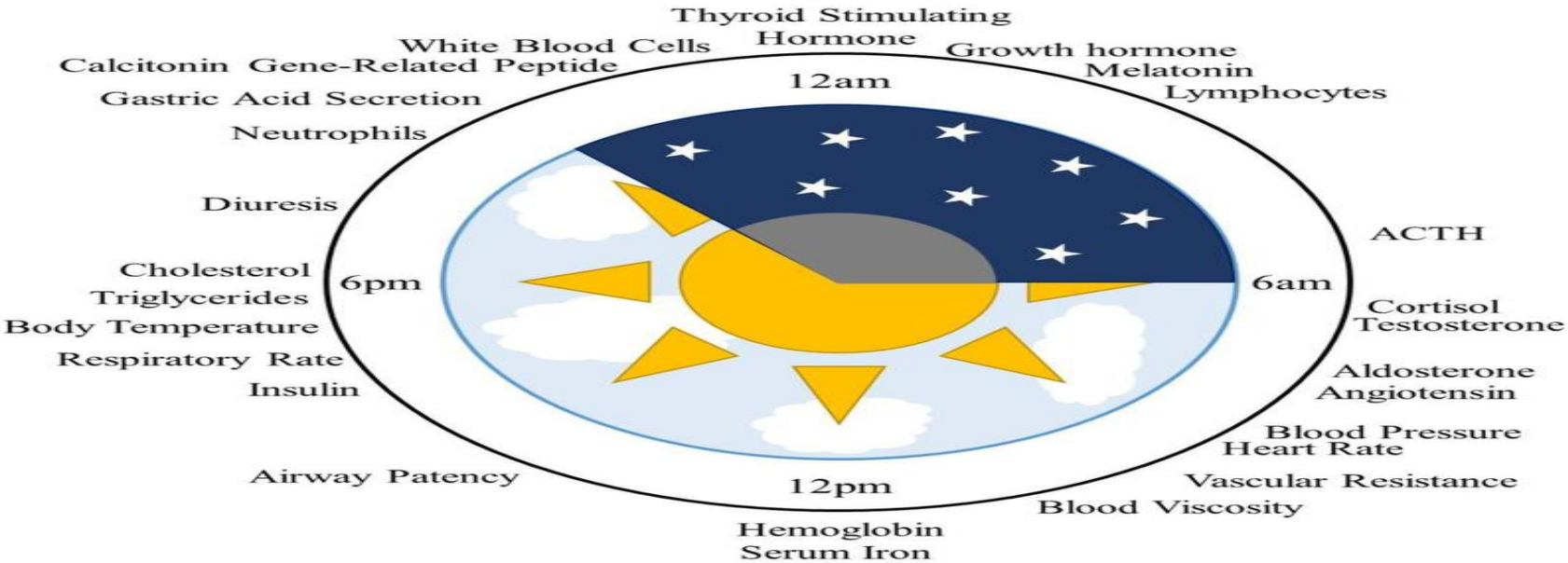
Aspecte de farmacologie clinică a glucocorticoizilor

Bacinshci Nicolae, profesor universitar
Catcov Carolina, asistent universitar
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică

23 decembrie 2021



Terminologie

Steroizii – un șir larg de substanțe cu structură steroidă ce include colesterolul, hormonii sexuali, corticosteroizii.

Corticosteroizii (corticoizi) – substanțele sintetizate de corticosuprarenale care se subdivizează în corticosteroizi propriu-ziși (conțin 21 atomi de carbon) și androgeni (conțin 19 atomi de carbon).

Corticosteorizii propriu-ziși se subdivizează în glucocorticoizi - (după influența asupra metabolismului glucidic) și mineralocorticoizi (influența asupra metabolismului electroliților).

Glucocorticoizi (GC) – corticosteroizi sintetici cu acțiune antiinflamatoare și influență asupra metabolismului glucidic (capacitatea de a majora nivelul glucozei în sânge și depunerea glicogenului în ficat) și proteic, dar cu efect slab sau absent asupra metabolismului electroliților.

GLUCOCORTICOIZII:

GC după provienienţă se subdivizează în:

- ✓ **naturali** (cortizol, hidrocortizon)
- ✓ **sintetici:**
- ❑ **nefluoraţi** (prednisol, prednisolon, metilprednisolon)
- ❑ **fluoraţi** (triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă, parametazonă, fluprednisolon).

GC sintetici:

- ❖ sunt mai activi ca cei naturali şi efectivi în doze mai mici
- ❖ au un raport diferit al raportului acţiune glucocorticoidă/mineralocorticoidă.

GC fluoraţi:

- ➢ au un raport acţiune glucocorticoidă/mineralocorticoidă mai benefic
- ➢ au şi o absorbţie redusă la utilizarea topică cu efecte sinstemice mai mici.
- ➢ de rând cu activitatea antiinflamatoare mai mare au şi un şir de reacţii adverse (RA) mai semnificative. (triamcinolona: atrofia musculară, sindromul Cuşing şi dereglări psihice, Dexa- şi betanetazona: inhibarea funcţiei corticosuprarenalelor, creşterea ponderală, dezvoltarea osteoporozei, hipertensiunii arteriale, ulcerelor peptice, leziunilor cutanate);
- ➢ Au o suportabilitate mai redusă din care considerente sunt indicaţi pentru cure scurte şi intense, deoarece aceste preparate exercită efect inhibitor puternic asupra ţesutului limfoid şi destabilizarea hipofizei, risc crescut de miopatie ce limitează utilizarea de durată a acestora

Clasificarea glucocorticoizilor

I. pentru administrarea enterală

- *cortizon acetat, hidrocortizon acetat,*
- *prednison, prednisolon,*
- *metilprednisolon, triamcinolonă,*
- *dexametazonă, betametazonă;*

II. Parenterală

A. Intravenoasă

- *hidrocortizon hemisuccinat,*
- *prednisolon hemisuccinat sau clorhidrat,*
- *metilprednisolon clorhidrat sau hemisuccinat,*
- *dexametazonă sodiu fosfat,*
- *betametazonă sodiu fosfat;*

B. intramusculară

- *hidrocortizon acetat,*
- *prednisolon acetat,*
- *metilprednisolon acetat şi ciclopentilpropionat,*
- *triamcinolonă acetonid,*
- *plus cele pentru administrarea intravenoasă*

III. pentru utilizarea topică

(în otorinolaringologie, oftalmologie, dermatologie etc.):

- *hidrocortizon, prednisolon,*
- *flumetazonă, fluocortolon,*
- *fluocinolonă acetonid, mometazonă,*
- *budesonidă, beclometazonă,*
- *Fluticazonă* mazipredon,
- clobetazol, galometazonă*;*

IV. pentru administrare inhalatorie

- *beclometazonă, budesonidă,*
- *flunisolidă fluticazonă.*
- ciclesonida

Preparatele glucocorticoizilor

II După durata acţiunii

- **scurtă – $T_{0,5}$ în plasmă ≈ 90-120 min., $T_{0,5}$ biologic – 8-12 ore:**

– cortizon, - hidrocortizon;

- **medie – $T_{0,5}$ în plasmă ≈ 200 min., $T_{0,5}$ biologic – 12-36 ore**

– prednison, - prednisolon,
- metilprednisolon, - triamcinolonă;

- **lungă – $T_{0,5}$ în plasmă > 300 min., $T_{0,5}$ biologic – 36-54 ore :**

- dexametazonă, - betametazonă

III După efectele de bază (antiinflamator şi mineralocorticoid).

- **posedă efect antiinflamator şi mineralocorticoid** (1:1)

  - cortizon, hidrocortizon;

- **efect antiinflamator marcat şi mineralocorticoid slab** (3-5:1)

  - prednison, prednisolon, metilprednisolon;

- **efect antiinflamator puternic, mineralocorticoid practic lipseşte** (30:1)

  - triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă.

