

UTILIZAREA GLUCOCORTICOIZILOR
ÎN INFECȚIA CU SARS COV-2: PRO ȘI CONTRA

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).01](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).01)

Rezumat

Tratamentul infecției cu SARS CoV-2 constituie o problemă majoră a medicinei contemporane, cauzată de absența medicamentelor antivirale specifice. Tentativele de utilizare a multor grupe de preparate au cunoscut unele succese și insuccese. Abordarea patofiziologică a raționalității folosirii medicamentelor constituie baza eficacității și siguranței tratamentului. Glucocorticoizii constituie o grupă de preparate capabilă să rezolve problemele de sănătate în situațiile grave și critice. Medicii practicieni, în ciuda absenței datelor bazate pe dovezi, continuă utilizarea corticosteroidilor în situațiile critice în baza proprietăților farmacologice și experienței acumulate. În infecția cu SARS CoV-2, inițial, la începutul pandemiei, nu era recomandată utilizarea glucocorticoizilor, iar ulterior, în baza studiilor clinice efectuate, Organizația Mondială a Sănătății a emis un șir de dispoziții referitoare la raționalitatea folosirii lor printr-o abordare individualizată. Aceasta din urmă presupune determinarea momentului inițierii, selectării preparatului, dozelor și duratei de tratament. Momentul-cheie în acest context îl constituie timpul declanșării furtunii citokinice (săptămâna a doua de la debutul simptomelor), asupra căreia este îndreptată administrarea glucocorticoizilor.

Cuvinte-cheie: infecția SARS CoV-2, COVID-19, glucocorticoizii, furtuna citokinică, eficacitatea, siguranța

Summary

Use of glucocorticoids in SARS CoV-2 infection: pros and cons.

Treatment of SARS CoV-2 infection is a major problem in contemporary medicine caused by the absence of specific antiviral drugs. Attempts to use many groups of drugs have had some successes and failures. The pathophysiological approach to the rationality of drug use is the basis of the effectiveness and safety of treatment. Glucocorticoids are a group of drugs capable of solving health problems in serious and critical situations. Physicians, despite the absence of evidence-based data, continue to use corticosteroids in critical situations based on pharmacological properties and experience. In SARS CoV-2 infection initially, at the beginning of the pandemic, the use of glucocorticoids was not recommended, and later, based on clinical studies, the World Health Organization issued a series of recommendations regarding the rationality of their use through an individualized approach. The latter involves determining the timing of initiation, selection of the drug, doses and duration of treatment. The key moment in this context is the time of the onset of the cytokine storm (the second week after the onset of symptoms) on which the administration of glucocorticoids is directed

Keywords: SARS CoV-2 infection, COVID-19, glucocorticoids, cytokine storm, efficacy, safety.

Резюме

Использование глюкокортикоидов при инфекции SARS CoV-2: за и против

Лечение инфекции SARS CoV-2 – серьезная проблема современной медицины, обусловленная отсутствием специфических противовирусных препаратов. Попытки использовать многие группы препаратов имели как успехи, так и неудачи. Патфизиологический подход к рациональности использования лекарств – основа эффективности и безопасности лечения. Глюкокортикоиды – это группа препаратов, способные решать проблемы здоровья в тяжелых и критических ситуациях. Практикующие врачи, несмотря на отсутствие данных, основанных на доказательствах, продолжают использовать кортикостероиды в критических ситуациях, основываясь на фармакологические свойства и опыте. При инфекции SARS CoV-2 изначально, в начале пандемии, использование глюкокортикоидов не рекомендовалось, а позже, на основании клинических исследований, Всемирная Организация Здравоохранения выпустила ряд положений, касающихся рациональности их использования основываясь на индивидуализированном подходе. Последнее требует определение времени начала, выбор препарата, доз и продолжительности лечения. Ключевым моментом в этом контексте является время развития цитокинового шторма (вторая неделя после появления симптомов), на которое направлено введение глюкокортикоидов.

Ключевые слова: инфекция SARS CoV-2, COVID-19, глюкокортикоиды, цитокиновый шторм, эффективность, безопасность

Introducere

Infecția cauzată de noul coronavirus SARS-CoV-2 sau COVID-19 variază de la o formă asimptomatică sau ușoară la o pneumonie severă cu sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA), care necesită o ventilație mecanică prelungită sau chiar oxigenarea extracorporală. Aproximativ 16–35% dintre pacienți dezvoltă pneumonie severă, 2–17% au nevoie de ventilație mecanică invazivă (VMI), dintre care până la 15% au nevoie de terapie cu oxigen, iar rata mortalității este de 1,4-15%. În fiziopatologia formelor severe COVID-19, răspunsul imun al gazdei joacă un rol-cheie și a devenit evident că pneumonia COVID-19 este asociată atât cu inflamația excesivă, cât și cu imunoparalizie, cu declanșarea frecventă a inflamației vasculare masive, a coagulării diseminate, a șocului și a SDRA [5, 18, 30].

Infectarea celulei-gazdă este urmată de inițierea unui răspuns imun înăscut cu producția de citokine și chemokine inflamatoare, de rând cu infiltrarea de neutrofile și monocite a căilor respiratorii și a plămânilor. Răspunsul inflamator este asociat cu o creștere a permeabilității capilare și distrugerea celulelor alveolare, ce afectează funcția respiratorie. Inflamația sistemică este determinată de concentrațiile plasmatice crescute de citokine inflamatoare (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IP10 și TNF-alfa) la pacienții cu COVID-19, în timp ce nivelul interferonilor de tip I și III rămâne scăzut. Creșterea numărului de neutrofile în sânge corelează cu prognosticul slab în COVID-19, iar infiltrarea puternică cu neutrofile a capilarelor pulmonare a fost raportată în țesuturile pulmonare post-mortem. Sistemul complementului este activat în timpul SDRA și activarea C3 agravează boala în SDRA asociat cu SARS-CoV. Astfel, sistemul complementului poate determina o parte a răspunsului inflamator și a trombozei în COVID-19. Studiile observaționale sugerează că nivelurile crescute de proteină C-reactivă (PCR) și lactat dehidrogenază sunt predictorii ai severității COVID-19. Corelații similare au fost stabilite pentru raportul crescut de neutrofile/limfocite, numărul scăzut de trombocite și numărul crescut de monocite CD14⁺ CD16⁺ și celule Th17 [7].

Scopul – selectarea, analiza și sistematizarea particularităților de utilizare a glucocorticoizilor în tratamentul pacienților cu infecția SARS CoV-2, cu argumentarea pozițiilor pro sau contra.

Materiale și metode

S-a efectuat analiza publicațiilor în Pubmed în perioada ianuarie-decembrie 2020 referitor la aspectele teoretice și practice de utilizare a glucocorticoizilor în tratamentul pacienților cu COVID-19, prin utilizarea termenilor „Coronavirus 19”, „COVID-19”, „SARS-CoV-2”, „corticosteroid”, „glucocorticoid”, „prednisolone”, „dexamethasone”, „metilprednisolone”, „glucocorticoid and SARS CoV-2”, „efficacy of glucocorticoids in COVID-19”, „mechanism of glucocorticoids in COVID-19”. Din numărul total de articole găsite (61), au fost selectate și analizate 34 de articole de sinteză și meta-analiză ce reflectă mecanismele de acțiune, efectul antiinflamator și imunodepresiv, eficacitatea și siguranța, tipul de glucocorticoid, momentul inițierii tratamentului și durata utilizării glucocorticoizilor, reacțiile adverse și corelația lor cu durata tratamentului.

