

Efectele supresive ale corticosteroizilor inhalatori asupra creșterii la copii

B. M. Neamțu

Universitatea „Lucian Blaga” Sibiu, România

Suppressive Effects of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children

Corticosteroids may significantly inhibit each component of the GH's hormonal axis. They can reduce the pulsed release of GH, they can inhibit IGF-1 bioactivity and osteoblast activity and they can suppress collagen synthesis, adrenal androgen production and intestinal absorption of calcium. Corticosteroids increase urinary calcium excretion and promote bone resorption. All of these affect growth in children.

Key words: corticosteroids, suppressive effect, children, growth.

Побочные эффекты ингаляционных кортикостероидов

Кортикостероиды могут существенно ингибировать отдельные компоненты гормона роста. Они сокращают импульсный выпуск гормона роста, препятствуют биологической активности IGF-1, угнетают деятельность остеобластов, подавляют синтез коллагена, производство андрогена надпочечниками и всасывание кальция в кишечнике. Кортикостероиды повышают экскрецию кальция с мочой и способствуют резорбции кости. Все эти эффекты влияют на рост детей.

Ключевые слова: кортикостероиды, подавляющий эффект, дети, рост.

De aproximativ 2 decade de la introducerea conceptului „astmul, boală inflamatorie cronică”, CSI au fost folosiți tot mai mult și cu succes în managementul acestei boli.

Corticosteroizii au rolul de a reduce inflamația și a îmbunătăți funcția pulmonară în zile sau săptămâni, diminuând reactivitatea bronșică în câteva luni.

Corticosteroizii pot inhiba, însă în mod semnificativ, fiecare componentă a axei hormonale somatotrope. Reduc eliberarea pulsatilă a GH-ului, scad exprimarea hormonilor de creștere, inhibă bioactivitatea IGF-1, activitatea osteoblastică, suprimă sinteza de colagen, producția de androgeni adrenalini, absorbția intestinală de calciu. Corticosteroizii cresc eliminarea urinară a calciului și promovează resorbția osoasă.

Preparatele cortizonice inhalatorii pot fi administrate, folosind diferite tipuri de dispozitive **inhalatorii**. Există diferențe în ceea ce privește procentul de distribuție în plămân în funcție de tipul de dispozitiv folosit (10 % în cazul folosirii spray-ului, 20 % pentru spacer și respectiv, până la 60 % în cazul turbohalerului). Se preferă dispozitivele cu hidrofluoroalkan, mai degrabă decât chlorofluorocarbon ca și mijloc propulsiv în spray, de vreme ce acesta din urmă este cunoscut că afectează stratul de ozon în atmosferă.

Referitor la inactivarea hepatică, Fluticazona este inactivată 99% (1% disponibil), triamcinolonul 90% (10% disponibil), budesonidul 79% (21% disponibil) și respectiv beclometazona 59% (41% disponibil), ceea ce ar explica efectele secundare mai mari în cazul beclometazonei.

Corticosteroizii lipofilici ca și fluticazona sunt mai ușor de distribuit sistemic, de aceea se folosesc doze mai mici. Ordinea ascendentă funcție de potență este următoarea: flunisolid, riamicinolon, beclometazonă, budesonide, fluticasonă.

Posologia adaptată din guideline-urile pentru Diagnosticul și Managementul Astmului 2007, conform National Heart Lung and Blood Institute, permite realizarea de echivalente între diferitele tipuri de CSI funcție de vârstă (tab. 1).

De aproape 30 de ani s-a stabilit un profil de siguranță pentru CSI. Astfel pentru tratamentul cu Budesonide (peste 4 ani), 1 dată pe zi (200 - 400 μg) la copiii cu vârsta peste 5 ani și cu astm ușor persistent (1).

Tratamentele cu CSI pot determina efecte adverse (2-13).

Studii randomizate cu grup de control demonstrează, că folosirea tratamentului cu ICS poate afecta creșterea în primele câteva săptămâni sau chiar luni, chiar și în doze mici. Afectarea creșterii depinde de tipul de aparat și de doză.

