

# STUDIUL COMPARATIV PRIVIND EFICIENȚA FLUTICASONEI PROPIONAT FAȚĂ DE BECLOMETASONĂ DIPROPIONAT ÎN ASTMUL PEDIATRIC MODERAT ȘI SEVER

Nicoleta Băscă\*

## REZUMAT

Studiul prezent își propune să compare eficiența unui nou corticosteroid inhalator, fluticasona propionat în doză zilnică de 200  $\mu\text{g}$  cu beclometasona dipropionat 400  $\mu\text{g}$ /zi în astmul pediatric moderat și sever. Au fost incluși în studiu 48 copii astmatici în vârstă de 4 - 18 ani, distribuiți prin randomizare în două grupe: grupul 1 - care a primit fluticasonă propionat (FP) și grupul 2 - tratat cu beclometasonă dipropionat (BDP) timp de două luni. În timpul studiului, pacienții și-au măsurat la domiciliu dimineața și seara valorile debitului expirator de vârf (PEF), au notat simptomele, nevoia de  $\beta_2$  agoniști. Au fost măsurați parametrii funcționali pulmonari (volume pulmonare, debite expiratorii maxime, rezistența la flux în conductele aerifere) la începutul studiului și după o săptămână 4 și 8 săptămâni de tratament.

Rezultatele studiului au arătat că după o săptămână de tratament, ameliorarea parametrilor funcționali a fost semnificativ mai importantă pentru pacienții tratați cu FP, decât pentru cei care au primit BDP.

Ameliorarea scorului clinic a fost mai evidentă în grupul FP în care și nevoia de bronhodilatatoare a fost mai redusă.

Fluticasona propionat este mai eficientă pentru obținerea controlului în formele moderate și severe de astm la copii.

**Cuvinte cheie:** copil, astm, corticosteroizi inhalatori.

## ABSTRACT

### Compared study of fluticasone propionate efficacy versus beclomethasone dipropionate in moderate to severe childhood asthma

The study was designed to compare the efficacy of a new inhaled corticosteroid, fluticasone propionate at a total daily dose of 200  $\mu\text{g}$ , with beclomethasone dipropionate 400  $\mu\text{g}$ /day in moderate to severe childhood asthma. A total of 48 asthmatic children aged between 4 - 18 years were randomised to receive either fluticasone propionate (FP) or beclomethasone dipropionate (BDP), for two months. During the study the patients recorded morning and evening peak expiratory flow (PEF), symptoms scores and use of  $\beta_2$  against rescue medication. In addition clinic visit pulmonary function parameters (pulmonary volumes, maximal expiratory flows, airways resistance) were measured at the beginning of the study, after the first, fourth and eighth week.

The study results showed that even at the first treatment week, the change from baseline in all function parameters for children using FP was statistically greater than using BDP. The improvement in clinical score was evidently in the FP group. Children using FP also required less relief bronchodilator medication.

Flutocasona propionate may be more effective for severe asthma control than beclomethasone dipropionate.

**Key words:** child, asthma, inhaled corticosteroids.

## Introducere

Astmul bronșic afectează în prezent în lume între 10 și 15% dintre copiii de vârstă școlară. Prin gravitatea implicațiilor sale (întârzieri în creșterea și dezvoltarea copilului, diminuarea capacității de efort, scăderea concentrării și atenției în activitatea școlară zilnică datorită tulburărilor de somn produse de episoadele nocturne de wheezing, creșterea numărului de absențe școlare) astmul reduce calitatea vieții pacientului. (4)

Astmul constituie un stres psihologic nu numai pentru copilul bolnav ci și pentru părinți, prin multiple restricții impuse de boală în diverse aspecte ale vieții cotidiene.

Astmul reprezintă o problemă majoră de sănătate în condițiile actuale în care incidența acestei operațiuni și mai ales a formelor severe, este în creștere.

Terapia formelor moderate și severe de astm a beneficiat în ultimii ani de introducerea corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie. Avantajul esențial a fost diminuarea efectelor sistemice observate frecvent în cazul administrării orale a steroizilor.

Totuși la doze mai mari de 400  $\mu\text{g}$ /zi, recomandate pe o perioadă lungă de timp, doze necesare pentru tratamentul formelor severe de astm, incidența efectelor sistemice nedorite (supresia axului adreno-hipotalamic pituitar cu încetinirea creșterii) pare să crească. De aceea tratamentul de lungă durată cu doze înalte de corticosteroizi este privit uneori cu oarecare rezervă de către pediatrul practician.