IV după efectul imunodepresiv:

- **Puternic : metilprednisolon, betametazona;**
- **Intermediar: dexametazona; prednisolon; hidrocortizon;**
- **Minim: prednison**

Preparatele glucocorticoizilor

I După intensitatea efectului

A. puţin active (unitate de activitate = 20-25 mg) - cortizon, hidrocortizon

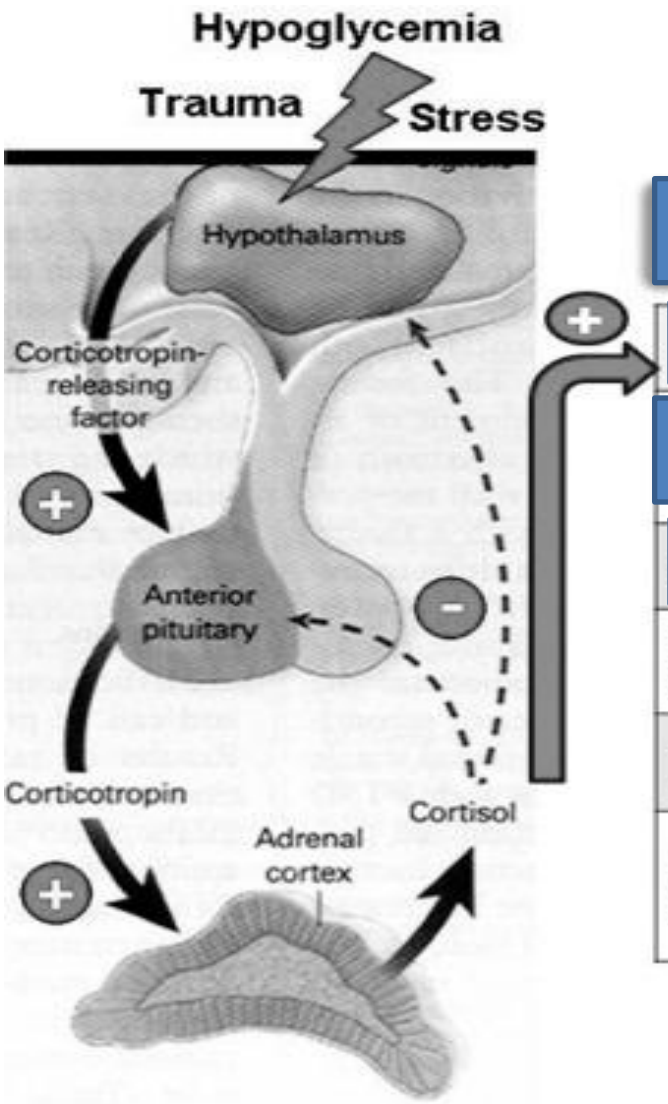
B. active (unitate de activitate = 4-7,5 mg);

- prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă, deflazocort

C. foarte active (unitate de activitate = 0,5-0,75 mg) - dexametazonă, betametazonă

	Echivalentul dozei de GC(mg)	Potenţa activităţii antiinflamatoare în raport cu hidrocortizonul	Potenţa activităţii mineralocorticoide în raport cu hidrocortizonul
Puţin active			
Hydrocortisone (cortisol)	20	1	1
Cortisone acetate	25	0.8	0.8
Active			
Prednisone	5	4	0.8
Prednisolone	5	4	0.8
Triamcinolone	4	5	N/A
Methylprednisolone	4	5	0.5
Deflazocort	7,5		
Foarte active			
Dexamethasone	0,5-0,75	30	N/A
Betamethasone	0.6	30	N/A

Ritmul circad de secreție al GC



Efectele GC	
Fiziologice	Farmacologice
Modulează procesele imune și inflamatoare	Antiinflamator imunodepresiv
Gluconeogeneza	Hiperglicemia
Potențează catecolaminele	hipertensiune
Crește nr eritrocitelor	Eritrocitoză
Retenția de Na și apă	edem

Mecanismele genomice GC

- **GC, ca molecule lipofile, traversează membranele celulare și se leagă de complexul multiproteic de chaperone (Hsp40, Hsp56, Hsp70 și Hsp90), imunofiline care acționează ca co-chaperone (p23, FKBP51, FKBP52) și receptorul glucocorticoid citoplasmatic intracelular (cGR).**
- **După legarea și disocierea ulterioară de aceste proteine, complexul GC-cGR se translocă în nucleu și se leagă de situsurile de legare ADN cunoscute sub numele de elemente de răspuns la glucocorticoizi (GRE) ce determină:**

➢ **o transrepresie a genelor care codifică citokine inflamatorii (interleukina-6, interleukina-8, TNF-alfa);**
➢ **o transactivare a genelor antiinflamatorii (interleukina-10, IκB, anexină A1sau lipocortina 1);**
➢ **influențează procese metabolice importante în celulă.**

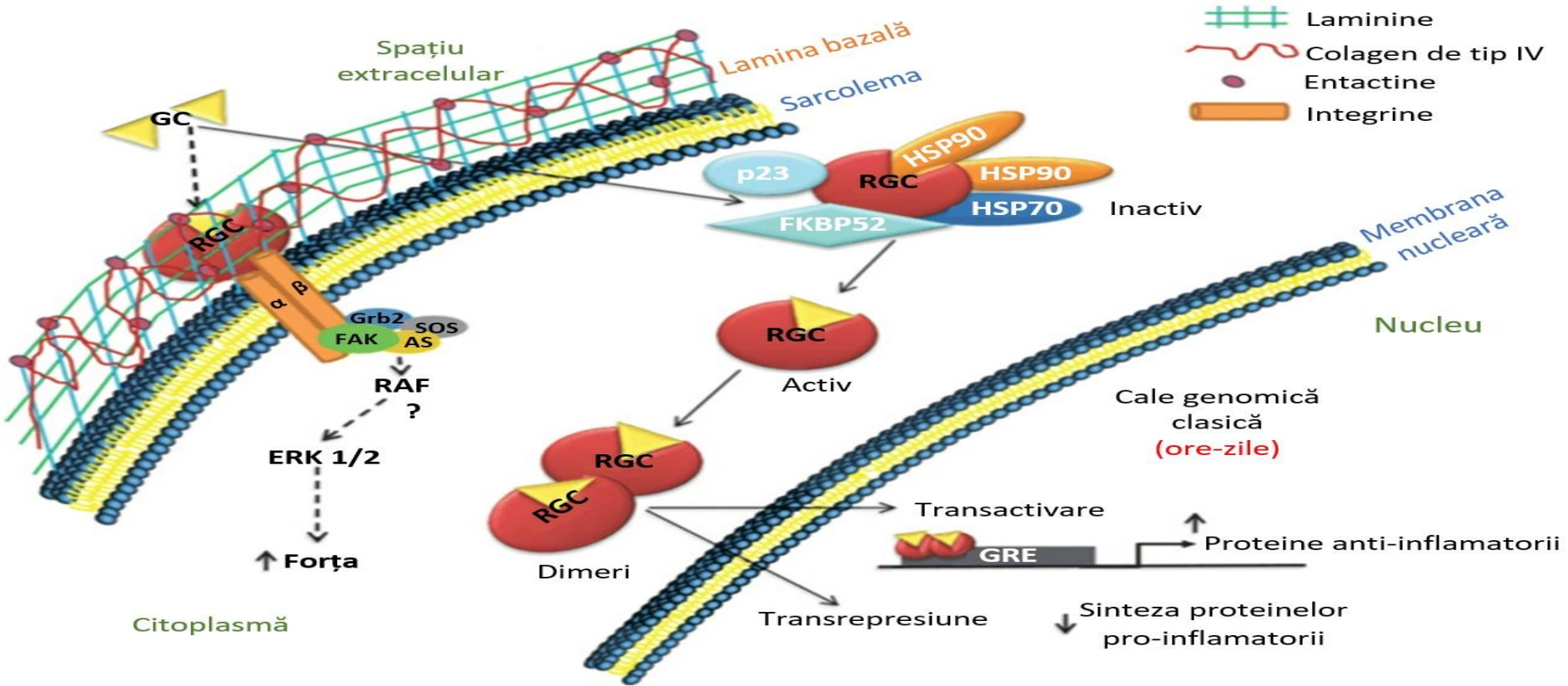
- **GC stimuleazî producerea de lipocortină, care blochează fosfolipaza A2 cu inhibarea cascadei acidului arachidonic și sintezei prostaglandinelor și leucotrienelor.**
- **Blocada factorului nuclear de transcripție (NF-kB) determină inhibarea sintezei IL-1 și IL-6, TNF-alfa, metaloproteinazelor, blocarea NOS inductibile și declanșarea stresului oxidativ și reacțiilor inflamatorii sistemice.**
- **GC, prin modularea complexă a citokinelor, interleukinelor și moleculelor de adeziune, precum și implicarea în procesele de proliferare și sinteză a proteinelor, blochează hiperactivarea verigilor celulare a răspunsului imunoinflamator, inclusiv macrophage, monocite, cellule endoteliale, bazofile, fibroblești și limfocite.**

