

MODIFICĂRI CLINICO - FUNCȚIONALE ÎN CORTICOTERAPIA INHALATORIE (BECOTIDE) LA COPII CU ASTM BRONȘIC

Nicoleta Bâscă*, Graziella Bistriceanu*

Incidența astmului bronșic la copii este în creștere în ultimii ani, boala afectând 10-12% din populația infantilă. Mai îngrijorător este însă faptul că, în ciuda existenței unor scheme terapeutice moderne, apar frecvent forme severe de boală.

J. Price (Anglia) arată într-un studiu recent că între anii 1975 și 1990 rata de creștere a astmului sever a fost de 5% pe an (12). J. Godfrey afirmă că 8% dintre copiii astmatici și 1% dintre cei de vârstă școlară necesită corticoterapie datorită severității și persistenței simptomelor (5). Într-un studiu statistic asupra mortalității prin astm în Anglia și Walles s-au înregistrat 1.500 de decese la copii astmatici în 1980 și de 1.900 decese în anul 1989; această tendință ascendentă a fost întâlnită și în SUA, Scandinavia, Noua Zeelandă (11). Una dintre explicațiile admise ar putea fi aceea că în multe dintre cazuri astmul bronșic este subdiagnosticat și subtrat, diagnosticul de astm fiind rezervat doar pentru formele severe de boală. De aceea astmul bronșic continuă să fie și în prezent o cauză majoră de spitalizare a copiilor. Exacerbările nu sunt sesizate la timp și deci nu sunt prevenite printr-un tratament adecvat.

Sunt cunoscute dificultățile și controversele legate de tratamentul corect al astmului bronșic la copil, mai ales în formele severe de boală caracterizate prin permanența simptomelor (wheezing, tuse, dispnee expiratorie, uneori cu caracter paroxistic), frecvența crescută a exacerbărilor, prezența unui sindrom obstructiv sever, răspunsul slab la bronhodilatatoare. De cele mai multe ori în aceste situații, pentru obținerea controlului asupra simptomelor și ameliorarea funcției respiratorii, se apelează tot mai insistent la corticoterapie orală care administrată incorect duce la corticodependență.

Pornind de la aceste observații a apărut nevoia unui consens asupra **definirii corecte a astmului bronșic și a delimitării mai clare a formelor clinice**. Aprecierea corectă a gravității astmului se bazează în prezent pe criterii bine definite, prezentate în **Raportul asupra Consensului Internațional cu privire la diagnosticul și tratamentul astmului bronșic (Bethesda, Maryland - 1992)** (6).

Aceste criterii includ semne clinice (intensitatea și durata simptomelor, frecvența exacerbărilor) și funcționale pulmonare (variabilitatea și/sau gradul de alterare a funcției pulmonare) evaluate prin măsurarea, cel puțin a unui parametru funcțional: volumul expirator maxim pe secundă - VEMS sau debitul expirator maxim instantaneu de vârf - PEF. Pe baza acestor criterii clare de delimitare a formelor clinice de astm, tratamentul poate și trebuie să fie aplicat în concordanță cu severitatea manifestărilor clinice și funcționale, dar adaptat la particularitățile cazului respectiv.

Terapia modernă a astmului bronșic se sprijină în prezent pe trei elemente esențiale:

ABSTRACT

INHALED CORTICOSTEROIDS IN CHILDHOOD ASTHMA

Clinical investigation in 24 asthmatic children between 5 and 16 years old. Among these, 12 had a moderate asthma and 12 were severe forms treated before with corticoids orally.

In all cases, explorations of the pulmonary function have been made (VGT, Raw, VEMS, PEF, MEF50) rendering evident a moderate or a severe obstructive syndrome.

The inflammatory component of the process has been demonstrated by the reduced reversibility at bronchodilators. The patients have been treated with BECOTIDE (Glaxo) by inhalatory way obtaining the disappearance of the clinical manifestation, the remarkable improving of the paraclinical data, the renunciation of the systemic corticotherapy (except only one case) a severe form, who had relapses during respiratory virosis). Side effect specific to the systemical corticotherapy have not been noted. Variants of the therapeutic schematics of the posology and the duration of treatment are discussed.

Key words: bronchial asthma in children, paraclinical explorations, inhalatory corticotherapy, Becotide.

