

GLUCOCORTICOIZII

Pițiș Bogdan Ionuț

M.G. III, gr. 4

UVVG din Arad

Glucocorticoizii sunt hormoni corticosuprarenalieni sau analogi sintetici, care folosiți ca medicament, în doze superioare celor fiziologice, produc efecte farmacodinamice importante însoțite de exagerarea efectelor metabolice.

Efecte farmacodinamice

1. Acțiune antiinflamatoare marcată, superioară celei produse de antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), ce interesează toate fazele procesului inflamator. Astfel:

- cortizonii stabilizează membranele biologice în general, pe cele capilare și celulare în special;
- antagonizează acțiunea de permeabilizare membranară a histeinei și a kininelor;
- mențin răspunsul vascular la catecolamine;
- diminuează motilitatea leucocitelor și capacitatea lor fagocitară;
- diminuează intensitatea fenomenelor din fazele congestivă și exudativă ale procesului inflamator.

Cortizonii produc însă: scăderea numărului de fibroblaști, diminuarea formării colagenului și blocarea sulfatării mucopolizaharidelor, acțiuni ce fac ca procesele reparatorii, de cicatrizare, din faza finală a inflamației să fie întârziate.

2. Acțiune antialergică și imunodepresivă marcată, urmare a împiedicării sintezei interleukinei 2 (IL-2) și linfochininelor (factor chemotactic, de proliferare a limfocitelor, de activare a macrofagelor, de permeabilizare a capilarelor) de către limfocitele T, urmare a scăderii proliferării acestora. Concomitent sunt diminuate consecințele inflamatorii ale reacției Ag-Ac. Glucocorticoizii au de asemenea acțiune limfolitică materializată prin limfopenie trecătoare, iar la copil prin diminuarea tranzitorie a umbrei timice. Limfocitele sensibilizate sunt însă rezistente la acțiunea glucocorticoizilor. Acțiunea imunodepresivă determină scăderea rezistenței organismului la infecții.

3. Creșterea secreției gastrice de HCl (prin intensificarea mecanismului histaminic) cu scăderea concomitentă de mucus protector (urmare a scăderii numărului de celule mucosecretoare) și întâzierii regenerării mucoasei gastrice ceea ce favorizează apariția ulcerului gastric, cu aspect caracteristic fără burelet fibros, așa numitul "ulcer moale".

4. Stimularea SNC cu senzație de bine resimțită de bolnavi pe parcursul tratamentului, dar și cu riscul declanșării unor episoade psihotice acute la bolnavii cu tulburări psihotice în antecedente.

5. Efecte oculare urme a aplicării locale, constând în creșterea presiunii intraoculare. Administrarea sistemică îndelungată poate provoca, mai ales la tineri, cataractă subscapulară posterioară ireversibilă, cu pierderea consecutivă a vederii.

Glucocorticoizii utilizați ca medicament, deci în doze superioare celor fiziologice, produc, urmare a exagerare a efectelor fiziologice consecințe metabolice importante, având cel mai adesea semnificația unor reacții adverse severe. Astfel:

- La nivelul metabolismului glucidic, cel mai intens influențat, glucocorticoizii produc intensificarea gluconeogenezei hepatice pe seama aminoacizilor (AA), creșterea depozitelor hepatice de glicogen, scăderea utilizării celulare a glucozei și creșterea glicemiei. Glucocorticoizii au acțiune antiinsulinică. Tratamentele îndelungate pot produce “diabet steroidian de novo”, de obicei reversibil la întreruperea tratamentului și care răspunde favorabil la antidiabetice orale.
- La nivelul metabolismului proteic glucocorticoizii au acțiune catabolizantă: cresc catabolismul proteic și implicit eliminările urinare de azot, este inhibată sinteza de proteine, diminuează procesele de creștere, sunt întârziate procesele de cicatrizare și scade rezistența organismului la infecții. Hiperatabolismul proteic este deosebit de marcat la nivelul: oaselor (resorbția matricei proteice osteoide cu creșterea eliminărilor urinare de Ca și apariția osteoporozei), mușchilor scheletici (diminuarea masei musculare îndeosebi la m.coapsei și slăbiciune musculară, realizând așa-numita “miopatie cortizonică” lent reversibilă la întreruperea tratamentului), pielii (ruperea fibrelor elastice și de colagen din structura pielii cu apariția de vergeturi, fenomene atrofile, telangiectazii- efecte ireversibile).
- Asupra metabolismului lipidic, glucocorticoizii produc efecte de tip anabolizant cu favorizarea eliberării acizilor grași cu lanț lung și redistribuirea specifică a țesutului adipos (față “în lună plină”, burelete grăsoase supraclaviculare, “șorț abdominal”).
- Glucocorticoizii influențează metabolismul hidromineral producând efecte de tip mineralocorticoid –retenție hidrosalină, pierdere de K.