Efectele antiinflamatoare ale glucocorticoizilor. Glucocorticoizii (GC) reglează inflamația prin mecanisme pleiotrope, iar efectele lor asupra răspunsurilor imune depind de tipul celulei, maladie, doză și momentul administrării, precede sau urmează

expunerii la agentul inflamator. Administrarea de doze mici de GC înainte de un stimul nociv poate promova răspunsul inflamator, în timp ce corticosteroidii în doze mari utilizați după stimulul inflamator acționează într-un mod antiinflamator. Glucocorticoizii, în contextul unui răspuns inflamator acut, reduc inflamația prin mai multe mecanisme. Glucocorticoizii în macrofage inhibă expresia citokinelor pro-inflamatoare (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, TNF-alfa), factorului de stimulare a coloniilor granulocite-macrophage (GM-CSF), nitric oxid sintază inductibilă (iNOS) și inhibă ciclooxigenaza, atenuând astfel eliberarea prostaglandinelor. În celulele endoteliale GC inhibă expresia moleculelor de adeziune precum E-selectina, molecula 1 de adeziune intercelulară (ICAM1) și molecula 1 de adeziune a celulelor vasculare (VCAM1). În celulele imune, inhibă expresia integrinelor, precum antigenul 1 asociat funcției limfocitare (LFA1) și antigenul tardiv 4, atenuând astfel recrutarea leucocitelor. Glucocorticoizii polarizează macrofagele către fenotipul antiinflamator, care secretă mai mult IL-10 și factor inductor al creșterii și transformării celulare- β (TGF β) și promovează eferocitoza și eliminarea reziduurilor celulare datorită expresiei crescute a moleculelor de captare, favorizând astfel rezolvarea inflamației. Reacția la antigeni este reglată de GC prin influențarea prezentării antigenului, cât și prin modularea activității celulelor T. Glucocorticoizii inhibă maturarea, promovează apoptoza și atenuază prezentarea antigenului în celulele dendritice, reglează timopoieza prin inducerea apoptozei limfocitelor și atenuază semnalizarea receptorilor celulelor T. Astfel, GC în concentrații terapeutice exercită efecte antiinflamatoare puternice atât asupra sistemului imun înăscut, cât și adaptiv. Datorită acestor efecte antiinflamatoare, GC reprezintă un pilon al terapiilor imunosupresive. Glucocorticoizii sintetici (dexametazona, metilprednisolon, prednisolon) prezintă o potență mai mare în comparație cu cortizolul, datorită timpului de înjumătățire mai lung în plasmă, absorbției mai bune și reducerii legării cu globulinele specifice [7].

Glucocorticoizii, prin suprimarea răspunsului imun adaptiv, joacă un rol important în modularea mai multor funcții biologice în celulele imune și în diferite organe și țesuturi. Cercetările recente sugerează că GC ar putea avea atât efecte stimulatoare, cât și inhibitoare asupra răspunsului imun, în funcție de concentrația lor în sânge și de durata administrării. Din punct de vedere clinic, utilizarea GC ar putea fi benefică în prevenirea deteriorării structurilor pulmonare în SARS-CoV-2 prin inhibarea producției de citokine. În stadiul primar al inflamației, GC scad exudația celulară inflamatoare, fagocitoza și dilatarea capilară, iar în stadiul inflamator sever

pot inhiba fibroblastele și proliferarea lor excesivă cu diminuarea proceselor de fibroză [1].

Mecanismele de acțiune ale glucocorticoizilor.

Cortizolul, glucocorticoid endogen produs de cortexul suprarenal și eliberat prin buna funcționare a axului hipotalamic-hipofizar-suprarenal, este esențial pentru menținerea funcțiilor vitale. În condiții fiziologice se produc aproximativ 20 mg de cortizol în 24 de ore. Situațiile de stres fizic sau psihologic, infecții, traume sau intervenții chirurgicale pot duce la o creștere fiziologică a secreției de cortizol de până la 150-200 mg. În unele circumstanțe, asociate cu inflamații marcate (sepsis etc.), capacitatea glandei suprarenale de a produce cortizol poate fi insuficientă pentru a menține funcțiile vitale cu dezvoltarea insuficienței suprarenale relative. Funcțiile critice ale GC pentru supraviețuire implică prezența receptorilor glucocorticoizi în reglarea proceselor de transcripție a genelor. Receptorul glucocorticoid poate funcționa cel puțin la trei niveluri: I – recrutarea mecanismului general de transcriere; II – modularea acțiunii factorului de transcripție prin interacțiuni directe proteină-proteină; III – modularea structurii cromatinei pentru a permite asamblarea altor proteine reglatoare ale genelor și a proceselor generale de transcriere pe ADN. Interacțiunile dintre receptorii corticosteroidi și genele-țintă, în special cele legate de sistemul imun, par să fie printre mecanismele responsabile de efectele antiinflamatoare observate la dozele farmacologice ale GC. În plus față de efectele genomice, glucocorticoizii au acțiuni non-genomice cu relevanță terapeutică semnificativă. Se consideră că aceste efecte sunt mediate de trei mecanisme diferite: interacțiuni fizico-chimice cu membranele celulare, influențarea receptorului glucocorticoid membranar și/sau celui citosolic. Acțiunile non-genomice ale GC pot juca un rol în gestionarea bolilor inflamatoare [2].

Glucocorticoizii au capacitatea de a suprima inflamația prin reducerea activării mai multor mediatori produși de organism în timpul infecției și inflamației. Glucocorticoizii își pot realiza efectele multiple prin mecanism genomic și non-genomic (*figura 1*). Mecanismul genomic se reduce la penetrarea rapidă în celulă datorită lipofilității cu legarea de un receptor citoplasmatic pentru corticosteroidi (RC), cu formarea unui complex care se translocă în nucleu, unde se leagă de elementul de răspuns glucocorticoid (GRE). Acest complex mărește transcrierea unui număr de gene antiinflamatoare, inclusiv cele care codifică subunitatea inhibitorie I κ B, care inhibă activarea factorului nuclear NF- κ B, gene care codifică citokinele IL-4, IL-10, IL-13 și TGF β . Complexul corticosteroid-CR inhibă legarea factorilor de transcripție proteina activatoare 1 (AP-1) și factorul

