistički značajne razlike između dece obolele od astme i zdrave dece. Dnevni ritam lučenja kortizola je očuvan. Ovo je prikazano na Tabeli 6.

Nakon 12 meseci primene beclomethason dipropionata u konvencionalnim dozama u prve dvije grupe bolesnika i u visokim dozama kod bolesnika sa teškom perzistentnom astmom, dnevni profil kortizola je bio očuvan, a serumska koncentracija u granicama očekivanih vrednosti. Nije bilo statistički značajne razlike između obolelih sa različitom težinom astme niti u odnosu na zdravu decu, što je prikazano na Tabeli 7.

Vrednosti urinarne ekskrecije 17OH kortikosteroida (metaboliti kortizola) pokazale su visok stepen korelacije sa serumskom koncentracijom i dnevnim profilom kortizola u celini.

Tabela 6. Serumska koncentracija kortizola kod dece sa astmom pre početka lečenja beclomethason dipropionatom u odnosu na decu iz kontrolne grupe

		kortizol	
		8 h	20 h
deca sa astmom	n_1	50	50
	X_1	320,0	151,5
	SD_1	80,0	50,0
kontrolna grupa	N_2	20	20
	X_2	348,5	162,0
	SD_2	76,0	40,0
	T	1,55	3,65
	p	0,01	0,01
		NS	NS

n_1 – uzorak dece sa astmom terapije beclomethason dipropionatom

X_1 – aritmetička sredina prvog skupa

SD_1 – standardna devijacija X_1

n_2 – uzorak dece iz kontrolne grupe

X_2 – aritmetička sredina drugog skupa

SD_2 – standardna devijacija X_2

Tabela 7. Serumska koncentracija slobodnog kortizola kod dece obolele od astme nakon 12 meseci sprovođenja preventivne terapije beclomethason dipropionatom

		kortizol	
		8 h	20 h
Deca astmatičari posle 12 meseci terapije Becotideom 400 mcg	n_1	42	42
	X_1	320,0	151,5
	SD_1	80,0	50,0
Deca astmatičari posle 12 meseci lečenja Becotideom 1000 mcg	N_2	8	8
	X_2	314,5	163,0
	SD_2	68,0	53,0
	T	0,96	1,25
	p	0,05	0,05
		NS	NS

n_1 – deca astmatičari pre početka prevencije becotideom

X_1 – aritmetička sredina n_1

SD_1 – standardna devijacija X_1

n_2 – deca astmatičari posle devet meseci lečenja becotideom

X_2 – aritmetička sredina n_2

SD_2 – standardna devijacija X_2

Diskusija

Na sreću, među decom obolelom od astme mali broj ima tešku, nekontrolisanu astmu (major kriterijumi za odrasle: korišćenje oralnih kortikosteroida 50% vremena ili više, kontinuirana upotreba visokih doza inhalacionih kortikosteroida, >1,200 g/dan beclomethasona ili ekvivalentnih lekova, minor kriterijumi: svakodnevno lečenje dugodjelujućim beta2agonistima, teofilinom ili antagonistima leukotrijena, perzistentna opstrukcija u disajnim putevima, FEV1 < 80% od predviđenih vrednosti, dnevne varijacije PEF 20% i više,

barem jedna poseta hitnoj službi u poslednjoj godini, najmanje tri kure oralnih kortikosteroida u poslednjoj godini, brzo pogoršanje simptoma sa redukcijom doze oralnih ili inhalacionih kortikosteroida za 25% ili više, po život opasan napad astme u ličnoj anamnezi) (19), pa su i indikacije za primjenu ICS u visokim dozama retke. Uvek kad astma izgleda kao «nekontrolisana» treba prvo proveriti bolesnikovu tehniku korišćenja leka, urednost uzimanja lekova, koliko uredno sprovodi svoj Plan za lečenje astme. Obnoviti edukaciju. Ako je neophodno, ordinirati visoke doze ICS. Kod naših bolesnika, beclomethason dipropionat primijenjen bilo u konvencionalnim bilo u sistemskim dozama nije izazvao sistemski neželjena dejstva, supresiju hipotalamo-hipofizno-

nadbubrežne osovine. Postignuto je istovremeno kliničko poboljšanje i smanjena upotreba oralnih i pareneteralnih kortikosteroida.

Zaključak

Primena ovih lekova (i ostalih inhalacionih kortikosteroida) u visokim dozama treba da bude rezervisana za strogo odabrane bolesnike. Poseban oprez je neophodan kod dece, utoliko više ukoliko je dete mlađeg uzrasta. U toku terapije potrebno je inetenzivno klinički i laboratorijski pratiti te bolesnike. Čim stanje bolesnika dozvoli, ići «korak dolje» i smanjivati dozu, što istovremeno smanjuje i rizik od ispoljavanja sistemskih neželjenih dejstava ovih lijekova.

