

UTILIZAREA GLUCOCORTICOIZILOR SISTEMICI ÎN SARCINĂ

Ina GUȚU¹, Nicolae BACINSCHI¹,Anastasia CARACAȘ¹, Veronica CERNELEV²¹Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu²Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).19](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).19)

Rezumat

Utilizarea glucocorticoizilor în timpul sarcinii este o provocare, deoarece se impune echilibrarea beneficiilor terapeutice pentru mamă cu potențialele riscuri pentru făt. Înțelegerea influenței asupra fertilității, cunoașterea farmacodinamicii și farmacocineticii glucocorticoizilor în timpul sarcinii este esențială pentru gestionarea sigură și eficientă a acestor medicamente. Lucrarea prezintă o revizuire bibliografică, folosind articole full-text din bazele de date Hinari, PubMed, cât și protocoale clinice naționale și internaționale privind utilizarea glucocorticoizilor în timpul sarcinii și impactul lor asupra dezvoltării intra- și postnatale. Analiza articolelor selectate a relevat că glucocorticoizii sistemici în sarcină se utilizează cu scop antiinflamator, imunosupresor și cu scop de substituție în caz de deficiență. O altă indicație a glucocorticoizilor sistemici este tratamentul infecției severe cu COVID-19, inclusiv în timpul sarcinii. Evidențele arată că prednisolonul este compatibil cu sarcina și este corticosteroidul preferat pentru tratamentul afecțiunilor autoimune și alergice în timpul sarcinii. Ghidurile privind utilizarea antenatală a glucocorticoizilor afirmă că acolo unde se anticipează nașterea prematură, gravidelor ar trebui să li se administreze dexametazonă sau betametazonă pentru a reduce riscul de sindrom de detresă respiratorie neonatală. Totodată, apar tot mai multe dovezi că unele tratamente fetale cu glucocorticoizi sunt fie ineficiente, fie pot duce la rezultate adverse, pe lângă modificări epigenetice de durată ale multor verigi homeostatice. Înțelegerea atât a proprietăților farmacologice, a mecanismelor de bază ale efectelor benefice ale glucocorticoizilor, cât și a potențialelor efecte negative va ajuta la selectarea corectă a glucocorticoizului în funcție de situația clinică, cu îmbunătățirea prognosticului fetal și matern.

Cuvinte-cheie: glucocorticoizi, fertilitate, sarcină, farmacocinetica, boli autoimune, naștere prematură

Summary

Glucocorticoids and pregnancy

The use of glucocorticoids during pregnancy is challenging, as it requires balancing the therapeutic benefits for the mother against the potential risks to the fetus. Understanding their influence on fertility, and knowledge of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of glucocorticoids during pregnancy is essential for the safe and effective management of these drugs. The paper presents a bibliographic review, using full-text articles from the Hinari, and PubMed databases, as well as national and international clinical protocols regarding the use of glucocorticoids during pregnancy and their impact on intra- and postnatal development. The analysis of the selected articles revealed that systemic glucocorticoids in pregnancy are used for their anti-inflammatory, immunosuppressive and substitution purposes in case of deficiency. Another indication of systemic glucocorticoids is the treatment of severe infection with COVID-19, including during pregnancy. Evidence shows that prednisolone is compatible with pregnancy and is the corticosteroid of choice for the treatment of rheumatic condi-

tions during pregnancy. Guidelines on antenatal glucocorticoid use state that where preterm birth is anticipated, pregnant women should be given intramuscular dexamethasone or betamethasone to reduce the risk of neonatal respiratory distress syndrome. At the same time, there is increasing evidence that some fetal glucocorticoid treatments are either ineffective or may lead to adverse outcomes, in addition to lasting epigenetic changes in many homeostatic links. Understanding the pharmacological properties, the underlying mechanisms of the beneficial effects of glucocorticoids, and the potential negative effects will help select the correct glucocorticoid according to the clinical situation with the improvement of fetal and maternal prognosis.

Keywords: glucocorticoids, fertility, pregnancy, pharmacokinetics, autoimmune diseases, preterm birth

Резюме

Глюкокортикоиды и беременность

Использование глюкокортикоидов во время беременности является сложной задачей, поскольку требует баланса терапевтической пользы для матери и потенциальных рисков для плода. Понимание их влияния на фертильность, а также знание фармакодинамики и фармакокинетики глюкокортикоидов во время беременности имеют важное значение для безопасного и эффективного применения этих препаратов. В статье представлен библиографический обзор с использованием полнотекстовых статей из баз данных Hinari, PubMed, а также национальных и международных клинических протоколов, касающихся применения глюкокортикоидов во время беременности и их влияния на интра- и постнатальное развитие. Анализ избранных статей выявил, что системные глюкокортикоиды при беременности применяют с противовоспалительной, иммуносупрессивной и заместительной целью при их дефиците. Еще одним показанием к назначению системных глюкокортикоидов является лечение тяжелой инфекции COVID-19, в том числе во время беременности. Данные показывают, что преднизолон совместим с беременностью и является кортикостероидом выбора для лечения ревматических заболеваний во время беременности. В рекомендациях по антенатальному использованию глюкокортикоидов говорится, что в случае ожидающихся преждевременных родов беременным женщинам следует внутримышечно вводить дексаметазон или бетаметазон, чтобы снизить риск неонатального респираторного дистресс-синдрома. В то же время появляется все больше доказательств того, что некоторые методы лечения глюкокортикоидами у плода либо неэффективны, либо могут привести к неблагоприятным исходам, а также к стойким эпигенетическим изменениям во многих гомеостатических звеньях. Понимание фармакологических свойств, основных механизмов положительного действия глюкокортикоидов