Mecanismul de acțiune

Mecanismul de acțiune al glucocorticoizilor constă în pătrunderea acestora în citoplasma celulară și fixarea pe un receptor intracitoplasmatic specific urmată de activarea acestuia prin desfacerea din structura receptoare a unei proteine fosforilate “heat-shock protein”. Complexul glucocorticoid-receptor activat pătrunde în nucleu unde se leagă de o porțiune a AND-ului (“glucocorticoid-response elements”), reglând transcripția unor gene specifice și implicit sinteza proteică. Sensul influențării acesteia variază cu structura celulară considerată. Așa de exemplu la nivelul hepatocitului este favorizată sinteza de proteine structurale și enzimatică, în timp ce la nivelul limfocitelor sinteza proteinelor este deprimată cu scăderea consecutivă a producerii de imunoglobuline. Glucocorticoizii induc sinteza unor proteine cu proprietăți antiinflamatoare denumite *lipocortine*, care blochează fosfolipaza A₂ și consecutiv întregul lanț metabolic al eicosanoidelor, diminuând formarea de prostaglandine (PGE), leucotriene și PAF (substanțe cu efecte proinflamatoare).

Dozele ridicate de glucocorticoizi inhibă de asemenea COX₂ (ciclooxigenaza 2) și 5-LOX (5-lipooxigenaza).

Efecte adverse

Apar atât consecutiv exagerării efectelor metabolice (diabet steroidian, osteoporoză, miopatie cortizonică și retenție hidrosalină etc.) cât și urmare a acțiunilor farmacodinamice (ulcer gastric, cataractă etc.). Tratamentul îndelungat cu glucocorticoizi poate produce de asemenea *hipercorticism exogen* (redistribuirea caracteristică a țesutului adipos, pilozitate, acnee, insomnie, bulimie și în final sdr.Cushing iatrogen) și *hipocorticism endogen* urmare a atrofierii progresive a glandelor suprarenale, consecutivă inhibării axului hipofizo-hipotalamo-suprarenalian de către concentrațiile sanguine de cortizoni determinate de administrarea acestora ca medicament.

Hipocorticismul endogen se manifestă prin astenie, apatie, iritabilitate, stare de presivă, hipoglicemie, hTA. Insuficiența corticosuprarenală devine evidentă în condiții de stress (termic, chirurgical, infecțios etc.) aparute în timpul tratamentului cortizonic sau după întreruperea acestuia. Fenomenul este lent, reversibil la întreruperea tratamentului. Pentru prevenirea sau diminuarea hipocorticismului endogen, administrarea glucocorticoizilor trebuie făcută cu multă prudență, folosind doze terapeutice minime, evitând tratamentul îndelungat administrând medicamentul dimineața între orele 6-8 (interval ce corespunde activității fiziologice maxime a axului hipotalamo-hipofizar), administrând în timpul tratamentului de întreținere doze duble o dată la 2 zile, iar întreruperea tratamentului trebuie făcută prin diminuarea lent-progresivă a dozei.

Utilizarea cortizonilor trebuie evitată la bolnavii cu risc crescut: (hipertensivi, bolnavi cu afecțiuni cardio-vasculare, ulcer peptic, gastrită, esofagită, osteoporoză, DZ, TBC sau alte infecții, psihoze, glaucom) în sarcină și la tineri.