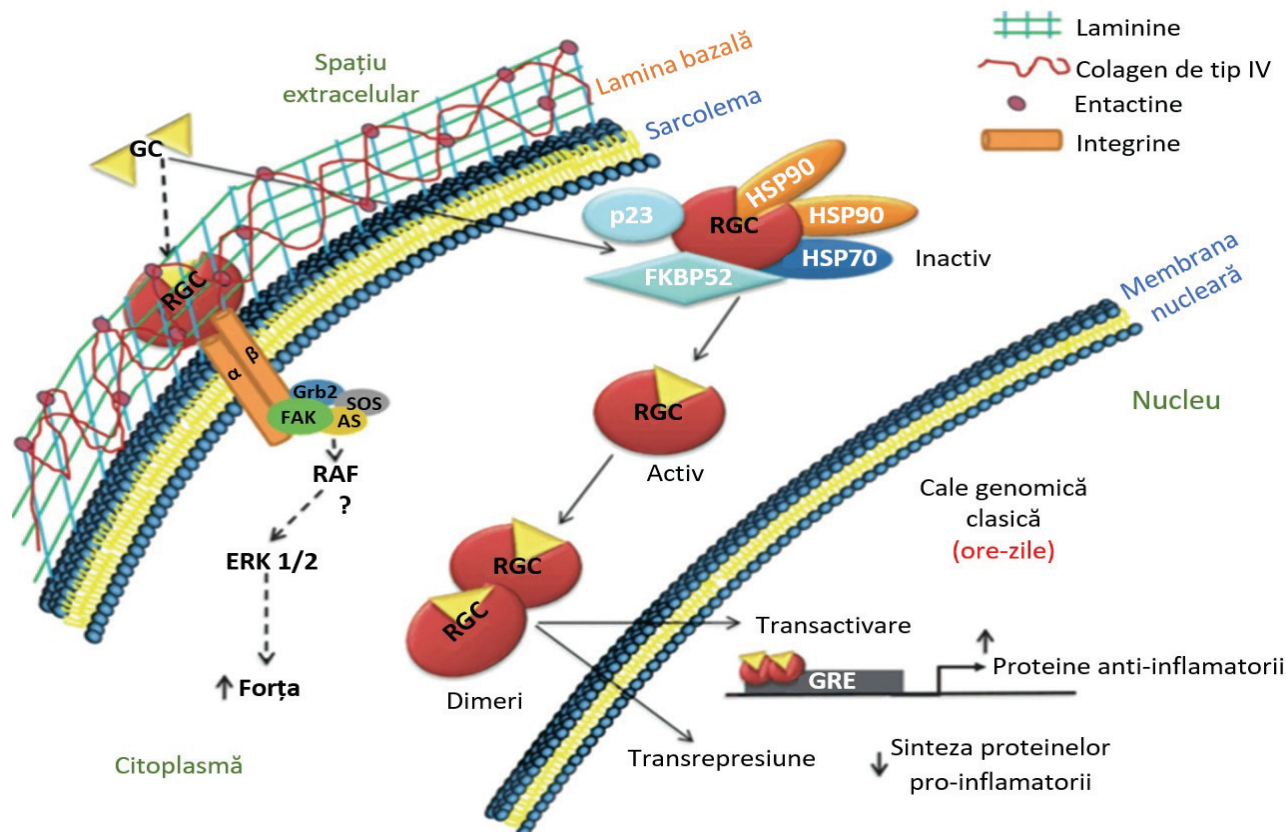
nuclear kappa B (NF- κ B) la elementele lor de răspuns, reducând astfel producția de citokine pro-inflamatoare IL-1 β și TNF α în macrofagele activate. Glucocorticoizii cresc, de asemenea, sinteza lipocortinei-1, care inhibă fosfolipaza A2 cu diminuarea cascadei acidului arahidonic, precursorul eicosanoidelor și factorul de activare a trombocitelor. [2, 3, 32].

Mecanismul genomic de acțiune este mediat de formarea complexului cu receptorul citoplasmatic al GC care generează majoritatea efectelor antiinflamatoare și imunosupresive. Complexul format se translocă în nucleu, unde inhibă transcrierea genelor implicate în activarea leucocitelor și în reglarea funcției celulelor epiteliale, stromale și endoteliale. Acest lucru generează o reducere a citokinelor pro-inflamatoare, a chemokinelor și a moleculelor de adeziune celulară și a altor enzime care sunt implicate în răspunsul inflamator. În mod specific, efectele sunt: o reducere a recrutării celulelor albe din sânge (inclusiv monocite-macrofage, cu excepția neutrofilelor) în zonele afectate, inhibând în continuare eliberarea semnalelor chemotactice și expresia citokinelor care reglementează funcția macrofagelor, celulelor endoteliale, activitatea limfocitelor (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α și factor de stimulare a coloniilor de monocite granulocitare) și proliferarea fibroblastelor, precum și inhibă eliberarea histaminei din bazofile [1, 26].

Mecanismul non-genomic este mai rapid și este mediat de interacțiunile cu receptorul citoplasmatic sau membranar al GC. În câteva secunde sau minute se activează o cascadă de efecte: a) inhibarea fosfolipazei A2, mediată de o sinteză crescută a lipocortinei-1, cu blocarea cascadei acidului arahidonic și micșorarea producției de prostaglandine, leucotriene și a factorului de activare a trombocitelor; b) influențarea asupra proliferării limfocitelor B și T; c) inhibarea funcției monocitelor; d) reducerea nivelului complementului (la concentrațiile mari de GC). Activitatea antiinflamatoare și imunodepresivă a GC influențează concentrația, distribuția și funcția leucocitelor periferice, afectează activitatea limfocitelor B și T; crește numărul și activitatea neutrofilelor, iar în macrofage inhibă cascada acidului arahidonic și formarea prostaglandinelor, leucotrienelor și a factorului de activare a trombocitelor [1, 26].

În baza celor relatate, se poate concluziona [16]:

Acțiune genomică: acțiune care modulează expresia genelor, implică procese transcripționale în care un factor transcripțional activat se translocă în nucleu și leagă promotorii genei pentru a le modula expresia. Astfel de procese necesită un anumit timp și sunt întârziate (minute, ore, zile).



Legenda: GC: glucocorticoid; GCR: receptor glucocorticoid; mRNA: ARN mesager; TF: factor de transcripție.
 Figura 1. Mecanismul de acțiune al glucocorticoizilor sintetici [1]

Acțiune non-genomică: acțiuni care nu modulează expresia genelor, nu implică procese transcripționale sau sinteză proteică, dar promovează efecte rapide asupra membranei celulare pentru a activa anumite căi de transducție a semnalului. Acțiunea se dezvoltă rapid (secunde, minute).

Eficacitatea și siguranța glucocorticoizilor în infecția SARS CoV-2.

Utilizarea glucocorticoizilor (GC) la pacienții cu infecția SARS CoV-2 a fost controversată la începutul pandemiei, inclusiv de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), în principal pe baza studiilor efectuate la pacienții cu sindrom respirator acut sever (SARS) și sindrom respirator din Orientul Mijlociu (MERS), care au sugerat că GC sistemici nu aveau nici un efect asupra mortalității, dar ar putea crește replicarea virală și prelungi persistența infecției virale. O analiză sistematică recentă a raportat că utilizarea GC poate fi dăunătoare pacienților cu COVID-19 [Kronbichler A., 2020]. Studiile mici ulterioare și clinice randomizate au raportat îmbunătățirea rezultatelor clinice la pacienții cu COVID-19 tratați cu GC [4, 9, 13, 14, 21, 22, 34].

Glucocorticoizii au fost folosiți ca opțiuni primare pentru imunomodulare în timpul infecției cu SARS-CoV (2003), iar administrarea în timp util a

asigurat ameliorarea febrei, infiltrării pulmonare și oxigenarea. Momentul administrării și doza GC sunt foarte critice, deoarece utilizarea prea devreme previne activarea sistemului imun al organismului, crește încărcătura virală și, în cele din urmă, promovează efecte adverse, iar folosirea în principal la pacienții cu boală critică cu furtună citokinică poate fi efektivă. În același timp, utilizarea pe termen scurt (3-5 zile) și cu doze mici de metilprednisolon (1-2 mg/kg/zi) poate prezenta rezultate mai bune la pacienții cu afecțiuni critice cu COVID-19 [4, 9, 19, 34].

Un șir de studii au arătat că utilizarea GC la pacienții cu SARS, MERS și gripă nu a fost asociată cu beneficiu de supraviețuire și cu posibile leziuni. Pacienții cu SARS cărora li s-au administrat GC au raportat evenimente adverse, precum necroză avasculară, psihoză, diabet și clearance viral întârziat. Pacienții cu gripă manifestă un risc mai mare de mortalitate și infecții secundare la utilizarea GC [21, 23].