1. Terapia antiinflamatorie sistemică prin aprecierea ponderii crescute a componentei inflamatorii ca factor important în mecanismul fiziopatogenic al astmului (inflamația este prezentă în toate formele de boală, chiar și în cele ușoare).

2. Calea inhalatorie de administrare a preparatelor steroidice sau bronhodilatatoare (8, 10, 5, 4).

3. Terapia graduală ("în trepte"), în concordanță cu severitatea formei clinico-funcționale.

Utilizarea din ce în ce mai frecventă a corticoidilor pe cale inhalatorie în tratamentul astmului se reflectă în existența unor produse diversificate (**Becotide, Becodisk, Becloforte - Glaxo**) sub forma de aerosoli sau pudră uscată, care conțin doze diferite de dipropionat de beclometazonă (50, 100, 200 mcg). Fiecare dintre aceste produse prezintă avantaje legate de modul ușor de administrare și de controlul dozei aplicate. Pentru copiii astmatici doza este stabilită în funcție de vârsta și de gravitatea formei de boală: doza zilnică poate fi cuprinsă între 200 și 600 mcg/zi, administrată de 3-4 ori în 24 de ore, iar doza de întreținere între 100 și 400 mcg/zi, în două prize; în cazuri severe doza zilnică poate fi crescută la 600 sau 800 mcg, și fiind redusă apoi treptat, în funcție de gradul de ameliorare clinico-funcțională.

Aprecierea răspunsului la terapia antiinflamatorie cu beclometazonă dipropionat în formele severe de astm bronșic și evaluarea prin metode obiective a rezultatelor obținute, constituie scopul studiului prezent.

*Dr. Nicoleta Bâscă, *Dr. Graziella Bistriceanu - Institutul de Pneumofiziologie "M. Nasta", București, Serviciul Clinic de Fiziopatologie Respiratorie.

SUBIECȚI ȘI METODĂ

Au fost examinați 24 de copii astmatici, 10 băieți și 14 fete cu vârste între de 5 și 16 ani (vârsta medie: 11,04 +/- 2,9); 12 cazuri au avut astm moderat (valoarea VEMS s-a situat între 50 și 65% față de valorile prezise) 12 cazuri au prezentat forme severe de astm bronșic (VEMS măsurat la fiecare caz din această grupă a fost mai mic de 50% față de cel prezis). La acești pacienți s-au administrat anterior, în repetate rânduri, corticosteroizi pe cale orală. Bolnavii au fost investigați de mai multe ori în Departamentul Clinic de Fiziopatologie Respiratorie al Institutului de Pneumoftiziologie "M. Nasta", pentru evaluarea stării funcționale și aprecierea gravității clinico-funcționale a stării de boală.

Explorarea funcției pulmonare a inclus măsurarea pletismografică a volumului gazos toracic (VGT) și a rezistenței la flux (Raw), măsurarea spirografică a volumului expirator maxim pe secundă (VEMS) și determinarea debitelor expiratorii maxime instantanee pe curbe flux - volum prin metoda pneumotahografică: debitul expirator maxim instantaneu de vârf (PEF), debitul expirator maxim instantaneu la 50% din capacitatea vitală (MEF₅₀).

Rezultatele au fost exprimate în procente față de valorile de referință calculate din formulele de predicție elaborate de Zapletal (1987); limitele la care valorile procentuale ale parametrilor măsurați au fost considerate patologice, sunt următoarele:

- VGT > 124%
- Raw > 150%
- VEMS < 81,5%
- PEF < 71,5%
- MEF₅₀ < 72,5%

Explorarea funcțională inițială a arătat prezența unui sindrom obstructiv marcat sau sever, relevat de valorile medii procentuale ale parametrilor testați. Componenta inflamatorie, predominantă în mecanismul fiziopatogenic al formelor de astm incluse

în studiu, a fost evidențiată de reversibilitatea slabă a acelorași parametri măsurați la 15 minute după administrarea substanțelor bronhodilatatoare (tabel I).