Recent a apărut un nou corticosteroid inhalator, **fluticasona propionat** care în doze mai scăzute posedă o potență topică înaltă și o biodisponibilitate orală neglijabilă, comparativ cu alți corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie. (1)

Studiul preliminar au arătat că fluticasona propionat (FP) are o eficacitate de două ori mai mare decât a beclometasonei dipropionat (BDP) ca agent inflamator și determină o ameliorare mai importantă și mai rapidă a funcției pulmonare în cazurile moderate și severe de astm. (3, 6)

Studiul prezent își propune să evalueze eficiența fluticasonei propionat în astmul sever, comparând rezultatele obținute prin administrarea de 200  $\mu\text{g}$ /zi FP cu cele după administrarea BDP în doză de 400  $\mu\text{g}$ /zi.

\*Dr. Nicoleta Băscă - Cercetător științific principal gr. I, Departamentul de Fiziopatologie Respiratorie, Institutul de Pneumologie „Marius Nasta”

## Subiecți și metode

Au fost incluși în studiu 48 copii în vârstă de 4 - 18 ani, 26 băieți și 22 fete cu diagnosticul de astm care primiseră anterior tratamente diverse: corticosteroizi oral sau inhalator, bronhodilatatoare, Ketotifen, cromoglicat disodic. Aceste droguri au fost administrate haotic, fără o schemă standardizată, ceea ce a dus la o evoluție nefavorabilă în timp și deci la un control inadecvat al bolii.

Pacienții au fost împărțiți prin randomizare în două grupe: grupul 1 a primit tratament cu fluticasonă propionat 200  $\mu\text{g}/\text{zi}$ ; la grupul 2 s-au administrat 400  $\mu\text{g}/\text{zi}$  beclometasonă dipropionat (tabel I).

**Tabelul I**                      **STUDIUL COMPARATIV**  
**- EFICIENȚA FP vs. BPD**  
**(Distribuția cazurilor pe grupe)**

Variabile	Grup 1	Grup 2
Nr. cazuri	24	24
Băieți	16	10
Fete	8	14
Vârsta	4 - 18 ani	5 - 16 ani
Astm moderat	17	12
Astm sever	7	12
TRATAMENT	FP	BDP

Durata studiului a fost de 8 săptămâni; la începutul studiului toți pacienții au fost examinați clinic și s-au efectuat testele pulmonare funcționale identificându-se forma clinică de astm după criteriile clinice și funcționale.

Pacienții (părinții) au fost instruiți să-și noteze într-un jurnal zilnic valorile debitului maxim de vârf (PEF) măsurate la domiciliu cu ajutorul unui peak flow-metru individual. De asemenea, și-au notat simptomele în timpul zilei și nopții și eventualele efecte secundare.

Examele clinice și funcționale s-au repetat la 1 săptămână, 4 și 8 săptămâni de la începutul tratamentului fie cu FP ori cu BDP.

Cu această ocazie, medicul a analizat și datele cuprinse în jurnalul zilnic al pacientului.

Examenul funcțional pulmonar a inclus:

- măsurarea volumelor pulmonare:

- capacitatea vitală (CV) prin metoda spirografiei
- volumul rezidual (VR) prin metoda pletismografiei

- determinarea rezistenței la flux în conductele aerifere (Raw) prin metoda pletismografică

- măsurarea volumului expirator maxim pe secundă (VEMS) pe expirograma maximă și forțată.

- măsurarea debitelor expiratorii maxime instantanee pe curba flux-volum:

- debitul expirator instantaneu maxim de vârf (PEF);
- debitul expirator instantaneu maxim la 50% din capacitatea vitală ( $\text{MEF}_{50}$ ).

Acești parametri au fost exprimați în procente față de valorile de referință Zapletal (1977).

Rezultatele sunt prezentate ca valori medii procentuale ale parametrilor pulmonari funcționali măsurați.

Criterii de evaluare a eficienței drogului administrat:

- scorul clinic a fost notat cu cifre de la 0 (fără simptome zi, noapte), la 3 (incapacitatea de desfășurare a activității zilnice, mai mult de 3 treziri din somn noaptea datorită simptomelor nocturne).