Astfel inhalatoarele de tipul DPI dau efect supresiv al creșterii la doze mici, atât pentru budesonide, cât și pentru fluticasona propionat și beclometazona dipropionat la doze de 200-400mg /zi (5, 6, 8, 12). Inhalatoare de tip MDI cu spacer suprimă creșterea la doze mai mari (ex. Budesonide - 800 mg /zi). Majoritatea studiilor randomizate cu grup de control dublu orb arată faptul, că 1 doză pe zi, dimineața poate minimiza efectele supresive ale creșterii.

Tratamentul cu CSI poate determina supresia axei hipotalamo-hipofizo-adrenale în doze crescute (ex. Budesonide - 800 mg/zi- 19, 20, 21, 22), iar tratamentul cronic cu CSI în doze crescute, augmentează riscul de cataractă subcapsulară posterioară și, în mai mică măsură, de hipertensiune oculară și glaucom. Aceste complicații însă sunt rare.

Trialurile clinice la copii, primind doze scăzute à la long, sugerează că nu există efecte pe densitatea osoasă conform ghidului Practall.

Există studii care raportează cazuri de criză acută suprarenaliană, la mai mulți pacienți cu astm bronșic, în vârstă de patru ani, luând fluticasone propionate în doze mari (> 1000 micrograme /zi-1 doză). Trei dintre pacienți, toți copii în vârstă de 7-9 ani, au prezentat convulsii hipoglicemice acute.

Alte studii subliniază la copii riscul de a inhiba suprarenalele și întârzierea creșterii prezente și atunci când dozele au depășit 400 micrograme pe zi de beclometazonă dipropionat

Tabelul 1

Medicament	Doze zilnice mici			Doze medii			Doze mari		
	Copil virsta 0-4 ani	Copil virsta 5-11 ani	Copil > 12 ani si adulti	Copil virsta 0-4 ani	Copil virsta 5-11 ani	Copil > 12 ani si adulti	Copil virsta 0-4 ani	Copil virsta 5-11 ani	Copi > 12 ani si adulti
Flunisolide HFA 80 mcg/puff	NA	160 mcg	320 mcg	NA	320 mcg	> 320- 640 mcg	NA	> = 640 mcg	> 640mcg
Flunisolide 250 mcg/puff	NA	500-750 mcg	500 -1000 mcg	NA	1000-1250 mcg	> 1000 - 2000 mcg	NA	> 1250 mcg	> 2000 mcg
Triamcinolon acetonide 75 mcg/puff	NA	300 -600 mcg	300 - 750mcg	NA	> 600-900 mcg	> 750-1500 mcg	NA	> 900 mcg	> 1500 mcg
Beclometazona HFA 40 sau 80 mcg/puff	NA	80-160 mcg	80-240 mcg	NA	> 160 -320 mcg	> 240 -480 mcg	NA	> 320 mcg	> 480 mcg
Budesonide DPI 90, 180 sau 200 mcg/puff	NA	180-400 mcg	180-600 mcg	NA	> 400-800 mcg	> 600-1200 mcg	NA	> 800 mcg	> 1200 mcg
Fluticazona HFA/MDI: 44, 110 sau 220 mcg/puff DPI: 50,100,250 mcg/inhalare	176 mcg	88-176 mcg	88-264 mcg	> 176-352 mcg	> 176-352mcg	> 264-440 mcg	> 352 mcg	> 352 mcg	> 440 mcg
	NA	100-200 mcg	100-300 mcg	NA	> 200-400 mcg	> 300-500 mcg	NA	> 400 mcg	> 500 mcg

sau budesonid. Este menționată deasemenea o marcată variație individuală în gradul de supresie suprarenală, cauzată de utilizarea de steroizi inhalatori (14).

Priftis et al. recomandă, ca evaluarea sistemului endocrin adrenal să fie efectuată atunci când se prescriu steroizi inhalatori în doze zilnice, comparabile cu beclometazona dipropionat (400 micrograme). Există o variație marcată individuală în răspunsul sistemic la steroizi inhalatori, și, chiar și în doze moderat ridicate, poate să apară supresia severă suprarenaliană.