VALORILE MEDII PROCENTUALE ALE PARAMETRILOR FUNCȚIONALI ÎNAINTE (1) ȘI LA 15 MINUTE (2) DUPĂ TABEL I. ADMINISTRAREA UNUI β_2 ADRENERGIC

PARAMETRUL	1		2	
	X	DRS	X	DRS
* CV	65,5	16,2	74,9	15,3
* VR	257,1	89,5	219,0	77,9
VGT	143,0	35,6	130,5	23,4
CPT	102,1	23,0	101,1	17,8
* Raw	453,6	247,4	233,5	152,0
* SGaw	20,5	13,7	54,0	33,7
* VEMS	48,7	12,7	61,3	13,6
* VEMS/CV	61,7	8,78	69,3	9,08
* PEF	50,0	17,0	60,8	17,9
* MEF ₅₀	25,6	9,14	36,9	12,7

Se remarcă păstrarea unor valori alterate în special pentru volumul rezidual, rezistența la flux, volumul expirator maxim pe secundă și, mai ales, debitele expiratorii maxime instantanee (MEF₅₀ măsurat la 15 minute după beta-2-adrenergice, practic își schimbă valoarea).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

S-a urmărit evoluția parametrilor funcționali pulmonari măsurați la începutul studiului și apoi în repetate rânduri, în perioada în care s-a administrat corticoterapie inhalatorie. Evaluarea răspunsului la tratament s-a efectuat la 6 luni și la 1 an de la începerea tratamentului, prin compararea rezultatelor funcționale obținute cu cele de la testarea inițială; gradul de semnificație a variației parametrilor funcționali pulmonari s-a apreciat prin testul t (student).

Valorile medii procentuale ale CV și VR s-au ameliorat semnificativ la 6 luni și s-au normalizat după 1 an de la începerea corticoterapiei inhalatorii (tabel 2, fig.1).

VALORILE MEDII PROCENTUALE AL VOLUMELOR PULMONARE ÎNAINTE (1), LA 6 LUNI (2) ȘI LA 1 AN (3) DUPĂ ÎNCEPEREA TRATAMENTULUI CU CORTICOIZI INHALATORI (BECOTIDE GLAXO)

TABEL II.

PARAMETRU	1		2		3		t 1/2	t 2/3	t 1/3
	X	DRS	X	DRS	X	DRS			
CV	65,5	16,2	86,4	19,5	89,3	17,8	4,04 p<0,0005	0,54 p<0,25 NS	4,85 p<0,0005
VR	257,1	89,5	194,8	87,5	160,0	86,3	2,44 p<0,01	1,39 p<0,05	3,82 p<0,0005
VGT	143,0	35,6	137,6	27,0	128,2	31,0	0,59 p<0,25	1,11 p<0,10	1,53 p<0,05
CPT	102,1	23,0	106,8	20,8	104,8	17	0,74 p<0,20 NS	0,36 p<0,35 NS	0,46 p<0,30 NS

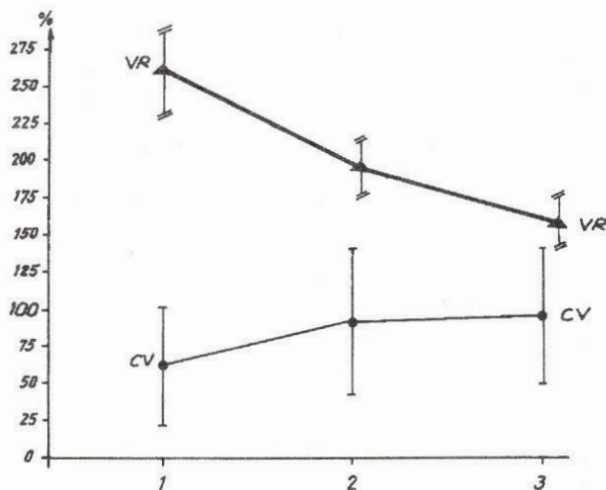


Fig. 1 Evoluția valorilor medii procentuale ale volumelor pulmonare după 6 luni (2) și 1 an (3) de tratament cu corticoizi inhalatori (Becotide Glaxo)

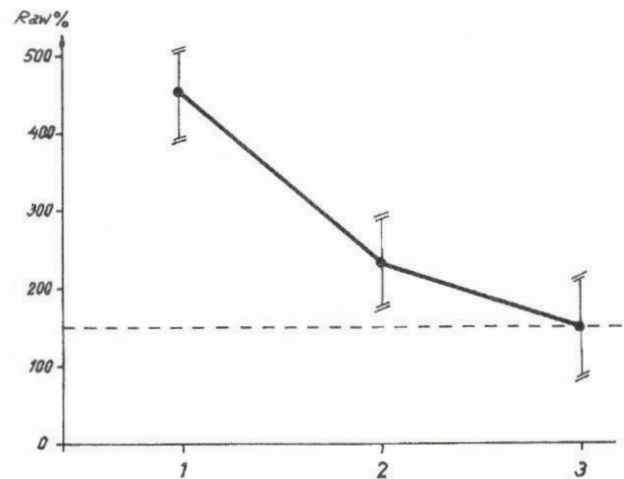


Fig. 2 Evoluția valorilor medii procentuale ale Raw la 6 luni (2) și 1 an (3) de tratament cu corticoizi inhalatori (Becotide Glaxo)

Valoarea rezistenței la flux (Raw) a fost sever alterată la testarea inițială (453,6%) la majoritatea cazurilor studiate.