- nevoia de  $\beta_2$  agonisti pe durata studiului

- evoluția valorilor PEF măsurate zilnic la domiciliul pacienților

- variația parametrilor funcționali în cele două grupe studiate, la 1,4 și 8 săptămâni de la începutul tratamentului, comparativ cu valorile inițiale.

- numărul de exacerbări ale astmului în perioada studiului

- efecte secundare determinate de cele 2 droguri.

## Rezultate și discuții

Toți copii astmatici incluși în studiu au avut forme moderate sau severe de astm. Gradul de severitate a astmului a fost apreciat potrivit criteriilor clinice și funcționale de evaluare a severității: intensitatea și frecvența simptomelor astmului, wheezing nocturn cu tulburarea somnului, perturbarea activității zilnice, variabilitatea PEF și valorile procentuale joase ale VEMS (forme moderate: VEMS = 65-50% față de prezis; forme severe: VEMS <50% din prezis). (2)

Se remarcă faptul că în ambele grupe de studiu aspectul funcțional a fost asemănător. (tabel II)

Tabelul II

**VALORILE MEDII PROCENTUALE INIȚIALE**  
**ALE PARAMETRILOR FUNCȚIONALI**  
**ÎN CELE 2 GRUPE DE STUDIU**

Grup	CV % pr	VR	Raw	VEMS	PEF	$\text{MEF}_{50}$
1. FP	66.1	210.1	420.0	52.3	46.9	32.7
	$\pm 17.2$	$\pm 98.0$	$\pm 190.0$	$\pm 7.4$	$\pm 13.0$	$\pm 11.1$
2. BDP	65.5	250.0	490.0	48.8	52.0	29.0
	$\pm 16.2$	$\pm 89.0$	$\pm 240.0$	$\pm 13.8$	$\pm 21.5$	$\pm 11.6$

Parametrii funcționali la prima testare au relevat alterări funcționale severe: scădere marcată a CV, hiperinflație moderată, scădere severă a valorilor procentuale ale debitelor expiratorii forțate (VEMS) și mai ales a debitelor expiratorii maxime instantanee (PEF,  $MEF_{50}$ ).

La o săptămână de la începerea tratamentului, la pacienții din grupul 1 care au primit 200 g/zi fluticasonă propionat se remarcă o normalizare a CV, Raw, VEMS și o ameliorare semnificativă a celorlalți parametri: VR, PEF,  $MEF_{50}$ , comparativ cu cei din grupul 2 tratați cu 400  $\mu$ g/zi beclometasonă dipropionat, la care valorile parametrilor funcționali rămân încă alterate. (tabel III - IV)

La sfârșitul celor 8 săptămâni de tratament în grupul 1 (FP) toți parametri funcționali au valori normale. În grupul 2 (BDP) se mențin încă discrete alterări ale VR și Raw, iar valorile VEMS se situează spre limita inferioară a valorilor normale (figurile 1 - 5).