и потенциальных отрицательных эффектов поможет правильно выбрать глюкокортикоид в соответствии с клинической ситуацией с улучшением прогноза для плода и матери.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, фертильность, беременность, фармакокинетика, аутоиммунные заболевания, преждевременные роды

Introducere

Glucocorticoizii (GC) sistemici în sarcină sunt utilizați într-o varietate de contexte clinice. Spre exemplu, atunci când mama beneficiază în urma expunerii la GC: tratamentul bolilor autoimune care se pot agrava în timpul sarcinii; controlul inflamației bronșice și prevenirea exacerbarilor severe, care pot pune în pericol viața mamei și a fătului [27]. În acest context sunt exploatate terapeutic efectele GC asupra țesuturilor și organelor materne. Acolo unde fătul nu este ținta intenționată a tratamentului, există un risc semnificativ de expunere a fătului în curs de dezvoltare la medicamente [25, 27]. Placenta este bariera primară între circulația maternă și cea fetală. Enzimele 11 β -HSD (11 β -hidroxisteroid dehidrogenază) 1 și 2, precum și P-glicoproteina 1, care face parte din superfamilia de transportori numiți ABC (ATP-binding cassette), s-au dovedit că limitează trecerea transplacentară a substraturilor (endogene și exogene) în compartimentul fetal și, ca atare, protejează fătul de compușii potențial dăunători prezenți în circulația maternală [8, 25]. O altă situație clinică este anticiparea nașterii premature, atunci când expunerea fetală la GC este necesară pentru reducerea mortalității și morbidității neonatale [12]. În acest context vor fi selectate preparatele capabile să ocolească mecanismele de barieră sus-numite. Prin urmare, înțelegerea particularităților farmacocinetice și farmacodinamice este indispensabilă în procesul selectării judicioase a GC în diferite contexte clinice.

Glucocorticoizii sunt hormoni steroizi derivați din colesterol. Cortizolul este principalul GC circulant la om; este produs de cortexul suprarenal ca răspuns la stres sau boală sub controlul axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (AHHS) și coordonează multe funcții, inclusiv răspunsurile inflamatorii și imune, homeostazia metabolică, funcția cognitivă, de reproducere și dezvoltare. Glucocorticoizii joacă un rol crucial în timpul sarcinii și dezvoltării fetale. Aceștia permit implantarea și la începutul sarcinii (între săptămânile 7 și 14) sunt responsabili pentru dezvoltarea suprarenală fetală și reprimarea sintezei androgenilor suprarenali, facilitând dezvoltarea genitală feminină. O rezervă adecvată de GC endogeni este, de asemenea, esențială în timpul travaliului. Producția fetală de GC este reglată în primul rând de expresia diferențiată a enzimelor necesare sintezei hormonale, și mai puțin de funcția dinamică a axei AHHS [8]. Expresia enzi-

melor implicate în sinteza corticosteroizilor crește semnificativ înainte de naștere, sporind expunerea la GC, pentru a asigura dezvoltarea corespunzătoare a plămânilor și a altor organe [27]. Glucocorticoizii din circulația maternă au potențialul de a traversa placenta, iar expunerea fetală la niveluri excesive de GC poate avea un impact asupra creșterii fetale, precum și potențial de a programa fătul la unele boli în perioada adultă (scăderea toleranței la glucoză, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și bolile cerebrovasculare) [27, 34].

Scopul cercetării a constatat în analiza proprietăților farmacologice ale glucocorticoizilor, efectele biologice asupra dezvoltării fetale, selectarea evidențelor privind utilizarea în timpul sarcinii, în vederea alegerii judicioase a glucocorticoizilor pentru indicațiile materne sau fetale.

Materiale și metode

Au fost selectate și analizate 36 de surse bibliografice din baza de date Hinari, PubMed. Cuvintele-cheie folosite în această căutare au fost: *glucocorticoids, pharmacokinetics, placental permeability, pregnancy, autoimmune diseases, premature birth* și a fost setată perioada pentru ultimii 30 de ani, dat fiind faptul că sarcină este un criteriu de excludere din studiile clinice, informația se colectează retrospectiv și se bazează pe evidențe. Din 106 articole studiate, în urma revizuirii titlului, rezumatului și criteriilor de includere și excludere, au fost incluse în review 36 de articole. Criteriile de includere au fost: studii clinice, review-uri ale literaturii accesibile în versiunea în extenso, articole publicate în limbile română, engleză, rusă. Criteriile de excludere au fost: articole fără versiunea în extenso, articole repetate, rapoarte de caz unic sau articole în alte limbi decât cele menționate. La fel, au fost revizuite protocoale clinice și ghiduri ce reflectau influența glucocorticoizilor exogeni asupra sarcinii și fătului, dintre care am selectat „European Guidelines on Perinatal Care: Corticosteroids for Women at Risk of Preterm Birth, 2023”.