Scăderea valorii procentuale a Raw a fost spectaculoasă la 6 luni de la începerea tratamentului și a atins limita superioară a valorii normale după 1 an de tratament cu beclometazonă dipropionat (tabel III, fig.2).

Valorile medii procentuale ale VEMS și ale PEF,

sever alterate la începutul studiului (48,7% față de cel prezis), s-au ameliorat semnificativ după 6 luni de administrare a corticoterapiei inhalatorii și au continuat să crească, atingând limita inferioară a normei după 1 an de la începutul tratamentului cu Becotide. În schimb, deși valorile medii procentuale ale MEF_{50} au crescut semnificativ după 6 luni, ele au rămas încă joase (25,6 inițial, comparativ cu 44,5 la 6 luni și 51,2 după 1 an de tratament) (tabel IV, fig.3).

VALORILE MEDII PROCENTUALE ALE REZISTENȚEI LA FLUX (RAW) AL CONDUCTANȚEI SPECIFICE (SGAW) ÎNIȚIAL (1), LA 6 LUNI (2) LA UN AN (3) DUPĂ ÎNCEPEREA TRATAMENTULUI CU CORTICOIZI INHALATORI (BECOTIDE GLAXO)

TABEL III.

1 2 3 PARAMETRU	X	DRS	X	DRS	X	DRS	t 1/2	t 2/3	t 1/3
Raw	453,6	247,4	222,7	120,0	157,8	77,4	6,41 p<0,0005	2,23 p<0,0125	5,58 p<0,0005
SGaw	20,5	13,7	43,7	24,5	68,0	41,6	4,05 p<0,0005	2,46 p<0,01	5,31 p<0,005

VALORILE MEDII PROCENTUALE ALE DEBITELOR RESPIRATORII MAXIME ÎNIȚIAL (1), LA 6 LUNI (2) ȘI LA 1 AN DUPĂ ÎNCEPEREA TRATAMENTULUI CU CORTICOIZI INHALATORI (BECOTIDE GLAXO)

TABEL IV.

PARAMETRU	1		2		3		t 1/2	t 2/3	t 1/3
	X	DRS	X	DRS	X	DRS			
VEMS	48,7	12,7	75,1	20,6	77,6	15,6	5,34 p<0,0005	0,47 p<0,025	7,05 p<0,0005
VEMS/CV	61,7	8,78	72,3	11,0	73,0	9,03	3,69 p<0,0005	0,24 p<0,40	4,39 p<0,0005
PEF	50,0	17,0	79,8	25,2	84,8	25,6	4,80 p<0,0005	0,68 p<0,75	5,55 p<0,0005
MEF_{50}	25,6	9,14	44,5	20,7	51,2	21,3	4,09 p<0,0005	1,10 p<0,10	5,41 p<0,0005

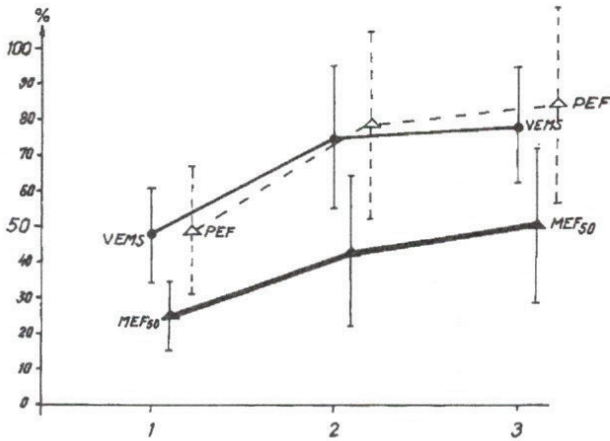


Fig. 3 Evoluția valorilor medii procentuale ale debitelor expiratorii maxime după 6 luni (2) și 1 an (3) de tratament cu corticoizi inhalatori (Becotide Glaxo)

Acest fapt poate fi explicat, nu numai prin sensibilitatea mare a acestui parametru care

surprinde obstrucția în conductele aeriene distale, dar și prin persistența procesului inflamator cronic obstructiv în aceste conducte, chiar și după 1 an de tratament.