Literatura

1. Global initiative for Asthma, NHLBI/WHO Workshop report, national Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication 1995; 95:659-61.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002.
3. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwid variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies. Eur Resp. J 1998, 12:315-35.
4. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medications in the European Community Respiratory Health Study (ECRHS). Eur Resp. J 1998. 12: 315-35.
5. Kemp James, Kemp Judith, Am. Fam. Physicians 2001, 63:1341-8. 1353-9.
6. Strachan DP, The epidemiology of childhood asthma, European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1999, 54, Suppl 49,7-11.
7. Djordjević D., Bronhijalna astma- inflamacija, opstrukcija i hiperreaktivnost. Niš 2001.
8. Nestorović B., Pedijatrijska pulmologija, 2001., str.226-237; 240-5.
9. Barnes PJ. Pathophysiology of Asthma. In: Astma. Chung F, Fabbri LM eds. European Respiratory Monograph 2003: Vol 8: 84-114.
10. Jenkins AJ, Cool C, Czeffler SJ, Covar R, Brugman S, Gelfand EW at al. Histopatology of severe childhood asthma. Chest 2003; 124:32-41 (Medline).
11. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD) : National Institutes of Health / National Heart, Lung , and Blood Institute; 2002. NIH publication 02-3659.
12. Kaye P., O,Sullivan I., BTS asthma guide. Thorax 2001;56(8):666.
13. Asthma management handbook 2002.5th ed.Melbourne: National Asthma Council;2002.
14. Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Volume 41, Issue 09, September 2005.
15. Guidelines for the Diagnosis and Management of Difficult-to-Control Asthma, Arch. Bronchoneumol 2005;41:513-23.
16. Chung KF, OByrne PM. Pharmacological agents used to treat asthma. In :Asthma. Chung F, Fabbri LM,eds. European Respiratory Monograph 2003; Vol.8:339-75.
17. McGhan, Macdonald C, James DE, Naidu p, Wong E, Sharpe H, Hessel PA, Befus AD,Factors associated with asthma control in children aged five to 13 years; Can respir J. 2006 Jan-Feb;13(1):23-9.
18. Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM,Lemanske RF Jr, Strunk RC, Larsen G, Spahn JD, Bacharier LB,Bloomberg GR, Guilbert TW, Heldt G, Morgan WJ, Moss MH, Sorkness CA, Taussig LM, Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006 Jan; 117(1):45-52.
19. Bel EH, Severe asthma, Breathe, December 2006, Volume 3, No2, 129-38.

THE SAFETY PROFILE OF INHALED CORTICOSTEROIDS (BECLOMETASONE DIPROPIONATE) APPLIED IN CONVENTIONAL AND HIGH DOSES IN THE PREVENTION OF CHILDHOOD ASTHMA

Milica Martinovic

Asthma is the most widespread childhood chronic illness. The most recent findings about the nature of pathophysiological action in asthma have led to a wide application of anti-inflammatory agents, inhaled corticosteroids in the prevention of this disease. It is considered that these medications, taken in conventional doses, have a very good safety profile. Increasing the dose increases the risk of causing undesired side effects. The application of very high doses should be reserved for cases of persistent and severe asthma with intensive monitoring of these patients, and "stepping down" the dose as soon as it is possible, with the aim to reduce the danger of undesired side effects.

In a group of 50 patients from different regions of Montenegro, of both sexes, aged between 7 and 14 years, ten were diagnosed with mild asthma, thirty with moderately severe asthma and eight with severe persistent asthma, according to international standards of diagnosis. All respondents had allergic asthma (a serum IgE concentration statistically significantly higher than in healthy children from the control group, results from specific IgE and allergy tests).

With the aim to prevent the occurrence of asthma attacks, beclometasone dipropionate was used in conventional doses (200-400 µg) in cases of children suffering from mild and moderately severe persistent asthma, and in high doses (1000µg) in cases of those suffering from severe persistent asthma, over a twelve-month period. The evaluation of the appearance of undesired side effects was undertaken by regular clinical checkups and in the laboratory (daily cortisol profile at the beginning and end of the treatment with these medications, and urinary excretion of 17-OH corticosteroids). The control group comprised 20 healthy children.

During the application of the aforementioned doses of beclometasone dipropionate, suppression of hypothalamus-pituitary-adrenal functions was not observed either in patients taking conventional doses or those taking high doses of this medication. Other authors' data are similar. *Acta Medica Medianae 2008;46(4):13-18.*

Key words: *childhood asthma, inhaled corticosteroids, side effects*