Rezultate și discuții

Unitatea feto-placentară și glucocorticoizii

Transportul materno-fetal al glucocorticoizilor trebuie să fie strâns reglat, pentru a asigura o creștere și o dezvoltare sănătoasă a fătului. În acest scop, placenta exprimă enzimele 11 β -HSD 1 și 2, precum și transportorul ABCB1. Placenta, fiind un organ multifuncțional, permite dezvoltarea optimă a fătului. Funcțiile placentare importante sunt biosinteza, metabolismul și transportul colesterolului, hormonilor sexuali și GC [8]. Funcția și interacțiunea corespunzătoare a țesuturilor producătoare de steroizi, a enzimelor și transportatorilor implicați este crucială,

deoarece expunerea intrauterină a descendenților la niveluri anormale de GC poate avea un impact negativ asupra dezvoltării fetale [21]. Glucocorticoizii sunt sintetizați în cortexul suprarenal, numele derivând din capacitatea acestora de a promova gluconeogeneza în ficat. Glucocorticoidul uman natural este cortizolul și sinteza sa e strâns reglată de hipotalamus, care eliberează CRH (hormonul de eliberare a corticotropinei), acesta, la rândul său, provoacă eliberarea de ACTH (hormonul adrenocorticotrop) din hipofiza anterioară. Hormonul adrenocorticotrop induce sinteza GC din colesterol în glandele suprarenale, care exercită un feedback negativ asupra eliberării de CRH și ACTH [8]. În timp ce GC inhibă sinteza și secreția de CRH la nivelul hipotalamusului, ei, în mod paradoxal, stimulează expresia placentară a CRH [18]. Hormonul de eliberare a corticotropinei stimulează eliberarea de ACTH fetal și, respectiv, steroidogeneza suprarenală fetală. CRH placentar și ACTH hipofizar fetal conlucrează pentru a determina creșterea gestațională târzie a nivelului de cortizol suprarenal fetal și a producției de DHEA-S – precursorul estrogenului [33]. Activarea receptorilor CRH îmbunătățește expresia enzimelor biosintetice de estrogen și duce la creșterea producerii de estrogen. Modularea producției de estrogen de către CRH poate fi importantă în determinarea duratei gestației [36].

Glucocorticoizii sunt semnale importante de reglare în timpul dezvoltării intrauterine. Ei acționează ca semnale de maturizare și de programare, care modifică fenotipul în curs de dezvoltare, pentru a optimiza viabilitatea și capacitatea de adaptare a urmașilor. GC modulează o gamă largă de țesuturi fetale prin inducerea unor modificări în expresia celulară a proteinelor structurale, de transport și de semnalizare, care au consecințe funcționale pe scară largă la nivelul întregului organ și sistem. Prin urmare, GC activează multe dintre sistemele fiziologice care au poate o funcție redusă *in utero*, dar care sunt vitale la naștere, pentru a înlocui funcțiile respiratorii, nutritive și excretorii efectuate anterior de placenta. Cu toate acestea, supraexpunerea timpurie la GC poate programa dezvoltarea fetală cu consecințe fiziologice pe termen mai lung pentru descendenții adulți, care se pot extinde la generația următoare. Efectele GC pot fi directe asupra țesuturilor fetale prin receptorii pentru GC sau mediate de modificări ale funcției placentare sau ale altor sisteme endocrine. La nivel molecular, GC pot acționa direct asupra transcripției genelor prin receptorii lor sau indirect prin modificări epigenetice ale genomului [13].

Permeabilitatea placentară pentru glucocorticoizii exogeni

Eficacitatea clinică a GC depinde de farmacocinetica și farmacodinamia lor. Parametrii farmacocine-

tici, cum ar fi timpul de înjumătățire prin eliminare, și parametrii farmacodinamici, cum ar fi concentrația care produce efectul maxim, determină durata și intensitatea efectelor GC [10].

Glucocorticoizii sistemici disponibili în Republica Moldova includ hidrocortizon, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă, deflazacort [24].

În mod obișnuit, GC sunt grupați în funcție de potența lor relativă în ceea ce privește retenția de sodiu (Na^+), efectele lor asupra metabolismului carbohidraților (gluconeogeneza, depozitarea glicogenului) și activitatea lor antiinflamatoare. Eficacitatea GC asupra metabolismului carbohidraților este strâns legată de potența lor antiinflamatoare, deoarece activarea aceluiași receptor de GC este responsabilă atât pentru efectele metabolice, cât și pentru cele antiinflamatorii. Efectele asupra retenției de Na^+ și acțiunile asupra metabolismului glucidic/efectul antiinflamator al GC nu sunt interdependente, deoarece potența corticosteroizilor de reținere a Na^+ depinde de activarea receptorilor mineralocorticoizi [26].