Menținerea unor valori alterate ale MEF₅₀ atestă severitatea cazurilor de astm bronșic incluse în studiu și oferă indicii asupra duratei tratamentului cu beclometazonă dipropionat (Becotide).

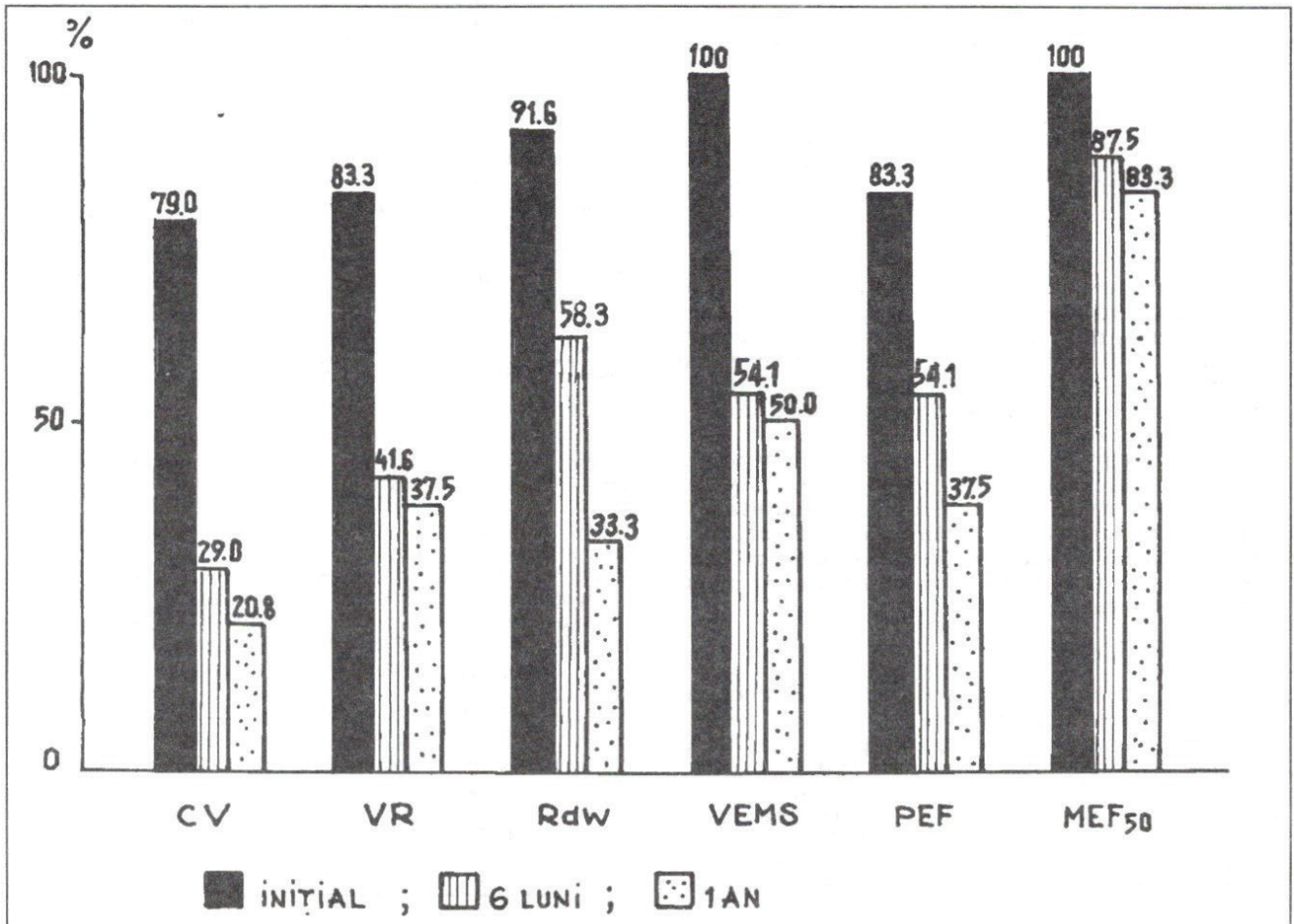
Ameliorarea clinică netă observată la toți pacienții, dar în prezența unor valori încă diminuate a unora dintre parametrii funcționali pulmonari, nu permite abandonarea completă a corticoizilor inhalatori.