Eficacitatea și siguranța GC în COVID-19 este contradictorie și discutabilă, fiind determinată de numărul mic al studiilor clinice randomizate și de faptul că nu au atins dimensiunea necesară a eșantionului. În plus, un șir de factori, precum inițierea terapiei cu oxigen sau a ventilației mecanice,

tipul de corticosteroid, doza și durata administrării și medicamentele antivirale sau antiinflamatoare concomitente au variat semnificativ între studii. Mai mult, au fost incluse studii efectuate atât în secțiile de terapie intensivă, cât și în secțiile obișnuite, ceea ce a crescut heterogenitatea generală [17].

Organizația Mondială a Sănătății, în baza unui număr mare de studii observaționale și studii randomizate controlate referitoare la utilizarea GC la pacienții cu COVID-19, a recomandat, începând cu 2 septembrie 2020, folosirea GC pentru tratamentul pacienților cu COVID-19 sever și critic. Ghidul privind gestionarea sepsisului recomandă administrarea GC la pacienții cu COVID-19 sever aflați la ventilație mecanică cu SDRA și la pacienții cu COVID-19 și șoc refractar [van Paassen J., 2020]. Meta-analiza, efectuată de grupul de lucru al OMS, a concluzionat că inițierea GC sistemici a fost asociată cu o mortalitate mai mică la 28 de zile pentru toate cauzele la pacienții cu boală critică COVID-19. În consecință, OMS a emis două recomandări cu privire la tratamentul cu GC al pacienților cu COVID-19: 1) terapia cu GC sistemici trebuie inițiată la pacienții cu starea severă și critică, pentru care terapia este definită ca 6 mg/zi dexametazonă intern sau intravenos sau 50 mg de hidrocortizon intravenos la fiecare 8 ore, timp de 7 până la 10 zile; 2) utilizarea glucocorticoizilor în COVID-19 non-sever nu este recomandată [7].

Utilizarea GC în tratamentul SDRA este controversată. Datele observaționale din SARS și MERS sugerează că imunomodularea cu regimuri de metilprednisolon cu doze mari ar putea fi efectivă în modularea răspunsurilor inflamatoare și a leziunilor pulmonare. Pe de altă parte, alte studii au arătat că utilizarea GC este asociată cu un risc crescut de infecție bacteriană, mortalitate crescută, întârzierea eliminării virale și chiar rezistență antivirală în pneumonia asociată cu gripa sau SDRA. Cercetările clinice limitate în prezent nu susțin utilizarea GC în tratamentul SDRA la pacienții cu COVID-19. OMS nu a recomandat utilizarea GC în tratamentul pneumoniei virale sau al SDRA, deoarece nu există nicio dovadă convingătoare pentru beneficiile terapeutice ale corticosteroizilor în tratamentul COVID-19 [11, 13, 20].

Tratamentul cu GC este controversat în SDRA sever, dar mulți medici folosesc acest tratament la pacienții cu acest sindrom viral sever. Utilizarea acestuia nu este recomandată pacienților cu COVID-19, pe baza datelor de la pacienții cu gripa H1N1, SARS și MERS. Utilizarea curentă a GC în timpul infecției cu COVID-19 este limitată la pacienții cu complicații letale legate de furtuna citokinică, precum SDRA, leziuni cardiace acute, insuficiență renală și la pacienți cu niveluri serice mai ridicate de D-dimeri. Ghidurile internaționale recomandă utilizarea unor

doze moderate de GC pentru o perioadă scurtă de timp, numai în cazul în care parametrii hemodinamici nu s-au ameliorat prin infuzia de lichide și utilizarea medicamentelor vasoconstrictoare. Metilprednisolonul în doze de 40 mg/zi timp de 4-5 zile, asociat la tratamentul cu tocilizumab, poate fi util în timpul furtunii citokinice și poate determina evitarea efectului rebound după întreruperea antagonistului IL-6 [27].

Glucocorticoizii, prin capacitatea de a stopa sau de a întârzia progresia pneumoniei, s-au dovedit a fi eficienți pentru tratamentul SDRA. Proprietățile imunodepresive și antiinflamatoare marcate sunt responsabile de reducerea inflamației sistemice și extravazării lichidului exudativ în țesuturile pulmonare, promovarea inactivării inflamosome-ului și prevenirea deteriorării alveolare difuze. Prin aceste mecanisme, GC pot ameliora hipoxemia și pot proteja în mod eficient pulmonii, prevenind progresia insuficienței respiratorii. GC pot reduce temperatura corpului și pot ajuta la ameliorarea simptomelor de intoxicație cauzată de hipertermie [23].

Nu există date suficiente cu privire la eficacitatea terapiei adjuvante cu GC la pacienții infectați cu SARS-CoV2 cu infecții severe ale tractului respirator inferior. Pe baza dovezilor disponibile, utilizarea corectă a GC cu doze mici poate oferi avantaje de supraviețuire pentru pacienții cu afecțiuni critice cu SARS-CoV2. Cu toate acestea, acest tratament la pacienții cu SDRA refractar, sepsis sau șoc septic trebuie efectuat cu prudență în conformitate cu situația clinică [23].

Glucocorticoizii ar putea reduce febra și îmbunătăți oxigenarea prin suprimarea inflamației sistemice și pulmonare, dar pot întârzi eliminarea virusului și crește încărcătura virală. Dovezile actuale sugerează că utilizarea de rutină a GC la pacienții cu COVID-19 cu pneumonie virală sau SDRA nu este recomandată, cu excepția cazului în care pacientul are șoc septic refractar sau bronhopneumopatie obstructivă cronică în exacerbare [6].

Situația clinică determină alegerea celui mai adecvat GC și a modului de administrare, ținând cont de raportul risc/beneficiu și susceptibilitatea individuală a pacienților. A devenit clar că o înțelegere a modului în care GC își exercită efectele într-o celulă și maniera specifică a țesuturilor este crucială pentru dezvoltarea de noi strategii terapeutice pentru a maximiza efectele benefice și a minimiza efectele adverse. GC pot avea beneficii terapeutice majore, dar administrarea lor, în special de durată și la doze mari, este asociată cu efecte adverse severe, ce limitează terapia cu corticosteroizi. Aceste efecte adverse includ tulburări metabolice (diabetul, dislipidemia, hiperglicemia etc.) și disfuncții cauzate de efectele

farmacologice (atrofia pielii, reducerea proliferării keratinocitelor și fibroblastelor, perturbarea vindecării plăgilor, osteoporoză, fracturi, hipertensiune arterială, insuficiența suprarenală cu sindromul Cushing iatrogen, rezistența la GC etc.) și sunt legate de efectele pleiotrope ale GC, care acționează asupra aproape tuturor tipurilor de celule din organism. Diferențierea efectelor dorite și nedorite ale GC s-au bazat pe presupunerea că aceste efecte au fost mediate prin transactivare și transrepresie prin receptorii glucocorticoizi. Efectele adverse s-au considerat a fi induse de transactivare, deoarece genele induse de acest mecanism sunt implicate în sinteza glucozei și în metabolism. Efectele antiinflamatoare au fost atribuite în mare parte transrepresiei mediate de factorii de transcripție (AP-1 (proteina activatoare-1), factorul nuclear kappa B (NFκB)) [10, 18].