Cortizonul, hidrocortizonul sunt glucocorticoizi naturali; prednisonul, prednisolonul, metilprednisolonul sunt GC sintetici nefluorați, iar triamcinolona, dexametazona, betametazona sunt derivați fluorați. Glucocorticoizii sintetici sunt mai activi decât cei naturali și au potență mai mare, prin urmare, sunt eficienți în doze mai mici. Un alt parametru care îi deosebește este raportul diferit de acțiune glucocorticoidă/mineralocorticoidă, dexametazona, betametazona și triamcinolona practic fiind lipsite de efecte mineralocorticoide. Compușii fluorurați, concomitent cu activitatea antiinflamatoare mai mare, au și reacții adverse (RA) mai pronunțate, din aceste considerente se indică pentru cure scurte și intense [3, 35].

Biodisponibilitatea GC poate fi modificată independent de concentrațiile materne sau fetale de GC prin modularea activității tisulare a 11β -HSD. Această enzimă există în două izoforme, și anume, 11β -HSD1, cu funcție de reductază ce mediază conversia cortizonului inactiv în cortizol activ, este exprimată într-o gamă largă de țesuturi fetale, și 11β -HSD2, cu funcție de oxidază, care convertește GC activi în formele lor inactive și are activitate mare la nivel placentar și rinichii fetali [7]. În plus, glicoproteina P, un membru al familiei ABCB de transportori asociați cu rezistența la medicamente, este exprimată în placenta și creierul fetal, unde expulzează GC din celule [25]. Prin urmare, glicoproteina P placentară și 11β -HSD2 acționează ca bariere în calea transferului de glucocorticoizi placentari și, în mod normal, limitează expunerea fetală la concentrații mai mari de GC materni [7, 13].

Dereglarea activității 11b-HSD1 a fost implicată în patogeniza sindromului metabolic, preeclampsiei și tulburărilor hipertensive ale sarcinii [8].

Prednisolonul este cel mai frecvent utilizat GC oral în sarcină, în principal cu scop antiinflamator, antialergic, imunosupresiv la mamă. Prednisolonul este un compus sintetic activ farmacologic, care, fiind metabolizat de către 11b-HSD2, se transformă în prednison inactiv [10]. Totodată, prednisonul, utilizat ca promedicament, se transformă în prednisolon prin intermediul 11b-HSD1, care acționează în principal ca o reductază. Astfel, prednisonul este atât metabolitul inactiv, cât și promedicamentul prednisolonului [4]. Prednisolonul este lipofil, astfel încât poate traversa placentă, dar absorbția sa fetală este limitată de transportul retrograd activ de către glicoproteina P și de conversia sa în metaboliți inactivi de către 11b-HSD2 placentară [1, 32]. La gravidele care iau prednisolon, concentrațiile fetale de prednisolon sunt de 8 până la 10 ori mai mici decât cele găsite la mamă [23].

Hidrocortizonul (numele clinic pentru cortizol) are durată scurtă de acțiune (8-12h). Este agentul de alegere pentru terapia de substituție în insuficiență suprarenală la mamă [27], însă nu va fi medicament potrivit pentru maturarea pulmonară prematură, deoarece este metabolizat în mare măsură de 11b-HSD2 placentară în cortizon (metabolit inactiv) [10, 23].

Astfel, GC care sunt mai puțin eficienți în traversarea placentei vor fi preferați pentru tratarea afecțiunilor materne fără efecte sistemice semnificative asupra fătului.

Betametazona și dexametazona sunt corticosteroizi sintetici, fluorurați, cu o structură moleculară similară și cu capacitatea de a traversa placentă umană de la mamă la făt. Glucocorticoizii sintetici fluorurați nu sunt inactivați de dehidrogenazele endogene, inclusiv de 11b-HSD2 placentară. Dexametazona și betametazona au afinitate mai mare (de 7,1 și, respectiv, de 5,4 ori) pentru receptorul de GC decât cortizolul [17]. Ambele preparate au potență mare, durată lungă de acțiune; totuși, diferă prin caracteristicile lor farmacocinetice. Betametazona are un clearance mai mic și mai lent, un volum mai mare de distribuție și un timp de înjumătățire terminal mai mare decât dexametazona, acesta din urmă reflectând eliberarea foarte lentă a betametazonei din esterul acetat.

Dexametazona și betametazona se administrează în timpul sarcinii cel mai frecvent la gravidele cu risc de naștere prematură, pentru a reduce complicațiile respiratorii și neurologice ale nou-născuților, cauzate de imaturitatea acestor sisteme (femei la o vârstă gestațională între 24 și 34 de săptămâ-