Metaanalize, vizind afectarea vitezei de creștere (cm/an) de către tratamentul cronic cu CS inhalator (minim 3 luni) la copiii cu vârste cuprinse între 0-18 ani, în bazele de date Medline (1966-1998), Embase (1980-1998) și Cinahl (1982-1998), din 92 de trialuri referitoare la astm bronșic și corticosteroizi inhalatori, doar 5 studii au fost relevante (15). Din acestea, 4 studii RCT (randomised controlled trials) dublu orb cu beclometazonă (328 - 400 mg/zi), 450 subiecți și respectiv, 1 studiu RCT dublu orb cu fluticazonă (200 mg/zi), 183 subiecți, arată o scădere în viteza de creștere/an de 1.51 cm/an pentru beclometazonă (interval de încredere 95%: 1.15, 1.87) și o scădere în viteza de creștere/an de 0.43 cm/an pentru fluticazonă (interval de încredere 95%: 1.01, 0.85) la pacienții cu astm ușor și moderat (16). Durata tratamentului a fost cuprinsă între 7 luni și 54 săptămâni. Nu s-au putut preciza date despre talia finală la pacienții, care au fost în tratament cu CSI 54 săptămâni spre deosebire de cei cu durata tratamentului de 7 luni, la care talia finală a fost în limitele precizate de talia țintă (17).

Metaanalize efectuate mai recent, Medline (2005) arată în 21 studii o reducere statistic semnificativă (1-1.5 cm) în primul an de tratament (1-1.5 cm/an) fără însă să fie afectată talia adultă finală (18).

Studii realizate relativ recent pe cohorte de pacienți (ex. CAMP, 1041 pacienți cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani) sau START, 7165 pacienți, cu Budesonide (BUD) în doze și mai mici (200 mcg bid) au arătat o scădere a vitezei de creștere cu

aproximativ 1.1 cm/an și, respectiv, deficiențe mici de mineralizare la băieți (prin evaluări de radiodensitometrie osoasă). Deasemenea s-a demonstrat la pacienții mai mici de 11 ani (BUD 200 mcg/zi via Turbuhaler) existența unor diferențe de scădere a vitezei de creștere în primul an (- 0.58 cm) față de al doilea an (- 0.43 cm) și față de al 3 lea an (- 0.33 cm) (23).

În concluzie CS inhalatorii pot afecta creșterea în primele câteva săptămâni sau chiar luni, chiar și în doze mici, considerate până nu demult a fi sigure, un element important în apariția efectelor adverse, fiind variabilitatea individuală în răspunsul sistemic.

Bibliografie

1. Wolthers OD, Allen DB. Inhaled corticosteroids, growth, and compliance. *N Engl J Med.* 2002;347:1210-1211.
2. Sizonenko PC. Effects of inhaled or nasal glucocorticosteroids on adrenal function and growth. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:5-26.
3. Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001282.
4. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2000;106:E8.
5. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ.* 1991;303:163-165.
6. Wolthers OD, Pedersen S. Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticosteroids. *Pediatrics.* 1992;89:839-842.
7. Wolthers OD, Heuck C. Assessment of the relation between short and intermediate term growth in children with asthma treated with inhaled glucocorticoids. *Allergy.* 2004;59:1193-1197.
8. Wolthers OD, Pedersen S. Short-term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child.* 1993;68:673-676.
9. Heuck C, Wolthers OD, Hansen M, et al. Short-term growth and collagen turnover in asthmatic adolescents treated with the inhaled glucocorticoid budesonide. *Steroids.* 1997;62:659-664.
10. Heuck C, Heickendorff L, Wolthers OD. A randomised controlled trial of short term growth and collagen turnover in asthmatics treated with inhaled formoterol and budesonide. *Arch Dis Child.* 2000;83:334-339.
11. Schou AJ, Heuck C, Wolthers OD. Does vitamin D administered to children with asthma treated with inhaled glucocorticoids affect short-term growth or bone turnover? *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:399-404.