Mecanismele genomice sunt în general evidente la 30 de minute după administrarea GC

[Mejía-Vilet J.M., Ayoub I.,2021, Covalenko 2018]

Mecanismele genomice GC

- **GC+rec→nucleu →modificarea expresiei genelor →prin ARNi →sinteza proteinelor, enzimelor.**
- **↓ sinteza enzimelor proinflamatoare (colagenaza, elastaza, activ.plasminogenului);**
- **↑sinteza proteinelor reglatoare ce ↓sinteza COCS-2, NOSi;**
- **↑ sinteza lipocortinei cu inhibarea Fosfolipazei A2 cu ↓PG, LT,Tr, SRO, precum și inhibarea transcripției genelor citokinelor proinflamatoare;**
- **Survin numai devreme de 30 min;**
- **Sunt manifeste la doze mici (sub 100 mg prednisolon)**



Mecanismele non-genomice GC

- **Rezultatul interacțiunii directe fizico-chimice a GC cu membranele biologice sau receptorii steroizi selectivi;**
- **efecte non-genomice:**

a) stabilizarea membranelor celulare și a organelelor, diminuarea permeabilității endoteliului capilarelor, protecția celulelor de acțiunea citotoxică;

b) inhibarea activității fagocitare a mononuclearelor;

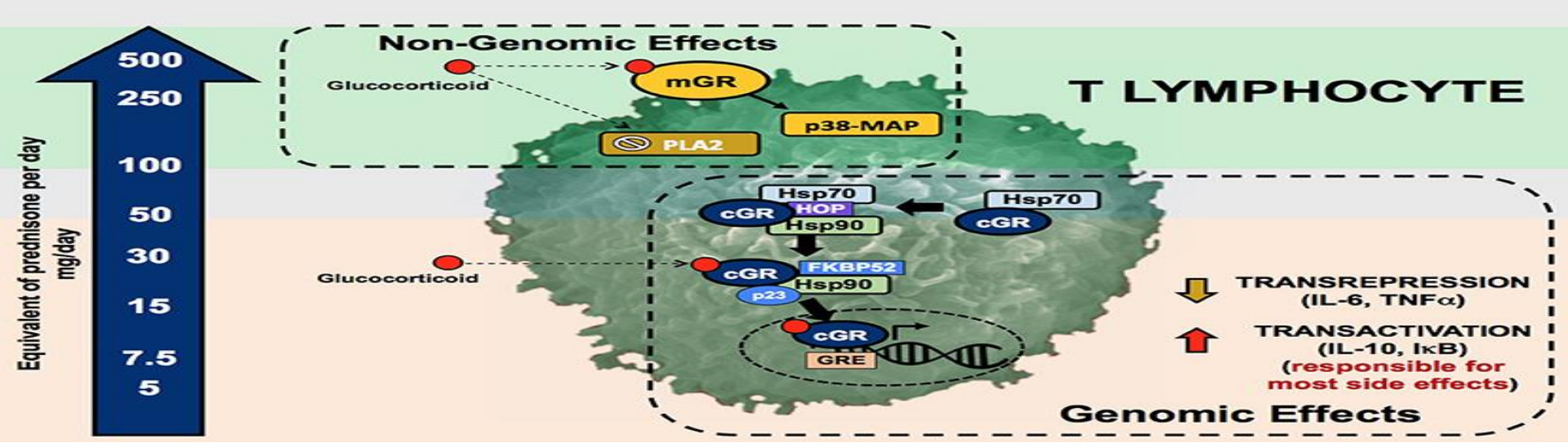
c) diminuarea migrării leucoictelor în focarul inflamator;

d) reducerea activității funcționale a endoteliocitelor, monocitelor, macrofagelor, granulocitelor neutrofile și fibroblaștilor.

- Efectul final este scăderea activității și proliferarea limfocitelor

Mecanismele genomice și non-genomice ale GC

- **Genomice cresc de la doze mici până la 100 mg apoi devin stabile (până la 30 mg efectele practic sunt genomice);**
- **Non-genomice încep să se manifeste de la 30 mg și ↑ rapid cu ↑dozelor (la 100 mg sunt egale cu cele genomice), iar peste 250 mg (puls-terapia) non-genomice sunt predominante;**
- **Raportul genomice/non-genomice depinde de doză și preparat:**
- **Genomice: prednisolon (4); metilprednisolon (5); dexa- și betametazona (25);**
- **Non-genomice: prednisolon (4); metilprednisolon (13,3); dexametazona (20); betametazona (sub 2,7)**



Indicaţiile Glucocorticoizilor

cu scop de substituţie în :

- *insuficienţa corticosuprarenală acută (primară şi/sau secundară)*
- *insuficienţa corticosuprarenală cronică;*

- **cu scop de supresie în:**

- *disfuncţia (hiperplazia) congenitală a corticosuprarenalelor;*

- **cu scop diagnostic:**

- *diagnosticul şi diagnosticul diferenţial al sindromului Cuşing.*

Cu scop farmacodinamic

A. maladiile reumatice

- **1. Maladiile sistemice ale ţesutului conjunctiv (colagenoze):**
- ➢ ***lupusul eritematos disseminat; poliartrita nodoasă;***
- ➢ ***nefrita lupică; polimiozita etc.;***
- **2. afecţiunile articulare**
- ➢ ***poliartrita reumatoidă; reumatismul poliarticlar acut;***
- ➢ ***artrita acută gutoasă; artroza deformantă;***
- ➢ ***tendinite, bursite;***

• B. bolile renale

- ❖ ***glomerulonefrită (rapid progresivă, metangiocapilară);***
- ❖ ***sindrom nefrotic; glomeruloscleroza focală;***

• C. Maladiile hepatice şi digestive

- ✓ ***hepatita cronică activă, necroza hepatică subsacută;***
- ✓ ***hepatita alcoolică (formele grave); ciroza hepatică (cazuri selecţionate);***
- ✓ ***colita ulceroasă nespecifică; boala Crohn (ileita);***

• D. Afecţiunile oftalmice

- ❑ ***iridociclite; nevrita nervului oculomotor; irite, conjunctivite;***

Cu scop farmacodinamic

- **E. Bolile alergice**

- **şocul anafilactic; edemul Quincke;**
- **status astmatic şi forme grave de astmă bronşic;**
- **reacţii alergice la medicamente;**
- **dermatite şi dermatoze alergice (formele grave);**
- **rinita alergică (formele grave);**

- **F. Tumori**

- **limfoleucoza acută (leucemia acută la copii);**
- **limfome maligne;**

- **G. Alte afecţiuni**

- **dermatite de diferită origine edem cerebral; stări de şoc-colaps,**
- **trombocitopenia (purpura trombocitopenică idiopatică etc.);**
- **anemia hemolitică imună; traume ale măduvii spinării;**
- **sarcoidoza; naşterea prematură; - transplant de organe.**

Dozele glucocorticoizilor

Dozele GC (după echivalentul presnisolonului administrat intern) se stratifică în baza gradului de ocupare a receptorilor GC, realizarea efectelor genomice și non-genomice, frecvența dezvoltării și gradului de manifestare a RA:

- **Mici – până la 7,5 mg/zi (0,1-0,25 mg/kg/zi) – doze care ocupă sub 50% din receptorii GC (RGC) și sunt utilizate pentru terapia de întreținere în maladiile reumatice, provoacă un număr minim de RA ;**
- **Medii – 7,5-30 mg/zi (0,5 mg/kg/zi în mediu) – ocupă de la 50% până la 100% RGC, sunt efective în maladiile reumatice primar-cronice; la utilizarea de durată determină RA severe (osteoporoză etc.);**
- **Mari – 31-≤100 mg/zi (1-3 mg/kg/zi) – ocupă 100% RGC și determină manifestarea deplină a efetelor genomice, se indică în tratamentul maladiilor reumatice subacute (evoluția subacută alupusului eritematos), acutizări, nedeterminate de pericol vital; nu pot fi utilizate timp îndelungat din cauza RA grave;**

Dozele glucocorticoizilor

- **Foarte mari – peste 100 mg/zi (15-30 mg/kg/zi) – are loc ocuparea a 100%RGC, iar majorarea dozelor pot deregla farmacodinamia (pot leza receptorul însuși), dar pot fi obținute efecte terapeutice suplimentare, cauzate de influența asupra receptorilor membranari sau interacțiuni fizico-chimice cu membranele celulare; doze foarte mari sunt utilizate în evoluția acută a lupusului eritematos sau acutizări periculoase pentru viață; utilizarea de durată este contraindicată din cauza dezvoltării RA dramatice;**
- **Puls-terapia – peste 250 mg/zi – megadoze pe un timp foarte scurt 1 dată/zi timp de 1-5 zile; se bazează pe efectele non-genomice; efective în lupusul eritematos foarte activ și determină regresul formelor grave cu o frecventă relativ mică a RA**

Puls-terapia.