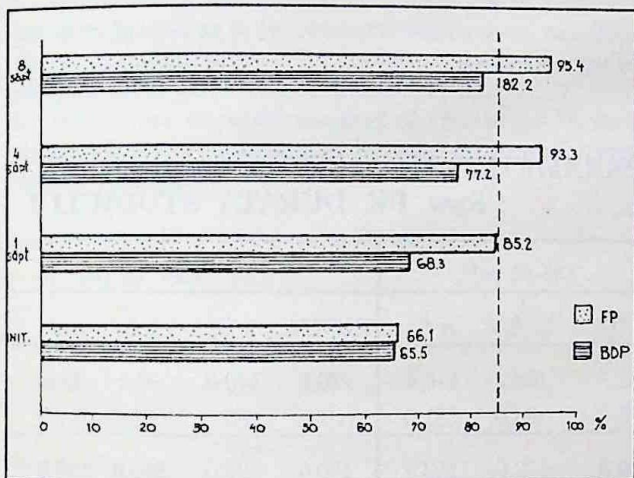


Fig. 1 - EVOLUȚIA COMPARATIVĂ A CV

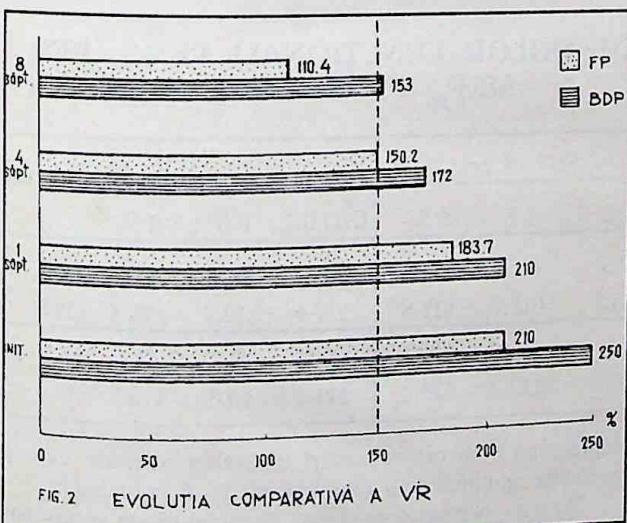


Fig. 2 - EVOLUȚIA COMPARATIVĂ A VR

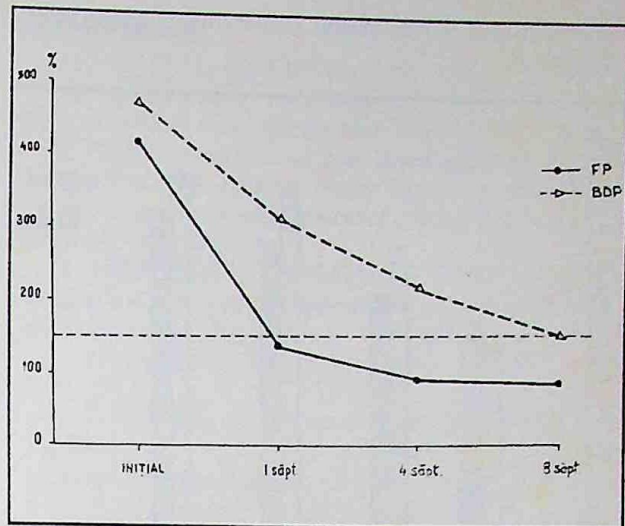


Fig. 3 - EVOLUȚIA COMPARATIVĂ A Raw

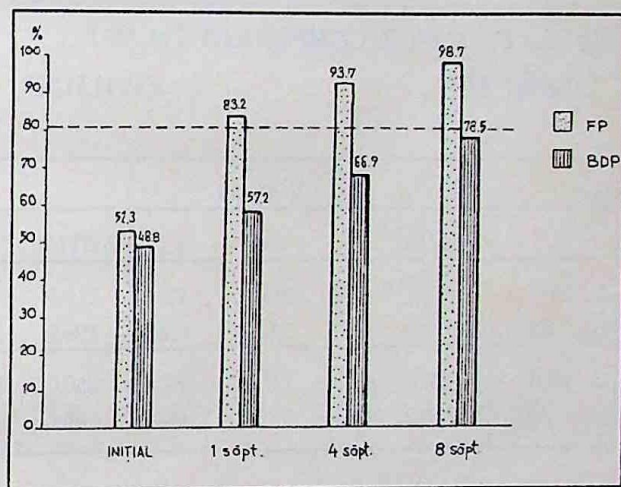


Fig. 4 - EVOLUȚIA COMPARATIVĂ A VEMS

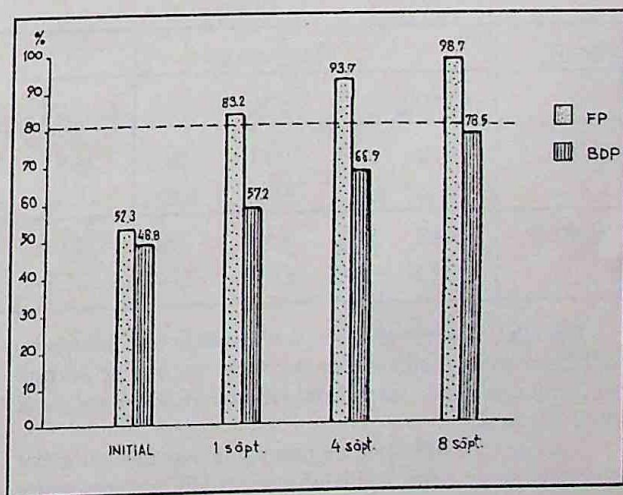


Fig. 5 - EVOLUȚIA COMPARATIVĂ A PEF

O mențiune specială necesită evoluția comparativă a valorilor  $MEF_{50}$  care în grupul 1 atinge limite normale spre deosebire de grupul 2 unde valorile procentuale ale acestui

parametru ( $MEF_{50}$ ) se mențin încă marcat alterate (55.6%) (Figura 6)