În cadrul meta-analizei s-a arătat că efectul GC asupra supraviețuirii pacientului depinde de severitatea bolii. S-a concluzionat că administrarea de GC sistemici, comparativ cu îngrijirea obișnuită sau cu placebo, a fost asociată cu o mortalitate mai mică la 28 de zile la pacienții internați în terapie intensivă, în timp ce utilizarea corticosteroizilor are efecte dăunătoare asupra supraviețuirii pacienților care nu necesită oxigen. Pacienții cu COVID-19 care ar putea beneficia de terapia cu GC sunt în minoritate, deoarece majoritatea pacienților cu COVID-19 sunt cu o boală ușoară sau moderată și nu necesită internare în spital. S-a constatat, că pacienții cu respirație spontană tratați cu GC au avut mai puține cerințe de intubație și ventilație mecanică, dar o rată a mortalității mai mare decât pacienții care nu au primit corticosteroizi. Aceste constatări importante, deși aparent incongruente, subliniază ipoteza că utilizarea GC ar putea îmbunătăți funcția respiratorie (la pacienții care iau deja oxigen), în timp ce probabil crește riscul de deces (la pacienții care nu necesită încă oxigen). Unii autori au constatat o rată redusă a mortalității numai la pacienții vârstnici (>60 de ani) tratați cu GC, iar alții au relatat că terapia cu corticosteroizi în doze mici sau puls-terapie pare să aibă un rol benefic în managementul pacienților gravi sau cu afecțiuni critice, inclusiv la cei cu afecțiuni pulmonare [17].

Utilizarea metilprednisolonului 1-2 mg/kg/zi intravenos timp de 5-7 zile a fost evaluată la pacienți cu pneumonie COVID-19 severă confirmată care a progresat spre insuficiență respiratorie acută. Aceasta a fost asociată cu o diminuare a numărului de zile pentru normalizarea febrei și a terapiei suplimentare cu oxigen, îmbunătățirea mai rapidă a SpO₂. Tratatamentul cu metilprednisolon a scăzut riscul de deces în rândul pacienților cu SDRA. Pentru gestionarea furtunii citokinice au fost recomandate doze mai

mari de metilprednisolon – 60-125 mg la fiecare 6 ore, timp de până la 3 zile, urmată de reducerea dozei atunci când nivelurile proteinei C reactive încep să scadă [21].

Studiul RECOVERY a arătat că dexametazona în doza de 6 mg o dată pe zi timp de până la zece zile, comparativ cu standardul de îngrijire, a redus cu o treime decese la pacienții aflați la ventilație mecanică invazivă (29,0% vs 40,7%), cu o cincime la pacienții cărora li s-a administrat oxigen fără ventilație mecanică invazivă (21,5% față de 25,0%), dar practic nu a influențat mortalitatea la pacienții care nu primeau suport respirator (17,0% față de 13,2%) [2, 3, 5, 7, 14, 15, 18, 30, 32].

Analiza critică a studiului RECOVERY a relevat mai multe limitări. În primul rând, nu au fost disponibile date cu privire la nivelul suportului de oxigen, care ar fi putut dezvălui beneficii diferențiale sau daune ale tratamentului cu dexametazonă. Necesitatea unor niveluri mai ridicate de oxigen ar fi putut fi un bun indicator al faptului că infecția severă SARS-CoV-2 cu sindrom respirator acut a cauzat un anumit grad de leziuni pulmonare și că acești pacienți ar putea beneficia de terapie cu dexametazonă. În al doilea rând, majoritatea pacienților nu au primit remdesivir. Datele recente au relatat că monoterapia cu remdesivir nu reduce mortalitatea, dar administrarea agentului antiviral ar putea influența efectele benefice ale dexametazonei la pacienții cu oxigen suplimentar sau cu ventilație mecanică. Asocierea remdesivirului și dexametazonei ar putea determina un beneficiu aditiv prin faptul că preparatul antiviral îmbunătățește clearance-ul viral, iar glucocorticoidul îl scade, ceea ce poate influența efectele dăunătoare ale răspunsului inflamator la COVID-19. În al treilea rând, au fost absente datele despre clearance-ul viral, care este probabil un factor important în determinarea prejudiciului versus beneficiul dexametazonei. Răspunsul normal la infecția virală este determinat de reglarea transcripțională a interferonilor și recrutarea celulelor-gazdă inflamatoare. Dacă corticosteroizii ar fi administrați în faza de replicare intensă a virusului, s-ar putea suprima răspunsurile antivirale ale gazdei cu declanșarea de leziuni pulmonare mai severe. În caz că GC sunt administrați atunci când controlul viral a fost realizat, aceștia pot avea un efect benefic prin reducerea inflamației și a severității leziunilor pulmonare acute. Conform studiului RECOVERY, administrarea dexametazonei cu o durată de până la 10 zile a rezultat cu o scădere a mortalității la pacienții ce au necesitat suport respirator non-invaziv sau ventilație mecanică invazivă, la fel au beneficiat pacienții la care s-a administrat dexametazona după 7 zile de la începutul simptomelor COVID-19. Unele dovezi sugerează că infecția cu SARS-CoV-2, spre deosebire de gripă,

ar putea fi eliminată în mare parte la majoritatea pacienților în decurs de 7 zile. În acest context ar fi binevenite datele despre efectele GC la pacienții spitalizați cu COVID-19 în studii privind clearance-ul viral și răspunsurile imune endogene, atât înainte, cât și după administrarea dexametazonei, ceea ce ar putea oferi informații despre potențialele efecte benefice și nedorite. Studii mai detaliate despre dexametazonă la pacienții spitalizați care primesc suport respirator, de rând cu datele microbiologice și ale funcției respiratorii, ar putea ajuta la determinarea faptului dacă beneficiul dexametazonei este dependent de nivelul suportului de oxigen și al parametrilor respiratorii. Un dezavantaj important al studiului a fost că nu s-au descris datele despre apariția hiperglicemiei în momente diferite de timp și după utilizarea dexametazonei, având în vedere riscurile potențiale ale acestei complicații la pacienții cu diabet zaharat. Ar prezenta interes și interacțiunile GC cu noi terapii benefice pentru COVID-19, inclusiv anticorpi monoclonali, anticoagulante, antiinflamatoare specifice și agenți antivirali [2, 12].

Studiile recente au demonstrat un mare interes privind rolul GC în atenuarea leziunilor pulmonare și sistemice la pacienții cu COVID-19 datorită proprietăților lor puternice antiinflamatoare și antifibrotice, în special pentru dexametazonă, un corticosteroid inclus în lista medicamentelor esențiale ale OMS și care este disponibil în întreaga lume la un cost redus. Acest medicament acționează ca un imunosupresor cu spectru larg și are o activitate mai mare în condiții inflamatoare și autoimune. Studiul RECOVERY randomizat (2104 pacienți tratați cu dexametazonă și 4321, cu tratament-standard), realizat de Universitatea din Oxford, a declarat dexametazona ca primul tratament din lume dovedit eficient în reducerea riscului de deces la pacienții cu forme grave COVID-19. Dexametazona a determinat o mortalitate redusă (la 28 de zile) la pacienții cu COVID-19 care au primit VMI sau terapie cu oxigen fără VMI, dar nu și la pacienții fără suport respirator. Acest model de răspuns la dexametazonă confirmă faptul că un răspuns imun hiperactiv contribuie mai mult la morbiditate și mortalitate decât efectul direct al virusului în formele mai severe ale bolii. Într-adevăr, persoanele infectate cu SARS-CoV2 nu prezintă simptome decât după câteva zile de la infecție, când daunele colaterale cauzate de răspunsul imun contribuie adesea la boală [18, 25].