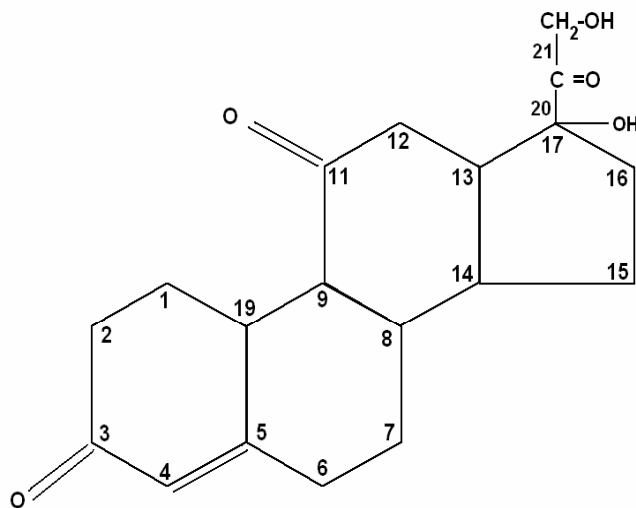
Glucocorticoizii sunt indicați pentru efectele antiinflamatoare, antialergice și de deprimare a reacțiilor mezenchimale, ca tratament simptomatic în afecțiuni reumatismale (reumatism poliarticular acut, poliartrită cronică avolutivă, acces de gută), afecțiuni dermatologice și boli de colagen (dermatoze alergice și inflamatorii, LED, dermatomiozită etc), forme severe de astm bronșic, reacții alergice de toate tipurile, ileite, colită ulceroasă, hepatită, boli hematologice (anemie aplastică, purpură trombopenică idiopatică etc), afecțiuni oculare (inflamatorii și alergice), diferite forme de cancer (leucemie, b. Hodgkin, cancer mamar, cancer prostatic etc). Doze mari de glucocorticoizi în asociere cu substanțe citostatice se folosesc pentru prevenirea respingerii grefelor și transplantelor. Utilizarea locală (topică) a glucocorticoizilor dă rezultate diferite în funcție de zona anatomică, funcția de barieră a pielii, vehicul folosit și concentrația în glucocorticoidul respectiv.

Utilizarea glucocorticoizilor în stomatologie este limitată și controversată. În leziuni aftoase întinse sau în lichenul plan eroziv se pot administra injectabil, intralezional cu rezultate favorabile.

Din punct de vedere farmacocinetic, glucocorticoizii naturali și sintetici se absorb rapid și complet din tractul gastrointestinal, fiind activi pe cale orală.

Concentrația plasmatică maximă este atinsă în cca. 2 ore. În sânge se leagă în proporție de 70-90% de o globulină plasmatică (transcortina). Sunt metabolizați hepatic relativ rapid (concentrația plasmatică scade cu cca. 15% în 8 ore) prin reducere urmată de glicuronoconjugare. Sunt eliminați renal. Medicamente de tipul barbituricelor, care au efect inductor enzimatic, grăbesc metabolizarea glucocorticoizilor necesitând, în cazul terapiei asociate creșterea dozei de steroid.

Glucocorticoizii au structură steroidiană (C₂₁) cu o dublă legătură în poziția 4-5, o funcție de oxigen (cetonică sau hidroxilică) în poziția 11 (se numesc 11-oxisteroizi), o grupare hidroxil în poziția 17 α și alta în poziția 21.



Structura generală a glucocorticoizilor

Această structură corespunde glucocorticoizilor naturali: cortizon și hidrocortizon. Prin inducerea unei duble legături 1-2 se obțin derivați Δ^1 : prednison (Δ^1 -cortizon) și prednisolon (Δ^1 -hidrocortizon), de 5 ori mai activi ca antiinflamatoare și glucoreglatoare. Substituirea unui metil în poziția 6 (metil prednisolon), sau a fluorului în poziția 9 α (triamcilononă, dexametazonă, betametazonă) intensifică toate efectele glucocorticoizilor. Metilarea în poziția 16 α (dexametazonă, betametazonă) anulează efectele de tip mineralocorticoid.