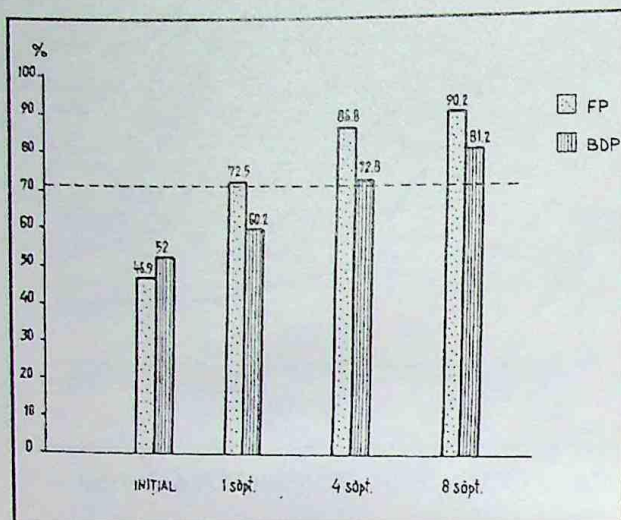


Fig. 6 - EVOLUȚIA COMPARATIVĂ A  $MEF_{50}$

Acest fapt se datorează probabil persistenței în grupul BDP, chiar după luni de tratament, a unui sindrom obstructiv distal discret, a cărui prezență constituie un indiciu pentru necesitatea prelungirii corticoterapiei inhalatorii și asocierii ei în continuare cu un  $\beta_2$  agonist.

În grupul 1 (FP) reversibilitatea rapidă și totală a obstrucției severe prezentă inițial demonstrează eficacitatea mai mare a FP, care administrată chiar în doze mai mici (200  $\mu\text{g}/\text{zi}$ ) poate rezolva alterarea parametrilor funcționali pulmonari ce obiectivează gravitatea formei clinice de boală (6).

Tabelul III

EVOLUȚIA PARAMETRILOR FUNCȚIONALI CV, VR, Raw PE DURATA STUDIULUI

GRUP	CV (% pr)				VR (% pr)				Raw (% pr)			
	INIȚIAL	1 S.	4 S.	8 S.	INIȚIAL	1 S.	4 S.	8 S.	INIȚIAL	1 S.	4 S.	8 S.
1. FP (nr. 24)	66.1 $\pm 17.2$	85.2 $\pm 16.3$	93.3 $\pm 13.3$	95.4 $\pm 12.4$	210.0 $\pm 98.0$	183.7 $\pm 75.0$	150.2 $\pm 68.0$	110.4 $\pm 83.0$	420.0 $\pm 190.0$	140.0 $\pm 85.0$	99.2 $\pm 32.0$	97.0 $\pm 40.0$
2. BDP (nr. 24)	65.5 $\pm 16.2$	68.3 $\pm 16.8$	77.2 $\pm 15.4$	82.2 $\pm 14.3$	250.0 $\pm 89.0$	210.0 $\pm 93.0$	172.0 $\pm 85.0$	153.0 $\pm 69.0$	490.0 $\pm 240.0$	320.0 $\pm 110.0$	250.0 $\pm 167.0$	150.0 $\pm 87.0$

Tabelul IV

EVOLUȚIA PARAMETRILOR FUNCȚIONALI VEMS, PEF,  $MEF_{50}$  PE DURATA STUDIULUI

GRUP	VEMS (% pr)				PEF (% pr)				$MEF_{50}$ (% pr)			
	INIȚIAL	1 S.	4 S.	8 S.	INIȚIAL	1 S.	4 S.	8 S.	INIȚIAL	1 S.	4 S.	8 S.
1. FP	52.3 $\pm 7.4$	83.2 $\pm 13.3$	93.7 $\pm 14.2$	98.7 $\pm 12.0$	46.9 $\pm 13.0$	72.5 $\pm 15.5$	86.8 $\pm 12.7$	90.2 $\pm 11.8$	32.7 $\pm 11.1$	63.4 $\pm 12.7$	81.5 $\pm 15.4$	82.0 $\pm 14.8$
2. BDP	48.8 $\pm 13.8$	57.2 $\pm 14.2$	66.9 $\pm 12.9$	78.5 $\pm 14.5$	52.0 $\pm 21.5$	60.2 $\pm 22.0$	72.8 $\pm 22.2$	81.2 $\pm 20.0$	29.0 $\pm 11.6$	35.2 $\pm 9.8$	42.1 $\pm 10.8$	55.6 $\pm 12.0$