Van Paassen J. și coaut. (2020), în reviuul sistematic și meta-analiza privind eficacitatea și siguranța GC la pacienții cu COVID-19, au susținut efectul pozitiv al terapiei cu corticosteroizi asupra mortalității în COVID-19, așa cum a fost raportat pentru prima dată în studiul RECOVERY. La pacienții cu COVID-19,

necesitatea de ventilație mecanică a fost mai mică la pacienții tratați cu corticosteroizi. Datele referitoare la ipoteza că ar putea exista un semnal de clearance viral întârziat, o creștere a consumului de antibiotice și a infecțiilor în grupul cu GC au fost prea rare pentru a face concluzii ferme. Cu toate acestea, acest lucru nu pare să ducă la o spitalizare prelungită sau la creșterea mortalității. Pacienții cu COVID-19 sever se confruntă cu o dublă problemă. Pe de o parte, există inflamație excesivă, care duce la tromboză pulmonară și leziuni pulmonare acute sau SDRA, iar pe de altă parte, este necesară eliminarea infecției virale în sine. Confirmarea faptului că există predominant un efect benefic al GC asupra mortalității este congruentă cu raționamentul fiziopatologic și cunoștințele anterioare [30].

Un studiu a investigat aranjamentul structural al proteinei nucleocapsidice N, explicând primii pași ai interacțiunii sale cu acidul nucleic în etapele inițiale ale asamblării structurii virusului. Proteina N a SARS CoV-2 are aproape 90% identitate de secvență de aminoacizi cu SARS-CoV, iar anticorpii proteinei N a SARS-CoV pot reacționa încrucișat cu COVID-19, dar nu pot oferi imunitate încrucișată. În mod similar cu SARS-CoV, proteina N a SARS CoV-2 poate juca un rol important în suprimarea interferenței ARN pentru a depăși apărarea gazdei. Pe modelele experimentale, proteina N a SARS-CoV a avut patogenitate și ar putea induce reacții inflamatoare pulmonare evidente și leziuni pulmonare acute, care au fost legate de creșterea și dezechilibrul citokinelor pro-inflamatoare și antiinflamatoare. GC ar putea atenua în mod eficient reacția inflamatoare pulmonară indusă de proteina N a SARS-CoV, susținând rolul benefic al steroizilor asupra reacțiilor inflamatoare cauzate de proteina N a actualului SARS CoV-2 [8].

Comisia Națională de Sănătate a Chinei, în a cincea versiune de studiu a schemei de diagnostic și tratament pentru pneumonită în COVID-19, a furnizat o strategie de tratament pentru cazurile severe și tratamentul sistemic cu GC (metilprednisolon <1-2 mg/kg, timp de 3-5 zile) și a recomandat-o pentru a fi o terapie adjuvantă. S-a arătat că terapia sistemică cu GC în primele 3-5 zile la pacienții severi ar putea spori saturația oxigenului (SaO₂) și raportul presiunea arterială a oxigenului și fracția inspiratorie de oxigen (PaO₂/FiO₂), dar corticosteroizii nu au exercitat nicio intervenție asupra supraviețuirii pacienților atât cu SDRA, cât și cu șoc sau cu leziuni poliorganice. S-a concluzionat că GC în faza SDRA ar inhiba în mod eficient furtuna inflamatoare și ar câștiga timp prețios pentru controlul infecției și prevenirea leziunilor și șocurilor poliorganice secundare, ceea ce implică faptul că GC au efecte biologice sinergice atunci când sunt combinați cu alte tratamente. Cu toate

acestea, se crede că creșterea diferitor citokine pro-inflamatoare indusă de COVID-19 poate fi suprimată de GC cu doze mici în cure scurte într-un stadiu incipient al bolii, dar poate să nu fie eficientă într-o etapă ulterioară a bolii, cum ar fi SDRA și leziunile poliorganice. Dacă putem reduce procentul de progres la furtuna citokinică, chiar dacă nesemnificativ statistic, prin utilizarea timpurie a GC, mai mulți pacienți vor fi salvați [8, 20].

Terapia cu GC este utilizată pe scară largă în rândul pacienților cu afecțiuni critice în alte infecții cu coronavirus (SARS, MERS). Corticosteroizii au fost administrați pacienților infectați cu SARS-CoV-2 în secțiile de terapie intensivă. Glucocorticoizii prezintă efecte farmacologice la orice doză relevantă terapeutic prin mecanisme genomice clasice. Unele efecte imunosupresive se bazează pe transactivare, iar GC induc transcrierea genei și sinteza proteinelor inhibitorilor NF-κB și a lipocortinei-1. Prin inhibarea semnalizării NF-κB, GC induc inhibarea sintezei proteinelor IL-1, IL-6, factorului de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage și ciclooxigenazei-2 inductibilă. Glucocorticoizii reduc proliferarea, activarea, diferențierea și supraviețuirea celulelor T și a macrofagelor, precum și inhibă transcrierea și acțiunea diferitor citokine. Glucocorticoizii inhibă citokinele pro-inflamatoare IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α și IL-17 pe bază de Th1 și macrofage [28].

Beneficiul utilizării GC în tratamentul pacienților cu COVID-19 sever este controversat. O meta-analiză, bazată în principal pe dovezile SARS și MERS, a afirmat că GC ar crește mortalitatea și ar întârzia eliminarea virusurilor în infecțiile cu coronavirus. Astfel, GC nu trebuie administrați pentru tratamentul leziunilor sau șocului pulmonar indus de SARS-CoV-2. Studiile publicate recent indică, de asemenea, că utilizarea corticosteroizilor nu este benefică pentru pacienții cu COVID-19 (cu excepția cazurilor severe), iar GC în doze mari sunt asociați cu mortalitatea. Majoritatea pacienților cu COVID-19 discutați în aceste studii nu sunt cazuri severe. Inspectarea studiilor incluse și analizate prin meta-analiză, a demonstrat, că un singur studiu a descris numărul pacienților cu tratament cu GC și non-corticosteroizi în grupul sever și în grupul non-sever. Studiul a demonstrat beneficiul utilizării corticosteroizilor în infecția severă cu SARS-CoV. Un alt comentariu, care a fost elaborat de medicii din prima linie din China, a arătat că GC ar putea avea unele beneficii pentru pacienții cu boală critică cu COVID-19. Terapia sistemică cu corticosteroizi ar putea promova saturația oxigenului și PaO₂/FiO₂, dar nu ar putea să amelioreze mortalitatea la pacienții critici cu COVID-19 [28].

Dovezile actuale arată că SARS-CoV-2 induce o creștere a unei game mici de citokine, iar utili-

zarea GC ar putea fi benefică pentru a contracara o gamă largă de citokine. SARS-CoV-2 provoacă limfocitopenie relativ gravă și o disfuncție a limfocitelor. Glucocorticoizii, prin stimularea excesivă a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale ar putea exacerba limfocitopenia. Din aceste considerente, utilizarea GC în COVID-19 este o sabie cu două tăișuri, iar doza, durata și momentul terapiei vor fi cruciale [28].

Una dintre problemele ce necesită rezolvare o constituie utilizarea GC în combinație cu medicamentele antimalarice, inhibitoare serinei proteazei, preparatele antivirale și antiinflamatoare specifice (inhibitorii IL-1β, IL-6 etc.) pentru a estima efectul sinergic sau antagonist. În cadrul unui studiu clinic s-a comparat utilizarea hidroxiclorochinei în monoterapie, cu asocierea hidroxiclorochină (600 mg/zi timp de 10 zile) + dexametazonă (20 mg/zi timp de 5 zile și 10 mg/zi pentru următoarele 5 zile) în tratamentul pacienților cu SDRA cauzat de SARS-CoV-2 (faza III), care a demonstrat o reducere a ratei mortalității în grupul tratat combinat (46% versus 61,8%) [1].