Tabelul 1

Structura chimică a principalilor glucocorticoizi

Corticosteroid	Poziție și substituție				
	1-2	6	9	11	16
Cortizon	-	-	-	=O	-
Hidrocortizon	-	-	-	-OH	-
Prednison	Δ_1	-	-	=O	-
Prednisolon	Δ_1	-	-	-OH	-
Metilprednisolon	Δ_1	CH ₃	-	-OH	-
Triamcinolonă	Δ_1	-	F α	-OH	OH α
Dexametazonă	Δ_1	-	F α	-OH	CH ₃ α
Betametazonă	Δ_1	-	F α	-OH	CH ₃ β
Parametazonă	Δ_1	F α	-	-OH	CH ₃ α

Interesează trei caracteristici farmacologice ale glucocorticoizilor: potența (mărimea dozei la care apar efecte farmacodinamice, denumită și “unitate de doză”), durata efectului și raportul dintre efectul antiinflamator și cel de retenție hidrosalină.

Funcție de aceste caracteristici, glucocorticoizii se împart în:

- Gcc cu potență mică (unitate de doză 25 mg), efect antiinflamator mediu, dar retenție hidrosalină marcată și durată scurtă de acțiune ($T_{1/2}$ de 8-12 ore): cortizon, hidrocortizon.
- Gcc cu potență medie (unitate de doză 4-5 mg), efect antiinflamator marcat, retenție hidrosalină slabă și durată de acțiune medie ($T_{1/2}$ de 12-36 ore): prednison, prednisolon, metilprednisolon.
- Gcc cu potență mare (unitate de doză 0,75 mg), efect antiinflamator marcat, lipsa retenției hidrosaline și durată lungă de acțiune ($T_{1/2}$ de 36-54 ore): dexametazonă, betametazonă.

Tabelul 2

Efectele glucocorticoizilor

Denumirea generică	Potența antiinflamatoare	Efecte de tip mineralocorticoid (retenție hidrosalină)
Cortizon	0.8	0.8
Hidrocortizon (cortizol)	1.0	1.0
Prednison	2.5	0.8
Prednisolon	3.0	0.8
Metilprednisolon	4.0	0.0
Meprednison	5.0	0.0
Triamcinolonă	5.0	0.0
Dezametazonă	20.0	0.0
Betametazonă	30.0	0.0
Parametazonă	6.0	0.0

În tratamentul de lungă durată sunt preferați glucocorticoizii din categoria a 2-a (prednison și prednisolon) întrucât cei cu acțiune lungă, deși aparent avantajoși, deprimă marcat axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian prezentând risc marcat de insuficiență suprarenaliană și corticodependență.

Glucocorticoizii se pot administra oral (prednison, prednisolon), injectabil sub formă de suspensie apoasă, administrabilă intramuscular sau local, intraarticular sau în infiltrații (metilprednisolon acetat, triamcinolonă acetonid) sau sub formă de soluții injectabile intravenos (hemisuccinat de hidrocortizon, hidrocortizon Na fosfat, dexametazonă Na fosfat). Se pot administra de asemenea topic (fluocinolonă acetonid, fluocortolonă, flumetazonă pivalat).

BIBLIOGRAFIE

Cristea Aurelia. *Farmacologie generală*. Editura Didactică și Pedagogică, București 1998; 5: 83-84.

Cuparencu B, Țișca I, Safta L *at all*. *Farmacologie pentru medici*, vol II. Editura Dacia, Cluj-Napoca 1978; 9: 57-60.

Dobrescu D. *Farmacoterapie practică*. Editura medicală, București 1989; 56-57.

Iosefina Carciavei Constantinescu. *Farmacologie pentru studenții facultății de medicină generală și dentară*. Editura InfoMedica, București 2000; 3: 86-93.

Laurence D.R, Bennet P.N. *Clinical pharmacology*, 7th Churchill Livingstone. Edimburg 1992; 9: 112-115.