mâni, când nașterea prematură este anticipată în următoarele șapte zile). Există două regimuri principale de terapie recomandate: dexametazona fosfat 6 mg administrat intramuscular în patru prize la un interval de 12 ore sau 12 mg în două prize la interval de 24 de ore; al 2-lea regim prevede administrarea intramusculară a unui amestec de fosfat de betametazonă (o formă cu acțiune scurtă) și acetat de betametazonă (o formă cu acțiune lungă), care se administrează în două prize de 12 mg la un interval de 24 de ore [12]. Efectele betametazonei pot deveni evidente după 24 de ore de tratament, deși uneori pot fi amânate până la șapte zile după administrare [27]. Majoritatea studiilor compară eficacitatea dexametazonei fosfat de sodiu cu amestecul de betametazonă constând din betametazonă fosfat de sodiu și acetat de betametazonă. Dovezile actuale sugerează că atât betametazona, cât și dexametazona au efecte similare asupra supraviețuirii și neurodezvoltării pe termen lung, cu diferențe minore în morbiditatea și mortalitatea pe termen scurt. Datele disponibile sunt insuficiente pentru a aprecia superioritatea oricărui regim sau a dozelor alternative [12]. Omar F. Altal et al. a realizat un studiu pentru a determina diferențele posibile în prevenirea sindromului de detresă respiratorie (SDR) la nou-născuți la utilizarea dexametazonei fosfat față de un amestec de betametazonă care cuprinde dipropionat de betametazonă (B-DP) cu eliberare lentă și sodiu fosfat de betametazonă (SP) cu acțiune scurtă și rapidă. Studiul a relevat că formularea cu dublă acțiune B-DP/SP ar putea avea un potențial semnificativ în reducerea SDR la prematurii născuți la 32 până la 37 de săptămâni, în timp ce dexametazona sodium fosfat a prezentat un rezultat favorabil în dezvoltarea bolii pulmonare cronice în cohortele ce includeau prematuritate extremă (mai puțin de 28 de săptămâni) și prematurii născuți la 28 până la 32 de săptămâni. Aceste constatări impun studii clinice suplimentare, pentru a evalua durabilitatea acestor constatări și pentru a recomanda formularea respectivă de betametazonă [2]. În Republica Moldova este autorizat amestecul de fosfat de betametazonă și dipropionat de betametazonă.

Efecte nocive posibile la făt și în perioada vieții extrauterine

Siguranța GC este strâns legată de expunerea fetală, iar definirea acestei relații este dificilă. Deși beneficiile clinice ale tratamentului prenatal cu GC sunt clare, există potențialul de a provoca unele efecte adverse. Există dovezi care sugerează o scădere modestă a greutății la naștere. O analiză secundară a studiului „Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study” a relevat că feteșii expuși la mai multe cure de corticosteroizi prenatali cântăreau mai puțin, aveau lungimea și circumferința

capului mai mici la naștere [22]. Aceste date au fost confirmate și de către Church et al. [9].

Un studiu a evidențiat că indivizii care au primit betametazonă prenatală cu 30 de ani mai devreme au prezentat o toleranță scăzută la glucoză și niveluri mai mari de insulină plasmatică, ceea ce denotă o rezistență crescută la insulină [11]. Alte studii au sugerat că sugarii tratați prenatal cu GC prezintă un risc crescut de apariție a unor dereglări ale dezvoltării neurologice, modificarea compoziției țesutului adipos la descendenții de sex feminin și subfertilitate la vârsta adultă [19, 27].

Deși există beneficii clare pentru administrarea GC cu scopul de a reduce riscul de hemoragie intraventriculară la nou-născuți și anomaliile neurologice ulterioare, dovezile recente indică faptul că GC modifică neurogeneza, ducând la modificări pe termen mai lung ale comportamentelor legate de stres și anxietate în viața de adult. Majoritatea celulelor din creierul în curs de dezvoltare sunt derivate din celule stem/progenitoare neuronale, care tapetează ventriculele în curs de dezvoltare. Aceste celule exprimă receptori pentru GC la stadiile timpurii de dezvoltare. Deoarece s-a demonstrat că GC au efecte anti-proliferative asupra celulelor stem/progenitoare neuronale, expunerea la GC este probabil să aibă efecte asupra neurogenezei și gliogenezei [6]. Studiile care au folosit culturi neuronale umane derivate din celule stem arată că GC prenatali întrerup diferențierea neuronală, direcționează procesul de diferențiere a celulelor progenitoare către subfamilia celulelor gliale și modifică peisajul epigenetic al celulelor, ducând la răspunsuri transcripționale exagerate la un factor de stres ulterior. S-a demonstrat că efectele analogice sunt induse de factorii de stres prenatali [20]. La copiii cu vârsta cuprinsă între 8 și 9 ani, expunerea prenatală la betametazonă pentru nașterea prematură suspectată poate fi asociată cu modificări ale activității sistemului nervos autonom și ale dezvoltării neurofuncționale [29].

Glucocorticoizii sintetici pot să dezechilibreze maturizarea anumitor sisteme prin stimularea selectivă a receptorilor pentru glucocorticoizi (GR). La concentrații fiziologice, glucocorticoizii endogeni se leagă de receptori mineralocorticoizi (MR) cu o afinitate de 10 ori mai mare față de receptori pentru GC [15]. În schimb, GC sintetici activează selectiv GR. Suplimentar, țesuturile-țintă pentru mineralocorticoizi co-exprimă 11 β -HSD-2, care transformă cortizolul în cortizon inactiv, pentru a preveni stimularea nedorită a MR de către cortizol [7]. Unele dintre funcțiile GC endogeni, care mediază maturizarea fătului în curs de dezvoltare, sunt semnalate prin MR, nu prin GR. De exemplu, maturizarea inimii fetale este mediată atât de efectele GR, cât și MR [30]. Receptori

mineralocorticoizi din hipocamp sunt importanți în feedback-ul negativ al cortizolului. Astfel, există potențialul ca dexametazonă sau betametazonă să perturbe maturizarea în sistemele extrapulmonare doar prin stimularea GR [17, 31].