Tratamentul sistemic cu GC în asociere cu agenți antivirali, inclusiv inhibitori ai neuraminidazei (oseltamivir, peramivir, zanamivir etc.), ganciclovir, aciclovir și ribavirină, care au fost recomandați anterior în practica clinică pentru tratamentul virusului gripal, nu este recomandat pentru SARS-CoV-2. Terapia cu corticosteroizi pentru tratamentul leziunilor sau șocului pulmonar indus de SARS-CoV-2 nu a fost recomandată [23].

Glucocorticoizii sistemici nu trebuie utilizați la copiii cu SARS-CoV-2, deoarece nu există inflamații pulmonare semnificative la copii. Cu toate acestea, terapia cu GC poate fi utilă atunci când copiii necesită ventilație și dezvoltă SDRA, deși efectele benefice ale acestui tratament nu sunt consistente și exacte [23].

Rapoartele preliminare indică faptul că GC inhalatori pot fi benefici la pacienții cu COVID-19. Ciclesonida, un GC inhalator, s-ar putea dovedi o terapie eficientă, deoarece are citotoxicitate scăzută și poate suprima puternic creșterea SARS-CoV-2 *in vitro* [10, 24].

Un studiu *in vitro* a arătat că ciclesonida poate suprima replicarea SARS-CoV-2 în celule cultivate la concentrații mici cu o citotoxicitate scăzută. Această observație sugerează că efectul ciclesonidei a fost specific coronavirusului și, prin urmare, poate fi un medicament candidat pentru tratamentul infecției cu SARS-CoV2. În comparație cu ciclesonida, replicarea virală nu a fost suprimată de dexametazonă și fluticazonă. Concentrații mari de ciclesonidă pot fi administrate sugarilor, datorită siguranței sale. Inhalarea ciclesonidei poate reduce replicarea virală și poate controla inflamația în plămâni, deoarece nu

penetreează în mod semnificativ în fluxul sanguin și rămâne în țesutul pulmonar. Astfel, ciclesonida, luând în considerare echilibrul dintre beneficiul și riscul său, este recomandată pentru tratamentul pacienților cu pneumonie SARS-CoV2 [23].

Un studiu *in vitro* a investigat efectul GC inhalatori asupra replicării SARS-CoV. Acest studiu a sugerat că ciclesonida interacționează cu proteina non-structurală NSP15 a coronavirusului în timpul biogenezei și suprimă replicarea virală a SARS-CoV-2. Ciclesonida este de așteptat să reducă replicarea virală și să controleze inflamația în plămâni, cu efecte imunosupresive minore în comparație cu GC sistemici, deoarece exercită în principal un efect local la nivelul țesutului pulmonar. Ulterior, o serie de rapoarte de caz au semnalat efecte benefice la utilizarea acestui medicament [2].

Analiza comparativă a pacienților ce au administrat GC versus non-corticosteroizi a demonstrat că incidența supraviețuirii a fost de 74% și 62%, respectiv, iar riscul de deces sau transferare în terapia intensivă a fost de 0,2. La pacienții care necesită oxigen cu flux scăzut, cu $FiO_2 < 0,4$, incidența supraviețuirii a fost de 88% și de 86%, respectiv, iar riscul de deces sau transferare în terapia intensivă a fost de 0,7. Printre pacienții care necesită flux mare de oxigen, $FiO_2 > 0,4$, incidența supraviețuirii a fost respectiv de 50% și 9,5%. În studiul clinic randomizat RECOVERY s-a stipulat că beneficiul utilizării GC a variat substanțial în funcție de nivelul de suport respirator și poate fi proporțională cu gradul de severitate a bolii. Dovezile disponibile sugerează că pacienții care au nevoie de VMI au un beneficiu semnificativ din tratamentul cu GC, iar grupul pacienților care nu au nevoie de VMI constituie un grup mare, eterogen, variat și puțin explorat, cu diferite grade de severitate a bolii și a necesităților de susținere a oxigenului. Analiza pacienților cu COVID-19, în funcție de necesitatea de VMI sau de suport de oxigen cu flux mare, par să indice că utilizarea GC nu a fost asociată cu o scădere a mortalității sau a transferării în terapie intensivă la pacienții cu necesități reduse de oxigen. Pe de altă parte, s-a înregistrat o ameliorare semnificativă în rândul pacienților mai gravi care au nevoie de VMI sau de suport de oxigen cu flux mare [29].

Yang Li și coaut. [33] au determinat o asociere marcată dintre nivelul lactat dehidrogenazei (LDH) și severitatea bolii. S-a constatat că pacienții cu niveluri de LDH > 2 ori decât norma la internare, comparativ cu cei cu LDH < 2 ori, au fost mai predispuși să dezvolte starea critică. La analiza timpului exact al creșterii LDH, progresia radiografică și deteriorarea stării clinice s-a constatat că LDH a crescut mai devreme decât progresia spre boală severă și critică în medie cu 2,2 zile și 3,9 zile, respectiv. În mod similar, s-a observat

o progresie radiografică marcată cu o medie de 0,7 zile și 3,5 zile mai devreme înainte de progresia stării clinice la severă și critică, respectiv. S-a concluzionat, că nivelul LDH ar putea fi un marker predictiv valoros pentru a descrie gradul de severitate al bolii. Pacienții cu niveluri extrem de majorate ale LDH, de 2 ori mai mari, probabil se aflau în stadiul târziu al răspunsului inflamator excesiv și, prin urmare, au ratat fereastra terapeutică a glucocorticoizilor. Astfel, s-a estimat că GC vor fi benefici atunci când sunt administrați în stadiul incipient al răspunsului inflamator excesiv care a fost caracterizat printr-o progresie radiografică marcată și LDH < 2 ori.

Datorită gamei largi de acțiuni asupra sistemului imun, metabolismului, mușchilor scheletici, pielii, SNC, oaselor, ochilor etc., GC exercită, pe lângă efectele benefice, și unele efecte nocive, îndeosebi la utilizarea în doze mari și la termen lung. Astfel de efecte sunt determinate, de regulă, de acțiunile genomice [16].

Reacțiile adverse ale GC reprezintă o altă preocupare. Reacțiile adverse ale GC nu pot fi complet prevenite, din care considerente ar trebui să analizăm raportul beneficiu-risc. Beneficiile pot fi superioare, dacă determinăm pacienții cu criterii adecvate pentru terapia cu GC, iar riscul reacțiilor adverse poate fi redus prin scăderea dozei și a duratei utilizării. Doza inițială de metilprednisolon a constituit 40-80 mg/zi (0,75-1,5 mg/kg/zi) în cazul utilizării precoce, care a fost redusă după 3 zile de tratament, cu o durată a tratamentului până la 7 zile. Reacțiile adverse la GC în grupul cu debut precoce nu au fost mai multe decât în grupul de control, ceea ce susține strategia utilizării timpurii a GC cu doze mici până la moderate la pacienții cu risc crescut [33].

O altă preocupare la utilizarea GC reprezintă întârzierea eliminării virusului la pacienții cu COVID-19. La pacienții cu SARS-CoV, tratați cu hidrocortizon, s-a demonstrat o majorare a timpului de eliminare a virusului. Clearance-ul viral potențial întârziat nu ar trebui să atenueze beneficiile GC asupra prevenirii progresiei bolii. Relația dintre timpul de eliminare a virusului, încărcătura virală și prognosticul nu este clară la pacienții cu COVID-19 [33].