De altfel, în acest grup după o săptămână de tratament cu FP, nevoia de bronhodilatatoare a fost minimă, iar acestea au fost îndepărtate complet din schema de tratament după două săptămâni.

Valorile PEF măsurate de pacienți la domiciliu au arătat o evoluție semnificativ mai bună în grupul FP, spre deosebire de grupul BDP în care abia spre sfârșitul duratei de studiu acestea au intrat în intervalul valorilor normale.

Scorul clinic a evoluat favorabil în ambele grupe de la cifra 3 la 0, dar absența simptomelor astmatice diurne și a tulburărilor de somn s-a dobândit mai rapid în grupul tratat cu fluticasonă propionat. În grupul 2 a mai persistat și către

săptămâna 8 în câteva cazuri wheezing nocturn, care a necesitat administrarea intermitentă de  $\beta_2$  agonști.

Nu s-au menționat pe durata studiului efecte secundare în niciunul din cazurile examinate; nu s-au produs exacerbări în cele 2 grupe de studiu (5).

Concluzii

Rezultatele acestui studiu sugerează că FP în doză zilnică de 200  $\mu\text{g}/\text{zi}$  de BDP.

S-a demonstrat totuși că ameliorarea clinică și funcțională este semnificativ mai importantă în grupul cu FP. De altfel

evoluția pe durata studiului a parametrilor funcționali pulmonari care oferă informații obiective asupra condiției clinico-funcționale a pacienților, a arătat o normalizare mai rapidă, în majoritatea cazurilor, a valorilor măsurate la copiii astmatici care au primit FP, comparativ cu cei tratați cu BDP.

VEMS se modifică în grupul FP de la valorile inițiale de 52.3% la 98.7% din prezis după 8 săptămâni de tratament, spre deosebire de grupul BDP unde valorile VEMS evoluează de la 48,8% la 78,5% spre sfârșitul studiului.

Evoluția parametrului  $MEF_{50}$ , cel mai sensibil pentru detectarea obstrucției în conductele aerifere periferice, este favorabilă (se normalizează) în grupul FP după 8 săptămâni, dar indică o persistență a sindromului obstructiv distal în grupul BDP, chiar în condițiile ameliorării clinice. Se dovedește astfel eficacitatea mai mare a FP decât a BDP în rezoluția obstrucției distale.

Fluticasona propionat determină o scădere mai rapidă a nevoii de  $\beta_2$  agoniști și, prin eficiența mai crescută, scurtează durata de administrare a corticoizilor inhalatori, ceea ce diminuează riscul efectelor secundare sistemice.

Prin urmare se poate considera că FP este mai eficientă pentru obținerea controlului în formele moderate și severe de astm la copii.

## BIBLIOGRAFIE

1. BAUER K., BANTJETA, SIPS AP.: The effects of inhaled fluticasone propionat (FP); a new potent corticosteroid in sever asthma. *Eur. Resp. J.* 1988; 1, P 201s.
2. National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education Program, Exper Panel Report. *Guidlines for the diagnosis and management of asthma.* J. Allergy Clin. Immunol. 1991, 88, 2.
3. SVENDSEN UG.: Fluticasone propionate (a new inhaled steroid): clinical developments in mild to moderate adult asthmatics. *Eur. Respir. J.* 1990, 3/250
4. LARSON Gl.: Asthma in children. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326
5. L. FABRI și colaboratori: Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *J. of B. T. S.*, 1993, 8
6. P. GUSTAFSSON, J. TSANAKAS, M. GOLD, R. PRIMHAK, M. RADFORD, E. GILLIES: Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200  $\mu\text{g}/\text{day}$  with inhaled beclomethasone dipropionate 400  $\mu\text{g}/\text{day}$  in mild and moderate asthma. *Arch. Dis. Child.* 1993, 69, 2.