- **Actualmente se disting câteva metode de puls-terapie:**
- **clasică (1000 mg metilprednisolon i/v timp de 3 zile);**
- **midi puls-terapia (500 mg metilprednisolon i/v timp de 3 zile),**
- **mini puls-terapia (250 mg metilprednisolon i/v timp de 3 zile).**
- **Puls-terapia clasică prevede perfuzia intravenoasă a dozelor extrem de mari (nu mai puțin de 1000 mg metilprednisolon) timp de 3 zile consecutive cu un interval de 6 săptămâni. Infuzia se efectuează în 250 ml soluție fiziologică sau 5% glucoză timp de 30-60 min cu o viteză de 60 picături/min. Această durată scurtă de administrare nu determină inhibarea funcției corticosuprarenale, deoarece, de regulă, peste 1-2 săptămâni funcția sistemului hipofiză-corticosuprarenale se restabilește, iar efectul clinic se menține 4-12 săptămâni sau mai mult.**
- **Metoda mini puls-terapia prevede administrare unor doze mai mici 250 mg metilprednisolon 3 zile.**
- **O varietate a puls-terapiei intravenoase este cea internă cu administrarea a 1000 mg metilprednisolon 3 zile consecutive. După eficacitatea clinică și frecvența RA nu există diferențe între cea intravenoasă și perorală,doar cu o prevalență a RA gastro-intestinale la utilizarea internă, față de cele vegeto-vasculare la cea intravenoasă.**

Indicații pentru puls-terapia

Reumatologie	• Spondilita anchilozantă (evoluție gravă refractară) • Vasculite. • Nefrita lupică. • Polimiozită/dermatomiozită. • Artrita reumatoidă (la prezența vasculitelor grave sau afecțiunilor viscerale, sindrom articular acut) • Lupusul eritematos fără afecțiunea rinichilor (metodă efectivă de cuplare afebrei,artralgiilor, serozitei, miozitei, dereglărilor hematologice, afecțiunii SNC)
Neurologie	• Nevrita acută a nervului oculomotor. • Trauma acută a măduvii spinării. • Scleroza multiplă.
Hematologie	Purpura trombocitopenică.
Transplantologie	Reacție de respingere a transplantatului.
Terapia intensivă	Șoc septic Sindromul de detresă respiratorie acută Șoc anafilactic Edem pulmonar Edem cerebral Meningita bacteriană Pneumonia pneumocistică Acutizarea astmului bronșic Acutizarea BPOC

Puls-terapia.

Puls-terapia este indicată în:

- **maladii reumatice grave și maladiile sistemice ale țesutului conjunctiv cu pericol pentru viață (vasculita reumatică, evoluție gravp refractară a spondilitei anchilozante, nefrita lupică, afectarea SNC, vasculite grave, dermatomiozit etc.).**

Puls-terapia este contraindicată în:

- **maladii infecțioase,**
- **ulcer gastric,**
- **glaucom,**
- **hipertensiunea arterială necontrolată,**
- **diabet zaharat decompensat.**

Acestea sunt contraindicații relative în situația când e necesară intervenția de ordin vital

Terapia farmacodinamică

I. Terapia intensivă

A. Stări de urgenţă – şocul anafilactic, septic, toxic, cardiogen, maladii autoimune grave etc.

- **se folosesc doze foarte mari de glucocorticoizi: iniţial în doze de 5 mg/kg/zi cu creşterea la necesitatela fiecare 2-4 ore până la 500-4000 mg prednisolon în 24 ore (20-30 mg/kg) – i / v timpul de 1-2 zile, maxim 3 zile.**
- **Suspendarea bruscă sau timp de câteva ore nu impune careva pericol de hipocorticism iatrogen.**

B. Maladii acute grave – în status astmaticus se prescriu doze de prednisolon de la 50 la 250 mg i/v 1-3-5 zile (efectul apare peste 4-6 ore). Suspendarea se face timp de câteva ore sau zile.

II. Terapia limitată

1) Maladii subacute sau cronice: leucoze, trombocitopenie, anemie hemolitică de geneză imună etc.

– se administrează intern prednisolon în doze 2-5 mg/kg/zi (80-200 mg) cu respectarea ritmurilor circadiene timp de câteva săptămâni.

- Suspendarea se efectuează a câte 2,5-5 mg în 3-7 zile de asemenea timp de câteva săptămâni.

2) Acutizarea maladiilor cronice: artritei reumatoide, astmului bronşic, etc.

- iniţial se indică doze medii 20-100 mg prednisolon până la remisie,

- apoi se trece treptat la dozele de întreţinere.

Terapia farmacodinamică

III. Terapia de durată

- **Se indică doze de întreţinere 2,5-10 mg prednisolon, dar mai frecvent 5-15 mg. Se pot folosi schemele:**

a) clasică – administrarea zilnică a dozei de întreţinere sau subdivizarea în două prize: 2/3 dimineaţa şi 1/3 din doză ziua;

b) alternantă – doza dublă sau triplă de întreţinere se administrează peste o zi, dimineaţa. Efectul terapeutic se menţine, dar se pot reduce simţitor reacţiile adverse. Trecerea de la schema clasică la cea alternantă se face treptat, timp de 2-3 luni;

c) intermitentă – administrarea timp de 3-4 zile a glucocorticoizilor cu întrerupere de 4 zile.

- **Prioritate în tratamentul îndelungat o au glucocorticoizii de durată medie sau scurtă. Reducerea dozelor de la cele medii la cele de menţinere se face treptat. Cu cât este mai durabil tratamentul, cu atât sistarea este mai lentă. În mediu se recomandă de scăzut cu 2,5-5 mg pe săptămână , uneori dozele se pot reduce cu 1 mg în lună.**

Principii de dozare a GC

- **Dozele mari, suprafiziologice de glucocorticoizi sunt indicate pentru** efectul antiinflamator foarte puternic, dar și imunosupresor, în afecțiuni reumatismale (poliartrită reumatoidă, reumatism articular acut, polimiozită, lupus eritematos, periarterită nodoasă, artrite temporale etc). Pentru tratamentul acestor afecțiuni se asociază cu medicamente cu efect imunosupresor (Ciclofosfamidă, Metotrexat etc).
- **Dozele mari, suprafiziologice de glucocorticoizi sunt indicate pentru** efectul antialergic în cazul reacțiilor alergice severe: şoc anafilactic, edem angioneurotic, reacții alergice la medicamente, dermatite de contact, rinite alergice, urticarie etc.
- **Dozele mari, suprafiziologice de glucocorticoizi sunt indicate pentru** efectul antiinflamator foarte puternic, în boli gastro-intestinale (boli inflamatorii intestinale - colită ulceroasă, boala Khron forma moderată sau severă), necroze hepatice subacute, în boli renale (sindrom nefrotic), boli pulmonare (pneumonii de aspirație, astm bronşic, sindrom de detresă respiratorie la nou-născut).