Efectele teratogene ale glucocorticoizilor sintetici

Există dovezi contradictorii privind legătura presupusă între utilizarea GC sintetici la începutul sarcinii și teratogenitate. Interpretarea acestor date este dificilă din cauza variațiilor substanțiale ale preparatului utilizat (de exemplu, prednisolon, betametazonă, dexametazonă) și a duratei expunerii. O analiză a literaturii de specialitate în încercarea de a evalua dacă GC au un efect teratogen detectabil a relevat următoarele aspecte: bias de raportare – ilustrat prin faptul că frecvența malformațiilor la descendenții femeilor tratate cu GC a fost mult mai mare în raportările de cazuri individuale decât în raportările de serii de cazuri. În ultimul grup au fost 468 de femei expuse, iar frecvența malformațiilor a fost de 3,5%, similar cu frecvența în populația neexpusă. Au existat, totuși, 2 cazuri de palatoschizis, în timp ce s-ar fi estimat 0,2 cazuri; este imposibil de spus dacă aceasta este o creștere reală. Prin urmare, autorii au concluzionat că potențialul teratogen al GC este atât de scăzut, încât poate fi nedetectabil din datele disponibile [14]. Pradat și colab. au analizat datele din nouă registre de malformații (baza de date MADRE – colecție de informații despre sugarii cu malformații cu antecedente de expunere maternă la medicamente în primul trimestru) colectate pe parcursul a 13 ani pentru a determina relația dintre despicăturile labiale și palatine și expunerea la GC în primul trimestru. Acestea au inclus datele cu privire la 11150 de copii cu anomalii congenitale, dintre care 982 cu palatoschizis sau cheiloschizis. S-a observat o ușoară asociere între expunerea la GC sistemici și apariția de cheiloschizis cu sau fără palatoschizis (OR, 2,59; IC 95%, 1,18-5,67). S-a concluzionat că dacă asocierea observată este reală, se sugerează o probabilă interacțiune între GC și toxinele din mediu. Este într-adevăr posibil ca feteșii umani să devină sensibili la efectul teratogen al GC atunci când sunt expuși *in utero* și la pesticidele din mediu [28]. Ka'llen a folosit Registrul de nașteri din Suedia pentru a studia asocierea dintre consumul de medicamente prenatale și despicăturile orofaciale pe parcursul a 6 ani. S-au înregistrat 576 873 de nașteri în această perioadă, dintre care 1044 de copii cu despicături oropalatine. Autorii au comparat frecvențele observate și așteptate ale acestor malformații la descendenții femeilor expuse la GC la începutul sarcinii. Nu s-a constatat o creștere semnificativă a cheilo-/palatoschizis-ului în asociere cu utilizarea sistemică de GC (risc relativ 1,94 [95% CI 0,78–3,99]; frecvența observată a despicăturii la

femeile expuse la GC 7/2050 [0,34%] față de frecvența așteptată 3,6/2050 [0,17%]) [16]. Carmichael et al. a realizat un studiu în care a examinat dacă utilizarea GC de către mamă în timpul sarcinii a fost asociată cu nașterea unui copil cu despicătură orofacială. Pentru acest studiu au fost extrase datele din „National Birth Defects Prevention Study” – un studiu caz-control bazat pe populație, realizat în SUA, care a acoperit 8 state cu o populație anuală totală de nou-născuți de aproximativ 482 000, cifră ce reprezintă aproximativ 10% din nașterile din Statele Unite. Expunerea la GC a fost evaluată, intervievând telefonic mamele a 1141 de copii cu cheiloschizis cu sau fără palatoschizis, la fel, mamele a 628 de copii cu palatoschizis izolat și 4143 de martori. Utilizarea GC de la 4 săptămâni preconcepție până la 12 săptămâni după concepție a fost raportată de către mamele a 33 de sugari cu cheilopalatoschizis (2,9%), mamele a 6 sugari cu palatoschizis izolat (1,0%) și 72 de subiecți din grupul de control (1,7%). Odds ratio (OD) brut pentru „orice” vs „nicio” expunere a fost 1.7 (95% CI, 1.1-2.6) pentru cheilopalatoschizis și 0.5 (95% CI, 0.2-1.3) pentru palatoschizis izolat. Atunci când s-a analizat în funcție de calea de administrare și de componentele medicației, OD pentru cheilopalatoschizis au tins să fie ridicate, iar OD pentru palatoschizis au tins să fie aproape de 1. Autorii au sugerat un risc moderat crescut de cheilopalatoschizis în rândul femeilor care utilizează corticosteroizi în timpul sarcinii timpurii [5].

Actualmente, majoritatea GC sistemici se poziționează în categoria C a FDA (categorie de risc în funcție de potențialul acestora de a produce malformații congenitale în timpul sarcinii sau de a afecta starea fătului). Aceasta include medicamente care au determinat malformații la animale, dar nu există evidențe la femeile gravide.

Concluzii

Utilizarea GC în timpul sarcinii aduce multe beneficii pentru mamă și pentru făt. În timpul sarcinii, farmacocinetica corticosteroizilor se modifică. Prednisolonul, hidro cortizonul au debut rapid și transfer transplacentar minim, aceste preparate sunt adecvate pentru a controla boala maternă activă clinic. Betametazonă și dexametazonă traversează placenta cu concentrații materne și fetale comparabile, de aceea sunt de elecție în indicații fetale la femeile cu risc de naștere prematură pentru a grăbi maturizarea organelor fătului și a-l pregăti pentru viața extrauterină.