12. Schou AJ, Plomgaard AM, Thomsen K, et al. Lower leg growth suppression caused by inhaled glucocorticoids is not accompanied by reduced thickness of the cutis or subcutis. *Acta Paediatr.* 2004;93:623-627.
13. Wolthers OD. Short-term growth and adrenal function in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate hydrofluoroalkane-134a. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:613-619.
14. Heuck C, Wolthers OD, Kollerup G, et al. Adverse effects of inhaled budesonide (800 micrograms) on growth and collagen turnover in children with asthma: a doubleblind comparison of once-daily versus twice-daily administration. *J Pediatr.* 1998;133:608-612.
15. Chang KC, Miklich DR, Barwise G, et al. Linear growth of chronic asthmatic children: the effects of the disease and various forms of steroid therapy. *Clin Allergy.* 1982;12:369-378.
16. Baum WF, Schneyer U, Lantzsch AM, et al. Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2002;110:53-59.
17. Norjavaara E, Gerhardsson DV, Lindmark B. Reduced height in Swedish men with asthma at the age of conscription for military service. *J Pediatr.* 2000;137:25-29.
18. Shohat M, Shohat T, Kedem R, et al. Childhood asthma and growth outcome. *Arch Dis Child.* 1987;62:63-65.
19. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, et al. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J.* 2003;21:633-636.
20. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child.* 2002;87:457-461.
21. Gulliver T, Eid N. Effects of glucocorticoids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adults. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25:541-555.
22. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159:941-955.
23. Dunlop KA, Carson DJ, Steen HJ, et al. Monitoring growth in asthmatic children treated with high dose inhaled glucocorticoids does not predict adrenal suppression. *Arch Dis Child.* 2004;89:713-716.

Bogdan Mihai Neamțu, dr., profesor
Universitatea „Lucian Blaga”
Bvd. Victoriei 10, Sibiu, România
Tel.: +40(0)269217989
Fax: +40(0)269217887

Recepționat 16.04.2010

Actualități în tratamentul herniilor inghinale

C. S. Berghea Neamțu¹, V. Istrate²

¹Universitatea „Lucian Blaga” Sibiu, România

²Spitalul clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

New Approaches in the Treatment of Inguinal Hernias

Today, the surgical treatment of an inguinal hernia can not be considered just a simple suture of the edges of the parietal defect. Considering the data presented in the literature, we emphasize the main features of the most frequently used interventions of treating inguinal hernias. An academic classification of the surgical techniques would be: open surgical procedures with tension suture (open “tension” repair); “no tension” open surgical procedures (open “tension-free” repair); mini-invasive surgical procedures; and laparoscopic interventions. Each of these procedures can be further classified as prosthetic or non-prosthetic depending on whether synthetic or biological prostheses are used.

Key words: inguinal hernia, surgical procedures.

Новые подходы в лечении паховых грыж

В настоящее время хирургическое лечение паховой грыжи не может заключаться в простом ушивании краев дефекта. Учитывая данные, представленные в литературе, мы уделяем внимание основным особенностям вмешательств, наиболее часто используемых, для лечения паховых грыж. Академическая классификация хирургических методов включает: открытые хирургические вмешательства, миниинвазивные и лапароскопические оперативные приемы. Каждая из этих процедур может быть выполнена с использованием синтетических или биологических протезов.

Ключевые слова: грыжа паховая, хирургические процедуры.

1884 este anul când Bassini a publicat tehnica chirurgicală pentru cura herniei inghinale, care îi poartă numele. De atunci numeroase procedee au fost introduse în practică. Multe dintre ele, însă, după o primă perioadă de entuziasm, au fost abandonate, ele nefiind urmate de rezultatele scontate. Pe parcursul ultimilor 30 de ani, tratamentul chirurgical al herniilor inghinale a continuat să fie subiectul cel mai dezbătut dintre toate operațiile din chirurgia generală.

Astăzi tratamentul chirurgical al unei hernii inghinale nu mai poate fi considerat doar o simplă sutură a marginilor unui defect parietal. Este imperios necesar ca operatorul să aibă cunoștințe complete asupra anatomiei și fiziologiei peretelui abdominal și a canalului inghinal. În funcție de situația locală (tipul herniei), vârsta pacientului (tarele asociate), regimului de viață al acestuia, chirurgul poate alege fie unul dintre procedeele tisulare, fie dintre cele alloplastice, care se pot realiza în