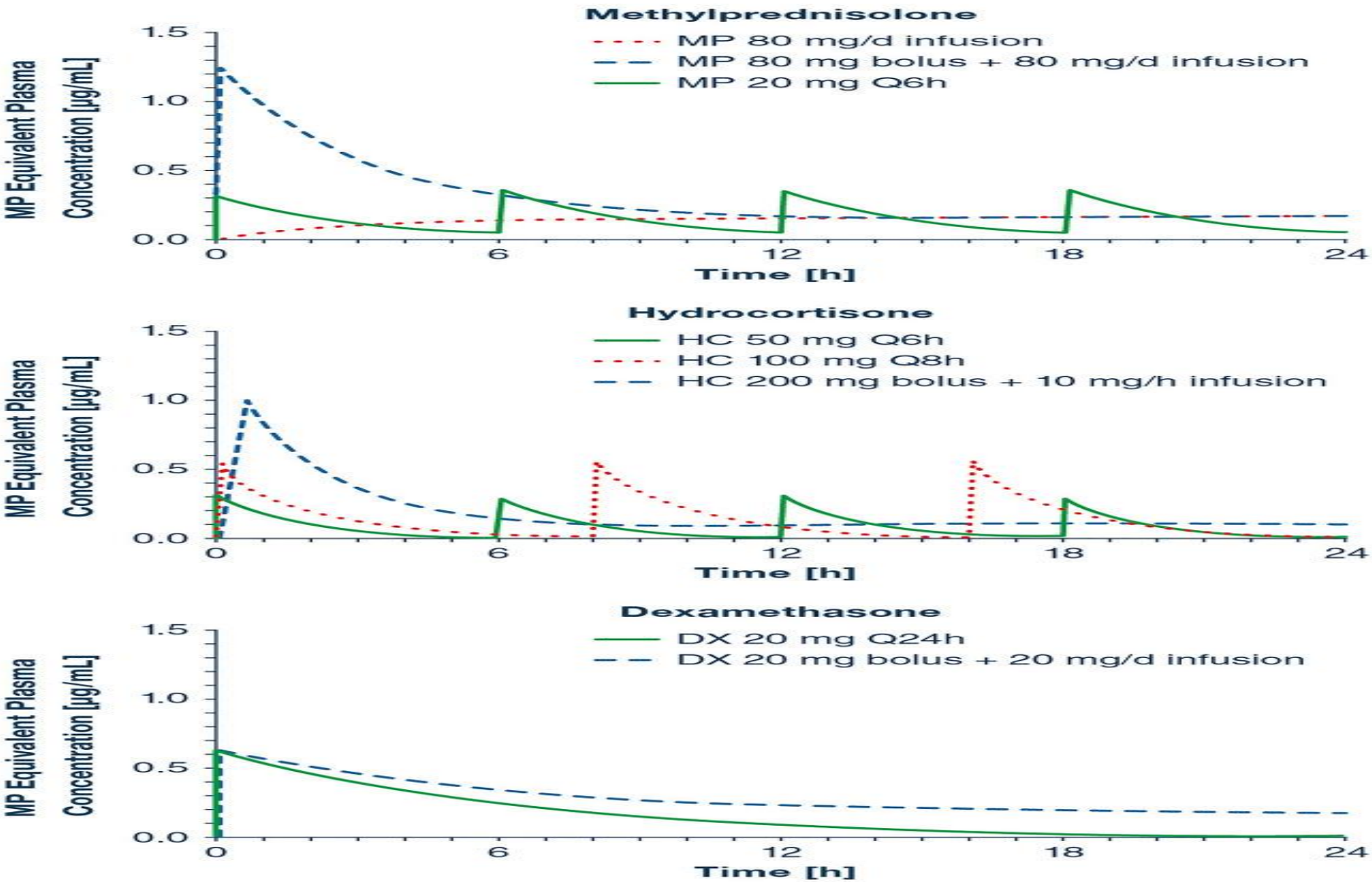
Principii de dozare a GC

•**Dozele mari, suprafiziologice de glucocorticoizi sunt indicate pentru** efectul antiinflamator şi imunosupresor foarte puternic, în afecțiuni dermatologice: dermatite atopice, dermatoze, dermatite seboreice, pemfigus vulgar, psoriazis, mycosis fungoides, eczeme etc;

•**Dozele mari, suprafiziologice de glucocorticoizi sunt indicate pentru** efectul imunosupresor foarte puternic, în boli hematologice: purpură trombocitopenică idiopatică, anemie hemolitică autoimună, leucemii, mielom multiplu.

Dozele mari, suprafiziologice de glucocorticoizi sunt indicate pentru efectul antiinflamator foarte puternic, în boli oculare: uveite acute, conjunctivite alergice, choroidite, nevrite optice. Administrarea se realizează topic, dar, adesea, este necesară şi administrarea sistemică. Administrareade glucocorticoizi topic, post-operator, pentru a reduce inflamația, are, însă, ca efect, prelungirea perioadei de vindecare.

Concentrațiile GC în funcție de regimul și modul de administrare



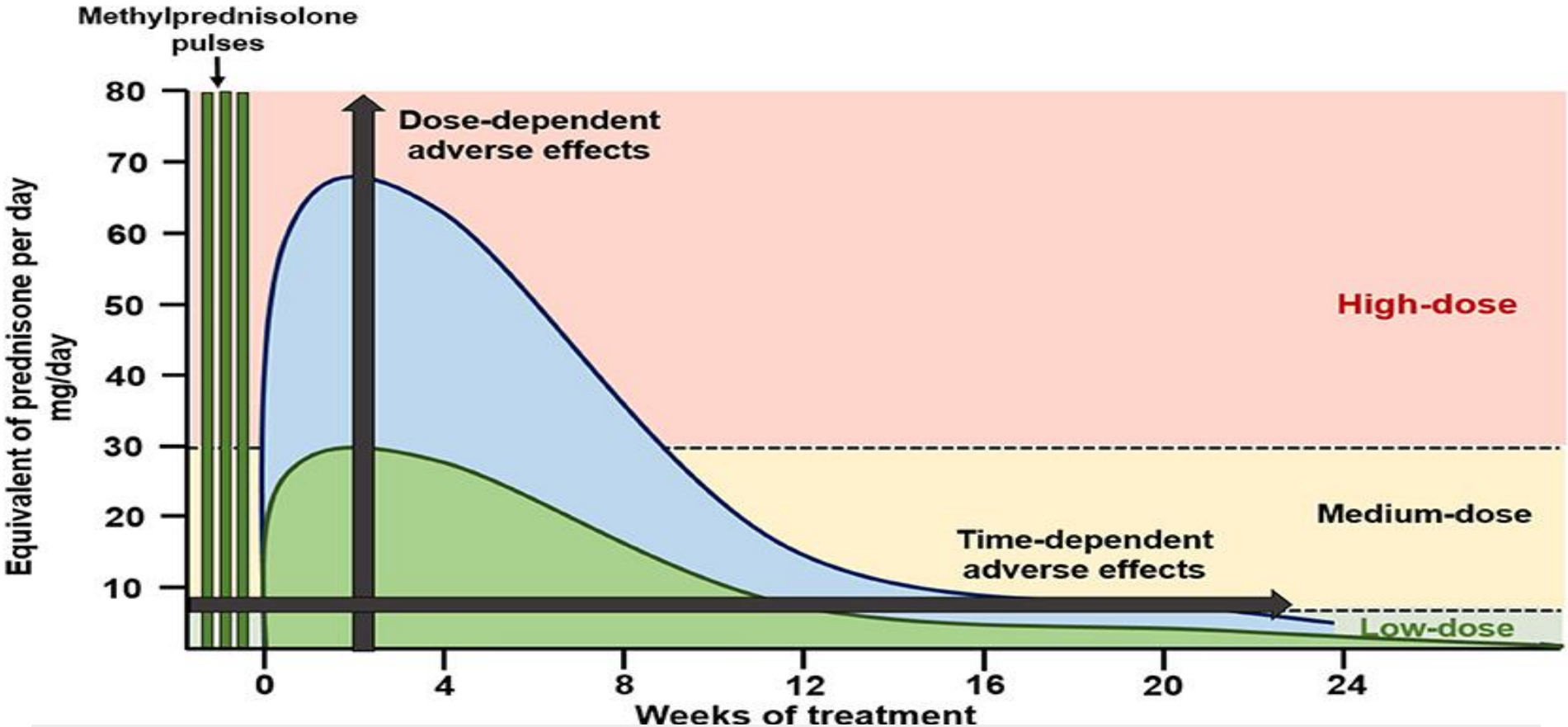


Figura 2. Scheme de dozare a glucocorticoizilor în inducerea remisiei. [Mejía-Vilet J.M., Ayoub I.,2021].

Schemele cu doze mari de glucocorticoizi orali (albastru) necesită doze inițiale de glucocorticoizi intern la 0,8–1,0 mg/kg/zi, cu diminuare lentă, ajungând la doze mici de glucocorticoizi la 24 de săptămâni de terapie.

Schemele recente (verde) indică pulsuri de metilprednisolon urmate de doze inițiale medii de glucocorticoizi intern (<0,5 mg/kg/zi) cu o diminuare mai rapidă, ajungând la doze mici de glucocorticoizi la 12 săptămâni de terapie.