Excesul de GC, dar și deficitul sunt asociate cu evenimente adverse. Actualmente nu există dovezi convingătoare privind potențialul teratogen al GC utilizați în primul trimestru de sarcină. Experiența clinică sugerează că nu există anomalii fetale la co-

piii mamelor tratate cu GC, dar utilizarea lor poate fi asociată cu greutatea mai mică la naștere, lungimea corpului și circumferința capului mai mici. Se presupune că excesul de GC ar putea fi responsabil de dereglări neuronale, dar și comportamentale tardive.

Cunoașterea precisă a caracteristicilor și proprietăților farmacologice ale GC este esențială pentru a selecta cel mai potrivit medicament și pentru a evita problemele asociate selectării inadecvate a acestuia. Credem că o utilizare a glucocorticoizilor mai calificată, bazată pe dovezi va duce la o îmbunătățire semnificativă a prognosticului fetal și matern.

Lista abrevierilor

11 β -HSD – 11 β -hidroxisteroid dehidrogenază, ABC – ATP-binding cassette (superfamilie de transportori); ACTH – hormonul adrenocorticotrop; AHHS – axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală; CRH – hormonul de eliberare a corticotropinei; DHEA-S – dehidroepiandrosteron sulfat; FDA – Food and Drug Administration; GC – glucocorticoizi; GR – receptori pentru glucocorticoizi; MR – receptori pentru mineralocorticoizi; OR – odds ratio

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare (dacă este cazul)

Autorii nu au beneficiat de finanțare.

Bibliografie

1. ADDISON, R.S. et al. Pathway and Kinetics of Prednisolone Metabolism in the Human Placenta. In: *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1993, 44(3), pp. 315-320. DOI: 10.1016/0960-0760(93)90093-c.
2. ALTAL, OMAR F. et al. A Comparative Study of the Respiratory Neonatal Outcomes Utilizing Dexamethasone Sodium Phosphate versus a Mixture of Betamethasone Dipropionate and Betamethasone Sodium Phosphate as an Antenatal Corticosteroid Therapy. In: *International Journal of General Medicine*, 2021, nr. 14, pp. 9471–9481. DOI: 10.2147/IJGM.S340559
3. BACINSCHI, N. et al. Aspects of Clinical Pharmacology of Glucocorticoids. In: *Farmacist.ro*, 2022, nr. 3(206)12. DOI:10.26416/farm.206.3.2022.6521
4. BERGMANN, T.K. et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Prednisolone and Prednisone in Solid Organ Transplantation. In: *Clinical Pharmacokinetics*, 2012, nr. 51(11), pp. 711–741. doi: 10.1007/s40262-012-0007-8. PMID: 23018468.
5. CARMICHAEL, S. L. et al. Maternal Corticosteroid Use and Orofacial Clefts. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2007, nr. 197(6), pp. 585.e1-585.e7. doi: 10.1016/j.jog.2007.05.046. PMID: 18060943.
6. CARSON, R. et al. Effects of Antenatal Glucocorticoids on the Developing Brain. In: *Steroids*, 2016, nr. 114, pp. 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.05.012>
7. CHAPMAN, K, HOLMES, M., SECKL, J. 11-Hydroxysteroid Dehydrogenases: Intracellular Gate-Keepers of Tissue Glucocorticoid Action. In: *Physiol Rev*, 2013, 93, pp. 1139–1206. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2012>