Dacă la testarea inițială frecvența alterării parametrilor funcționali a fost cuprinsă între 79 și 100% (valorile VEMS și MEF₅₀ au fost diminuate în toate cazurile studiate), după 6 luni de corticoterapie inhalatorie se mai menține încă modificat procentul cuprins între 29 și 87.5%, iar după 1 an de tratament acest procent este încă destul de ridicat (între 20 și 83%).

Din nou se remarcă faptul că valorile MEF₅₀ sunt încă reduse în 83% din cazuri, în ciuda unui tratament corect aplicat timp de 1 an (fig.4).

FRECVENȚA ALTERĂRII PARAMETRILOR TESTA I INIȚIALI, LA 6 LUNI (2) ȘI 1 AN (3) DE TRATAMENT CU CORTICOIZI INHALATORI (BECOTIDE GLAXO)

FIG. 4



Dealtfel problema **duratei tratamentului cu corticoizi inhalatori** este controversată în literatura de specialitate (7). Se admite faptul că un răspuns slab după administrarea beta-agoniștilor sau nevoia crescută de beta-agonisist, constituie un indiciu clar de introducerea sau creșterea dozei de substanțe antiinflamatorii steroidiene (2). În privința duratei de administrare există încă opinii diferite. Criteriul unanim valabil îl constituie forma clinică a astmului bronșic precum și obținerea controlului asupra simptomelor. Formele severe, cu persistența simptomelor și exacerbari frecvente, necesită corticoizi inhalatori în doze mai mari, cu scăderea treptată a dozei în funcție de evoluția favorabilă a bolii.

Se ia însă în considerare, pentru fiecare caz în parte, raportul dintre beneficiu (ameliorarea netă clinico-funcțională care nu poate fi obținută în formele severe numai cu antiinflamatorii nesteroidiene, cromoglicat de sodiu sau nedocromil) și riscurile unor efecte nedorite (supresia cortico-suprarenală, osteoporoza, întârzierea în creștere) (2). **Apariția efectelor secundare este îndepărtată dacă administrarea corticoizilor se face în mod corespunzător ca doză și durată, iar tratamentul este condus după criterii clinice și funcționale obiective.**

Evoluția clinică a fost net favorabilă după primele luni de tratament, formele severe de astm bronșic care au primit în repetate rânduri, anterior studiului, corticoterapia pe cale orală au abandonat complet administrarea acesteia (excepție un singur caz cu formă gravă de astm la care s-au înregistrat 3-4 recăderi ale stării clinico-funcționale în cursul unor viroze respiratorii care au necesitat reintroducerea corticoterapiei orale, dar în doze mai mici și de durată mai scurtă). S-a observat de asemenea **reducerea sau chiar absența exacerbarilor și ameliorarea severității acestora, precum și reducerea administrării medicamentelor bronhodilatatoare.** Rămâne însă în discuție momentul în care începe scăderea dozei de corticoizi inhalatorii. Unii cercetători afirmă că diminuarea dozei zilnice ar putea fi începută numai după 2 luni de la stabilizarea bolii, cu menținerea unei doze de întreținere care să nu depășească 200-300 mcg/zi, în funcție de vârsta copilului, de severitatea formei de astm și de evoluția acestuia.

Este probabil ca menținerea unui procent important de parametri funcționali încă alterați după un an de tratament (deși la valori mult ameliorate față de testarea inițială la copiii astmatici din studiul prezent) să se fi datorat unor doze de întreținere mai mici de corticoizi inhalatorii, doze propuse de noi pentru evitarea efectelor secundare și justificate de evoluția clinică favorabilă.

Urmărirea în continuare a cazurilor studiate, precum și lărgirea lotului ar putea permite o concluzie fermă. **Există studii în literatura de specialitate în care administrarea corticoterapiei inhalatorii la copiii cu forme severe de astm bronșic s-a întins pe o perioadă de 3-4 ani, fără apariția unor efecte secundare notabile.**

CONCLUZII

- La 6 luni și mai ales la un an de la începerea corticoterapiei inhalatorii evoluția funcțională este favorabilă, relevantă de ameliorarea sau normalizarea parametrilor funcționali pulmonari măsurați

- Parametrii evident ameliorați sunt Raw (după o lună de tratament și VEMS (după 6 luni de tratament).