Utilizarea GC în reumatologie.

	Doze inițiale			Intravenos, doze foarte mari sau puls terapia	Intraarticular administrare
	Low	Medium	High		
Arthritides					
Gouty arthritis, acute	-	2	2	-	2
Juvenile idiopathic arthritis	-	1	1	-	1
Osteoarthritis	-	-	-	-	1
Acute calcium pyrophosphate crystal arthritis	-	-	-	-	2
Psoriatic arthritis	-	1	-	-	2
Reactive arthritis	-	-	-	-	1
Rheumatic fever	-	1	1	-	-
Rheumatoid arthritis	2	2	1	1	2
Collagen disorders					
Dermatomyositis, polymyositis	-	-	3	1	-
Mixed connective tissue disease	-	1	-	1	1
Polymyalgia rheumatica	-	3	-	1	-
Sjögren's syndrome, primary	-	-	1	-	-
Systemic lupus erythematosus	-	2	1	1	-
Systemic sclerosis	-	1	-	-	-
1, utilizare rar, pentru boli rezistente la terapie, complicații, erupții severe, exacerbare majoră și pentru reducerea timpului de întârziere al terapiei recent începute;	2, frecvent adăugată/utilizată ca strategie terapeutică de bază;	3, parte de bază a strategiei terapeutice			

Reacții adverse ale glucocorticoizilor

Apariția RAdepinde de modul de administrare, durata tratamentului și de doza selectată.

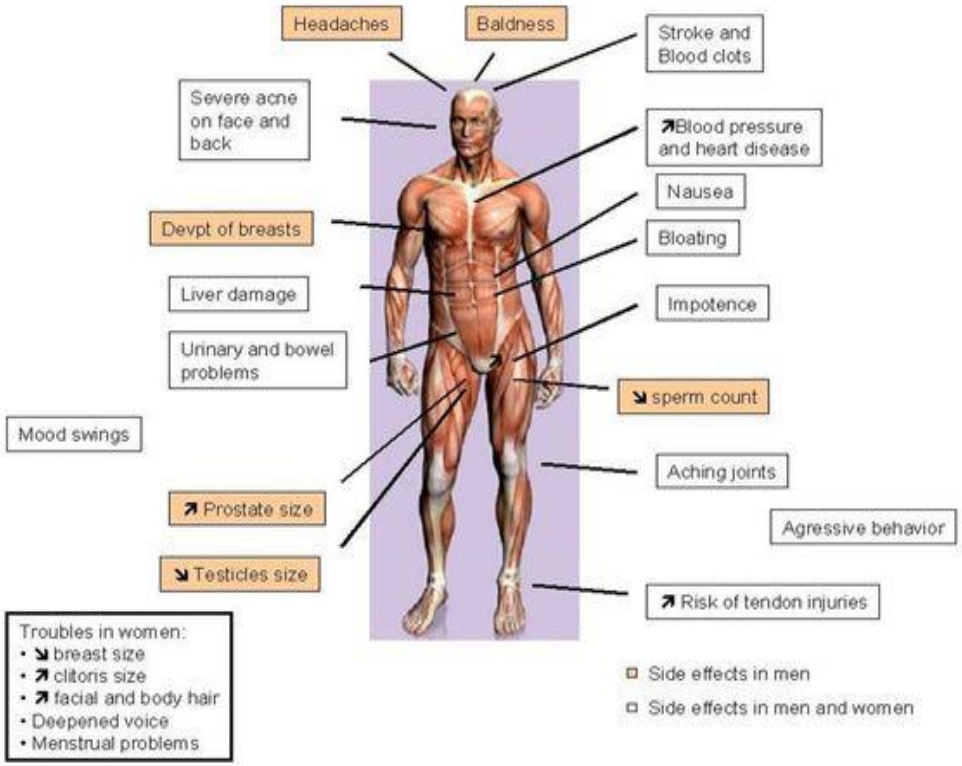
In funcție de durată:

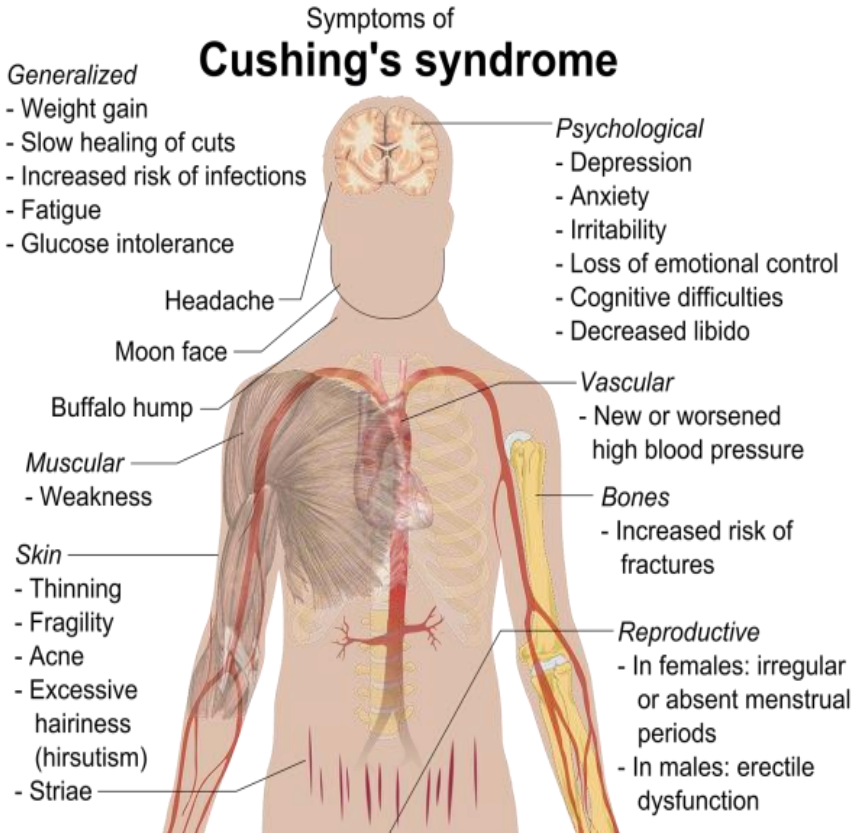
- **o perioadă sub 3 luni corespunde unui tratament pe termen scurt,**
- **între 3-6 luni unui tratament pe termen mediu,**
- **peste 6 luni se consideră tratament pe termen lung (cronic).**

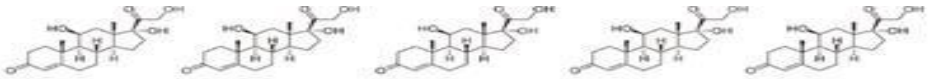
Efectele adverse pot afecta aproape toate organele corpului și pot fi clasificate în:

- **efecte metabolice și endocrine (hiperglicemia, toleranța alterată la glucoză, diabetul zaharat, creșterea în greutate, obezitatea centrală, dislipidemia);**
- **efecte digestive (risc crescut de sindrom dispeptic, gastrită, ulcer gastric cu complicații, steatoză hepatică, steatoză pancreatică);**
- **efecte cardiovasculare (risc crescut de hipertensiune arterială, ateroscleroză, tulburările de ritm cardiac, insuficiența cardiacă și boala cardiacă ischemică);**
- **efecte dermatologice (vergeturi, atrofie cutanată, erupții de tip rozacee, dermatită perioală, erupții acneiforme, pseudocicatrici, purpură, echimoze);**
- **efecte oftalmologice (cataracta subcapsulară posterioară, creșterea presiunii intraoculare ce poate determina glaucom și exoftalmia);**
- **efecte osoase și musculare (osteoporoza, osteonecroza, fracturile osoase, miopatie);**
- **efecte renale,**
- **efecte neuro-psihice (tulburările de somn, anxietatea, iritabilitatea, depresia, afectarea memoriei, psihoza);**
- **efecte pe sistemul imun (risc crescut de infecții),**
- **efecte hematologice (leucocitoză cu neutrofilie, ⇓eozinofilelor, ⇑monocitelor și al limfocitelor);**
- **supresia axului hipotalamo-hipofizo- suprarenal.**