8. CHATUPHONPRASERT, W., JARUKAMJORN, K., EL-LINGER, I. Physiology and Pathophysiology of Steroid Biosynthesis, Transport and Metabolism in the Human Placenta. In: *Frontiers in Pharmacology*, 2018, nr. 9, 1027. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01027>.
9. CHURCH, M. W. et al. Repeated Courses of Antenatal Corticosteroids: Are There Effects on the Infant's Auditory Brainstem Responses? In: *Neurotoxicology and Teratology*, 2010, nr. 32(6), pp. 605–610. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2010.05.006>.
10. CZOCK, D. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. In: *Clin Pharmacokinet.*, 2005, nr. 44(1), pp. 61–98. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544010-00003>.
11. DALZIEL, S.R. et al. Cardiovascular Risk Factors after Antenatal Exposure to Betamethasone: 30-Year Follow-up of a Randomised Controlled Trial. In: *The Lancet*, 2005, nr. 365(9474), pp. 1856–1862. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66617-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66617-2).
12. DASKALAKIS, G. et al. European Guidelines on Perinatal Care: Corticosteroids for Women at Risk of Preterm Birth. In: *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2023, nr. 36(1). <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2160628>.
13. FOWDEN, A. L., FORHEAD, A. J. Glucocorticoids as Regulatory Signals during Intrauterine Development. In: *Experimental Physiology*, 2015, nr. 100(12), pp. 1477–87. <https://doi.org/10.1113/EP085212>.
14. FRASER, F. C., SAJOO, A. Teratogenic Potential of Corticosteroids in Humans. In: *Teratology*, 1995, nr. 51(1), pp. 45–46. <https://doi.org/10.1002/tera.1420510107>.
15. FUNDER, M.D. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: biology and Clinical Relevance. In: *Annual Review of Medicine*, 1997, nr. 48(1), pp. 231–240. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.48.1.231>.
16. KÄLLÉN, B. Maternal Drug Use and Infant Cleft Lip/Palate with Special Reference to Corticoids. In: *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 2003, nr. 40(6), pp. 624–628. <https://doi.org/10.1597/02-077>.
17. KEMP, M. W. et al. The Clinical Use of Corticosteroids in Pregnancy. In: *Human Reproduction Update*, 2016, nr. 22(2), pp. 240–259. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv047>.
18. KING, B. R., SMITH, R., & NICHOLSON, R. C. The regulation of human corticotrophin-releasing hormone gene expression in the placenta. In: *Peptides*, 2001, nr. 22(11), pp. 1941–1947. [https://doi.org/10.1016/S0196-9781\(01\)00486-7](https://doi.org/10.1016/S0196-9781(01)00486-7).
19. KONSTANTAKOU, P. et al. Dysregulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: implications during pregnancy and beyond. In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 2017, nr. 30(3), pp. 284–293. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1171308>.
20. KRONTIRA, A. C., CRUCEANU, C., BINDER, E. Glucocorticoids as Mediators of Adverse Outcomes of Prenatal Stress. In: *Trends in Neurosciences*, 2020, nr. 43(6), pp. 394–405. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.03.008>.
21. MIRANDA, A. SOUSA, N. Maternal Hormonal Milieu Influence on Fetal Brain Development. In: *Brain and Behavior*, 2018, nr. 8(2). <https://doi.org/10.1002/brb3.920>.
22. MURPHY, K. E. et al. Effect of Antenatal Corticosteroids on Fetal Growth and Gestational Age at Birth. In: *Obstetrics & Gynecology*, 2012, nr. 119(5), pp. 917–923. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825189dc>.
23. MURPHY, V.E. et al. Metabolism of Synthetic Steroids by the Human Placenta. In: *Placenta*, 2007, 28(1), pp. 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.12.010>.
24. Nomenclatorul Medicamentelor Din Republica Moldova. <https://nomenclator.amdm.gov.md/>, [accesat la data de 25.05.2024].
25. PAPPAS, J. et al. The Multidrug Resistance 1 Gene Abcb1 in Brain and Placenta: Comparative Analysis in Human and Guinea Pig. In: *PLoS ONE*. 2014, nr. 9(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111135>.
26. PARENTE, L. Deflazacort: Therapeutic Index, Relative Potency and Equivalent Doses versus Other Corticosteroids. In: *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2017, nr. 18(1). <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0111-8>.
27. POFI, R. and TOMLINSON, J. W. Glucocorticoids in Pregnancy. In: *Obstetric Medicine*, 2020, nr. 13(2), pp. 62–69. <https://doi.org/10.1177/1753495X19847832>.
28. PRADAT, P. et al. First Trimester Exposure to Corticosteroids and Oral Clefts. In: *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2003, nr. 67(12), pp. 968–70. <https://doi.org/10.1002/bdra.10134>.
29. RAKERS, F. et al. Association between Antenatal Glucocorticoid Exposure and the Activity of the Stress System, Cognition, and Behavior in 8- to 9-year-old Children: A Prospective Observational Study. In: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2022, nr. 101(9), pp. 996–1006. <https://doi.org/10.1111/aogs.14386>.
30. ROG-ZIELINSKA, E. A. et al. Glucocorticoid Receptor Is Required for Foetal Heart Maturation. In: *Human Molecular Genetics*. 2013, nr. 22(16), pp. 3269–3282. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt182>.
31. ROG-ZIELINSKA, E. A. et al. Glucocorticoids and Foetal Heart Maturation; Implications for Prematurity and Foetal Programming. In: *Journal of Molecular Endocrinology*. 2014, nr. 52(2): R125–35. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0204>.
32. van Runnard Heimel, P. J. et al. The transplacental passage of prednisolone in pregnancies complicated by early-onset HELLP syndrome. In: *Placenta*. 2005, nr. 26(10), pp. 842–845. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.12.008>.
33. SIRIANNI, R. et al. Corticotropin-Releasing Hormone Directly Stimulates Cortisol and the Cortisol Biosynthetic Pathway in Human Fetal Adrenal Cells. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005, nr. 90(1), pp. 279–285. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0865>.
34. SZE, Y. et al. Maternal glucocorticoids do not directly mediate the effects of maternal social stress on the fetus. In: *The Journal of Endocrinology*. 2022, nr. 255(3), pp. 143–158. <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0226>.
35. WILLIAMS, D. M. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. In: *Respiratory care*. 2018, nr. 63(6), pp. 655–670. <https://doi.org/10.4187/respcare.06314>.
36. YOU, X. et al. Corticotropin-releasing hormone stimulates estrogen biosynthesis in cultured human placental trophoblasts. In: *Biology of reproduction*. 2006, nr. 74(6), pp. 1067–1072. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.049361>.

Ina Guțu, asistent uiniversitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 068650393,
e-mail: ina.gutu@usmf.md