- Valoarea medie procentuală a PEF se apropie de limita normală la 6 luni de tratament și se normalizează la un an de la începerea corticoterapiei inhalatorii.

- Deși valoarea medie procentuală a MEF50 sever alterată la testarea inițială se dublează după un an de la începerea tratamentului ea rămâne încă la valori joase, obiectivând persistența obstrucției în conductele aerifere periferice și argumentând necesitatea prelungirii tratamentului.

- Stabilirea dozei optime de întreținere și a duratei de administrare a corticoterapiei inhalatorii variază în funcție de severitatea astmului și trebuie individualizată la fiecare caz în parte.

BIBLIOGRAFIE

1. BARAN D. - *A comparison of inhaled Budenonide and Beclomethasone dipropionate in childhood asthma.* Br.J.Dis.Chest, 1987, 81, 170-5.
2. CIKA VAN HERWAARDEN, J.C.JERNAUT - *Controversies in asthma therapy* Eur.Resp.Rev.vol.3, no.15, 1993.
3. DUTU ȘT., STOICESCU P., GRAZIEHA BISTRICEANU, NICOLETA BĂSCĂ - *Tratamentul astmului bronșic cu doze mari de dipropionat de beclometazonă (Beclomet 250-ORION) administrat pe cale inhalatorie* - Pneumoftiz. 1991, 4.
4. EHLIE R. - MICHAELI; W.K.LAM; J.H.TOOGOOD - *Advances in the use of inhaled corticosteroids.* Amsterdam Excerpta Medica, 1990.
5. GODFREY S - *Aerosol glucocorticosteroids in childhood asthma.* Amsterdam Excerpta Medica, 1987, 78-84.
6. INTERNATIONAL CONSENSUS REPORT ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ASTHMA. B Bethwsda, Maryland, martie 1992, Eur.Respir.J, 1992, 5, 601-641.
7. KERREBIJN K.F: *Beclomethasone dipropionate in long treatment of asthma in children.* J.P. 1976, 89, 821-6.
8. KIEILMAN M., MOILER C., GIENNOW C., KONAR A. - *A comparison of Becotide and Budesonide in children (abstract)* Am.J.Resp.Dis. 1982, 63, (dupl. 124-127).
9. KERREBIJN K.F. - *Use of topical corticosteroids in the treatment of childhood asthma.* Am.Rev.Resp.Dis, 1990, 141, S 77-S 81.
10. MAATYAN C., HRHAKT I., BAR-YISHAT E., GROSS S., TAI A., GODFREY S - *The beclomethasone dipropionate.* Pediatr. Pulmonol. 1986, 2,9-14.
11. MANAGEMENT OF PAEDIATRIC ASTHMA Londra 1988
12. THE MANAGEMENT OF CHILDHOOD ASTHMA Symp. ERS, Brussels, sept, 1991.
13. WARNER J.O., REISER J. - *Inhaled corticosteroids in childhood asthma* Amsterdam Excerpta Medica, 1987, 78-84.

REZUMAT

Studiu clinic pe 24 de copii astmatici cu vârste între 5-16 ani. Dintre aceștia 12 au prezentat un astm moderat iar alți 12 au fost forme severe tratate anterior cu corticoizi pe cale orală. În toate cazurile s-au făcut explorări ale funcției pulmonare (VGT, Raw, VEMS, PEF, MEF50) punându-se în evidență un sindrom obstructiv moderat sau sever. Componenta inflamatorie a procesului s-a demonstrat prin reversibilitatea redusă la bronhodilatatoare. Bolnavii au fost tratați cu BECOTIDE (Glaxo) pe cale inhalatorie, obținându-se dispariția manifestărilor clinice, îmbunătățirea remarcabilă a datelor paraclinice, renunțarea la corticoterapia sistemică (cu excepția unui singur caz, forma gravă, care a prezentat recăderi în cursul unor viroze respiratorii)

Nu au fost observate reacții adverse caracteristice corticoterapiei sistemice. Sunt discutate variante ale schemelor terapeutice privind posologia și durata tratamentului.

Cuvinte cheie: astm bronșic la copil, explorare paraclinică, corticoterapie inhalatorie, Becotide.