The Side Effects Of Steroid Use







daily/excessive dosing

Liver	Pancreas	Bone	Adipose Tissue	HPA Axis	Full-body
↑ gluconeogenesis	↑ glucagon	↑ osteoblast/osteocyte apoptosis	↓ lipolysis	↑ adrenal insufficiency	↑ obesity
↑ excess glucose secretion	↓ insulin	↓ calcium absorption	↓ adiponectin	↓ growth hormone	↑ metabolic syndrome
↑ insulin secretion	↑ β-cell death	↓ bone mass	↑ resistin & leptin	↓ full-body growth	↑ diabetes mellitus
			↑ insulin resistance		↑ insulin resistance

Analiza comparativă a reacțiilor adverse ale glucocorticoizilor

Таблица 4. **Побочные эффекты терапии глюкокортикоидами**

Побочный эффект	Гидро-кортизон	Пред-низолон	Метил-преднизолон	Декса-метазон	Триам-цинолон
Остеопороз	++	++	++	+++	++
Стероидная язва желудка	++	+++	+/-	++	++
Ингибиция функции коры надпочечников	++	++	++	+++	++
Задержка натрия, отеки	+++	+	+/-	+	+/-
АГ	++	+	+/-	+	+/-
Потеря калия	++	+	+/-	++	+
Миопатия	++	+/-	+/-	++	+++
Активация инфекции	++	++	++	+++	+++
Психотропный эффект	++	++	++	+++	+/-
Кушингоид	++	++	+/-	+++	+++
Гирсутизм	++	++	+/-	++	++
Пурпура	++	++	++	+++	+++
Стрии	+	+	-	+	++
Угри	++	++	+	+	++
Повышение аппетита	++	++	+	+++	+/-
Стероидный диабет	++	++	+	+++	+

Metilprednisolonul

Este preparat de elecție la pacienții cu:

- **Psihică instabilă;**
- **Hipertensiune arterială**
- **Insulinorezistență**
- **Surplus ponderal;**
- **Risc de dezvoltare a DZ;**
- **Afecțiuni ulcerogene ale tubului digestiv**

- Puls terapia cu metilprednisolon poate determina un risc de complicații severe: convulsii, hemiplegie, psihoze, halucinații, HTA, aritmii fatale, infecții intercurente, dereglări renale tranzitorii etc.

Timpul și condițiile pentru apariția reacțiilor adverse la utilizarea glucocorticoizilor

- **La începutul tratamentului** (de obicei imposibil de evitat): Tulburări de somn; Labilitate emoțională; Creșterea poftei de mâncare; Creșterea masei corporale;
- **La pacienții cu risc și cu utilizarea concomitentă a altor medicamente**: Hipertensiune; Hiperglicemie (până la dezvoltarea diabetului); Efect ulcerogen; Acnee;
- **Cu terapie de susținere sau intensivă** (riscul este redus cu utilizarea de doze minime și regimuri de economisire): sindromul Cushing; Inhibarea axului HAC; Complicații infecțioase; Osteonecroză; Miopatie; Vindecarea lentă a rănilor;
- **Reacții tardive** (posibil dependente de doză): Osteoporoză; Atrofie cutanată; Cataractă; Ateroscleroză; Întârziere de creștere; Degenerarea lipidică a ficatului;
- **Complicații rare și imprevizibile**: Psihoză; Sindrom cerebral pseudotumoral; Glaucom; Lipomatoză epidurală; Pancreatită.

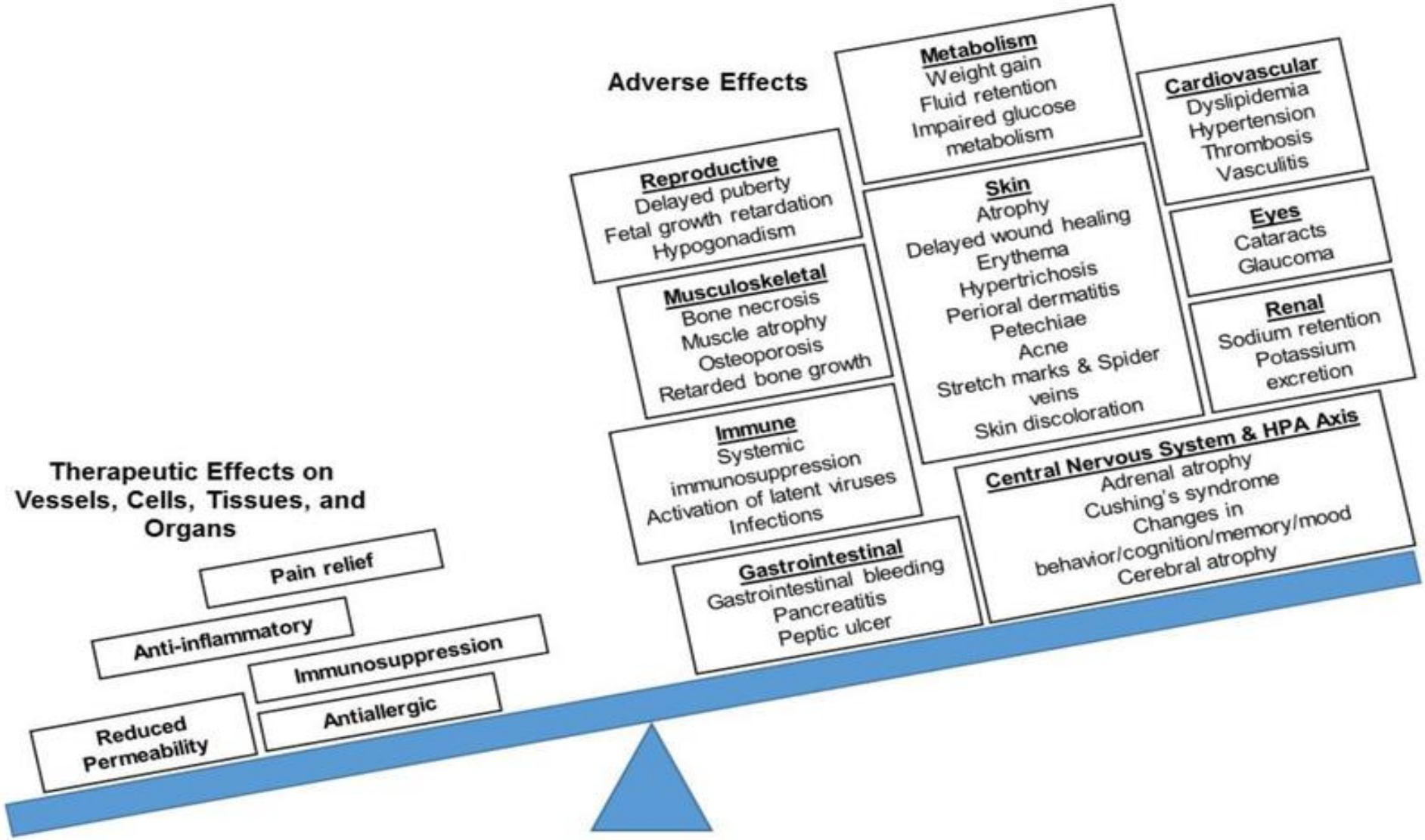
Reacțiile adverse ale GC în funcție de dozele și durata administrării [Mejía-Vilet J.M., Ayoub I.,2021]

- **Puls-terapia metilprednisolon:** evenimente cardiovasculare acute; evenimente cerebrovasculare acute; glicemie necontrolabilă; hipertensie necontrolabilă;
- **Doze mari de GC:** evenimente cardiovasculare și cerebrovasculare; insulinorezistență; sindrom Cușing probabil; ulcere peptice; miopatie; tulburări de dispoziție și de somn; dereglări psihice; necroză avasculară;
- **Utilizarea de durată a dozelor mari de GC:** evenimente cardiovasculare; infecții bacteriene și oportuniste; sindrom Cușing; creștere ponderală; dislipidemia; glaucoma; osteoporoză;
- **Doze cumulative de GC:** evenimente cardiovasculare; hipertensie; atrofia pielii, hematoame; osteoporoză și fracture vertebrale; dereglări de somn; necroză avasculară.

Reacțiile adverse la GC pot fi subdivizate în:

- **Nemijlocite – sunt întotdeauna universale printre pacienți ce utilizează GC chiar și în doze mici și se manifestă în timp scurt. Printre acestea sunt: retenția lichidului, dereglările văzului, euforie ușoară sau alte perturbări ale dispoziției – insomnia, creșterea în greutate, redistribuirea țesutului adipos și imunosupresia;**
- **Retarde – sunt puțin probabile în primele zile și săptămâni de utilizare a GC, dar survin la terapia de durată: hiperglicemia, hipertensia, osteoporoza, atrofia pielii, miopatia (slăbiciune musculară), acnee, dispepsia, sindrom Cușing, insuficiența corticosuprarenală, hipertrigliceridemia, dislipidemia. Aici pot fi atașat și efectul proatrogen, care parțial se explică prin modificarea colesterolului LDL și HDL sau trigliceriselor;**
- **Idiosincrazice – RA ce survin indiferent de doză și durata utilizării GC, dar riscul apariției lor crește oadtă cu majorarea dozelor și duratei: cataracta, necrose avasculare ale oaselor, insuficiența corticosuprarenală la suspendare**

Decizia de utilizare a GC



Aspecte de examinare a pacientului

- **Înainte de orice tratament cu glucocorticoizi pe o durată mai mare pentru a evita reacţiile adverse e necesar următoarele :**

- **statusul psihic al pacientului;**
- **masa corporală;**
- **analiza sângelui şi urinei;**
- **timpul de coagulare;**
- **nivelul osteocalcinei (marker biochimic al osteosintezei); activitatea fosfatazei alcaline**
- **nivelul deoxipiridinolinei şi piridinolinei în urină (markerii destrucţiei osoase);**
- **determinarea densităţii minerale a oaselor**
- **nivelul glucozei şi electroliţilor;**
- **nivelul glucozei în urină;**
- **fibrogastroscopia;**
- **radiografia pulmonilor şi coloanei vertebrale (lombare);**
- **determinarea presiunii arteriale şi efectuarea ECG;**
- **dterminarea presiunii intraoculare şi examinarea de evidenţiere a cataractei;**

Acestea sunt criteriile de inofensivitate ce vor permite de a depista la timp şi preîntâmpina efectele adverse ale glucocorticoizilor.

Utilizarea comparativă a GC în situații de urgență (Abdallah M.S.et al. 2015)

Indicația corticosteroizilor*	Regimul de dozare și reducerea treptei
1) Șoc septic	Hidrocortizon în doză de 200 mg pe zi sub formă de perfuzie continuă. Ar trebui să fie considerație când vasoconstrictoarele nu mai sunt necesare
2) Edemul căilor respiratorii	Dexametazona este 0,5-2 mg/kg împărțită în 4-6 ore începută cu 24 de ore înainte de extubare și continuată timp de 24 de ore după extubare
3) Leziuni ale măduvei spinării	Metilprednisolonul trebuie inițiat în decurs de opt ore de la leziune, folosind un bolus inițial de 30 mg/kg pe IV timp de 15 minute, urmată 45 de minute mai târziu de o perfuzie continuă de 5,4 mg/kg/oră timp de 23 de ore
4) SDRA	Doza de încărcare de 1 mg/kg de metilprsnisolon urmată de o perfuzie de 1 mg/kg/zi din ziua 1 până în ziua 14; apoi 0,5 mg/kg/zi din ziua 15 până în ziua 21, apoi 0,25 mg/kg/zi din ziua 22 până în ziua 25 și în final 0,125 mg/kg/zi din ziua 26 până în ziua 28. În studiu dacă pacientul a fost extubat între zilele 1 și 14, pacientul a fost avansat până în ziua a 15-a de terapie medicamentoasă și a scăzut treptat conform programului
5) Meningită bacteriană	Dexametazonă 0,15 mg/kg o dată la 6 h timp de 2-4 zile cu prima doză administrată cu 10-20 min înainte sau la cel mai puțin concomitent cu prima doză de terapie antimicrobiană.
6) Meningită tuberculoasă (TB)	Pacienții cu boală de gradul II sau III trebuie să primească tratament intravenos cu dexametazonă timp de patru săptămâni (0,4 mg/kg/zi în I săptămână, 0,3 mg/kg/zi în a II săptămână, 0,2 mg/kg/zi în a III săptămână și 0,1 mg/kg/zi a IV săptămână) și apoi tratament oral timp de 4 săptămâni, începând cu un total de 4 mg/zi și scăzând cu 1 mg în fiecare săptămână. Pacienții cu boală de grad I ar trebui să primească o doză mai mică de terapie intravenoasă cu dexametazonă și o durată mai scurtă de 2săptămâni (0,3 mg/kg/zi în I săptămână și 0,2 mg/kg/zi a II săptămână) și apoi 4 săptămâni de terapie orală (0,1 mg/kg/zi pentru a III săptămână, apoi un total de 3 mg/zi, scăzând cu 1 mg în fiecare săptămână)

Utilizarea comparativă a GC în situații de urgență (Abdallah M.S.et al. 2015)

7) Pneumonie cu Pneumocystis jirovecii	Prednison 40 mg la 12 ore intern timp de 5 zile urmat de 40 mg la 24 de ore timp de 5 zile și apoi 20mg o dată la 24 de ore timp de 11 zile.
8) Nefrita lupică	IV puls de metilprednisolon de 1 gram pe zi timp de 3 zile lunar timp de 6 luni, cu 0,5-1,5 mg/kg prednison intern între impulsuri.
9) Exacerbări BPOC	metilprednisiolon hemisuccinat IV 125 mg la fiecare 6 ore timp de 3 zile apoi 60 mg/zi timp de 4 zile, apoi 40 mg/zi timp de 4 zile, apoi 20 mg/zi timp de 4 zile.
10) Exacerbări astmului bronșic	120 până la 180 mg/zi de prednison, prednisolon sau metilprednisolon în 3 sau 4 doze divizate pentru 48 ore și apoi 60 până la 80 mg/zi până când debitul expirator maxim (PEFR) atinge 70% din estimat.
11) Edem cerebral.	Dexametazonă cu doza inițială de 10 mg intravenos sau oral, urmată de 4 mg la fiecare 6 ore. GC trebuie reduși treptat în 2 până la 3 săptămâni. Acest lucru se poate face prin scăderea dozei cu 50% la fiecare 4 zile.
12) Anafilaxie	Prednison 1 mg/kg până la 50 mg oral sau hidrocortizon 1,5-3 mg/kg IV
13) Fibroza pulmonară	Terapia puls cu metilprednisiolon (1000 mg/zi timp de 3 zile, 500 mg/zi timp de 2 zile, 250 mg/zi timp de 2 zile, 125 mg/zi timp de 2 zile și 80 mg/zi timp de 2 zile), urmat de prednisolon oral (1 mg/kg/zi, redus cu aproximativ 20% în fiecare săptămână)
14) Criza tiroidiană	Hidrocortizon 300 mg încărcare intravenoasă urmată de 100 mg la fiecare 8 ore
15) Mixedem	Hidrocortizonul intravenos trebuie administrat în doză de 100 mg la fiecare 8 ore
16) Pacienți cu moarte cerebrală	Pacienții candidați pentru donare de organ - Metilprednisolon 15 mg/kg IV la fiecare 24 de ore.

Mulţumesc pentru atenţie !

Rădăcinile învățăturii sunt amare, iar roadele ei sunt dulci

ARISTOTEL

Nomenclatura dozelor de glucocorticoizi

Таблица 3. **Номенклатура доз глюкокортикоидов**

Термин	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза	Очень высокая доза	Пульс-терапия
Суточная доза в преднизолоновом эквиваленте (per os)	≤7,5 мг	>7,5 мг – ≤30 мг	>30 мг – ≤100 мг	>100 мг	≥250 мг
Обоснование					
Насыщение рецепторов	<50%	≥50 – <100%	До 100%	100%	100%
Негеномные эффекты	~0	Не значимы	+	+++	++++
Побочные эффекты	Относительно мало	Значительные и дозо-зависимые	Серьезные при длительном (1,5-2 мес) лечении	Серьезные. Длительное (более 4 нед) лечение недопустимо	Относительно мало при лечении ≤5 дней
Применение	Обычно поддерживающая терапия	Первоначальное лечение первично-хронических ревматических болезней	Начальное лечение подострых болезней, не угрожающих жизни обострений или висцеральных поражений при РА и др. СБСТ	Начальное лечение острых болезней или угрожающих жизни обострений СБСТ, системных васкулитов и РА	Подавляющая терапия при остром или угрожающем жизни течении СБСТ, системных васкулитов и РА

Примечание. СБСТ – смешанная болезнь соединительной ткани.