Dozele mari de GC pot prezenta dezavantaje dacă sunt administrate în momentul în care există replicare virală necontrolată, dar cu un nivel scăzut de inflamație. Deși există pericole potențiale asociate cu doze mari de corticosteroizi la tratarea pacienților cu pneumonie SARS-CoV-2, inclusiv infecții secundare și persistarea prelungită a virusului, la pacienții gravi, dacă starea de inflamație excesivă nu este controlată, citokinele ar putea provoca leziuni pulmonare grave, cu progresarea rapidă a pneumoniei cu rezultate imprevizibile și chiar ireversibile pe termen lung. În

concordanță cu rezultatele ultimelor studii (RECOVERY etc.), OMS a aprobat utilizarea argumentată și individualizată a GC (metilprednisolon, dexametazona) în tratamentul pacienților cu SARS-CoV-2, deoarece acest tratament medicamentos a dovedit că salvează vieți [1].

Momentul inițierii, dozele și durata tratamentului cu glucocorticoizi. O problemă importantă reprezintă GC utilizați, timpul inițierii terapiei și dozele de preparate. Van Paassen J. și coaut. (2020) au analizat 44 de studii, în care s-au utilizat strategii de GC foarte diverse. Astfel, metilprednisolonul a fost cel mai frecvent prescris (n=28), după care urmează prednisonul (n=5), dexametazona (n=5) și hidrocortizonul (n=4), iar în unele studii s-au permis regimuri multiple de corticosteroizi (n=9). Indicația de a începe GC a fost descrisă în 12 studii, dintre care în 3 corticosteroizii au fost inițiați la diagnostic/internare în spital, în 5 – admiterea în terapie intensivă sau deteriorarea funcțiilor pulmonare, precum și randomizate sau nerandomizate conform protocolului de studiu. În 29 de studii, s-a raportat doza de GC, inclusiv în 16 s-a utilizat o doză echivalentă de >1 mg/kg prednisolon și în 11, o doză echivalentă mai mică decât 1 mg/kg prednisolon. În două studii, a fost prezent un grup cu doze mici și mari. În studiile observaționale durata terapiei a variat între 5 și 10 zile, în studiile observaționale frecvent în funcție de starea clinică a pacienților [30].

Diagnosticul precoce și tratamentul în timp util sunt esențiale pentru infecția cu SARS-CoV2. Este necesar să se protejeze organele importante la pacienții infectați cu pneumonie și trebuie luate în considerare măsuri eficiente, cum ar fi tratamentul cu GC, pentru a preveni dezvoltarea SDRa la pacienții cu forme severe. În afară de momentul inițierii tratamentului, este important să se selecteze durata tratamentului, formulările și dozele adecvate de corticosteroizi. Principiile de bază ale selecției formulărilor de GC constau în următoarele două aspecte: un timp de înjumătățire scurt și o capacitate puternică de penetrare. Metilprednisolonul are un timp de înjumătățire de 12-36 de ore, care s-a dovedit a fi asociat cu o intensitate mai bună a imunosupresiei. Pentru managementul clinic al pacienților cu afecțiuni critice cu SARS-CoV2, se consideră adecvată terapia cu corticosteroizi (metilprednisolon, <1 mg/kg, nu mai mult de 7 zile), cu doze mici și de scurtă durată, precum și monitorizarea pe termen lung (6 luni-3 ani) a reacțiilor adverse, care pot fi întârziate la acești pacienți [23].

Inițiativa comună a Societății Europene de Medicină pentru Terapie Intensivă și a Societății de Medicină pentru Îngrijirea Critică, recomandă GC doar pe termen scurt (≤7 zile) și doze mici (≤0,5-1

mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent) la pacienți selectați SARS CoV-2 cu hipoxemie datorată bolilor subiacente sau care utilizează în mod sistematic corticosteroizi pentru afecțiuni cronice și în caz de șoc septic cu insuficiență de corticosteroizi în stare critică. Concomitent, nu este recomandată administrarea de doze mari sau de puls-terapie [6].

Ghidurile internaționale sugerează cu fermitate utilizarea GC (6 mg de dexametazonă pe cale orală sau intravenoasă zilnic sau 50 mg hidrocortizon intravenos la fiecare 8 ore) timp de 7 până la 10 zile la pacienții cu COVID-19 critic, în timp ce se recomandă condiționat să nu se utilizeze terapia cu corticosteroizi la pacienții cu COVID-19 non-sever care nu primesc suport respirator [2, 3, 5, 7, 14, 15, 18, 30, 32].

Tortajada C. și coaut. [29] au raportat că în cadrul studiului clinic randomizat GC s-au administrat (metilprednisolon 250 mg i/v o dată și 40 mg 2 ori/zi timp de 4 zile sau dexametazonă 20 mg i/v o dată timp de 5 zile, urmată de 10 mg o dată pe zi încă 5 zile) în zilele 9-16 (mediu 12 zile). Concomitent, pentru utilizarea GC ar trebui să existe o creștere a doi dintre următorii biomarkeri ai inflamației: proteină C reactivă >100 mg/L, D-dimerii >1000 ng/ml, feritina >1000 ng/ml, lactat dehidrogenază >300 mU/ml sau limfopenie <800 celule/mm. S-a efectuat un control al frecvenței respiratorii și al saturației cu oxigen. Dacă SatO₂ /SpO₂ a fost ≤92% sau raportul dintre presiunea parțială a oxigenului arterial și fracțiunea de oxigen inspirat (PaO₂/FiO₂) <300, pentru a menține SatO₂ / SpO₂ peste 95% se va administra oxigenul prin sonde nazale, măști, canule nazale, ventilația non-invazivă (VNI) sau transferarea în secția terapie intensivă pentru ventilație mecanică invazivă (VMI).

Cunoștințele noi despre patogeneza infecției cu SARS-Cov-2 vin să susțină beneficiul terapiei de imunoreglare la pacienții cu dezvoltarea fazei inflamatoare cu leziuni pulmonare extinse și poli-sistemice, care are loc, de obicei, în a doua săptămână după apariția simptomelor. Utilizarea GC se consideră cel mai bine a fi efectuată ca puls-terapie de scurtă durată (125-250 mg/zi metilprednisolon timp de 3 zile) în a doua săptămână după apariția simptomelor, când are loc de obicei reacția hiperinflamatoare. Primul studiu, efectuat pe un lot de 201 pacienți în Wuhan, a arătat o mortalitate redusă în rândul pacienților cărora li s-a administrat metilprednisolon. Studiul observațional pe 213 pacienți din Detroit a demonstrat că administrarea precoce (la a 8-a zi) a 40 mg/zi metilprednisolon timp de 3 zile a determinat o rată mai mică a necesității transferului în terapia intensivă, a utilizării ventilației mecanice și a decesului (34,9% în grupul cu GC față de 54,4% în

lotul de comparație). Studiul comparativ din Madrid cu administrarea din a 10-a zi a metilprednisolonului în doza de 1 mg/kg/zi sau sub formă de puls-terapie până la 500 mg/zi a arătat o reducere semnificativă a mortalității în lotul cu GC: 13,9% față de 23,9% în grupul de tratament-standard cu diferențe semnificative în subgrupul cu boală moderată-severă. Studiul comparativ randomizat RECOVERY a raportat că tratamentul cu dexametazonă (6 mg/zi până la 10 zile) a determinat o micșorare a decesului, în decurs de 28 de zile, de 21,6% față de 24,6% în grupul cu tratament-standard. Reducerea mortalității a fost semnificativă doar la pacienții care au primit suport respirator. Studiul brazilian dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, la pacienți cu suspiciune clinică sau radiologică de pneumonie COVID-19, cu SpO₂ ≤94% sau cu necesitate de VNI sau VMI, nu a raportat nici un beneficiu din utilizarea metilprednisolonului în doza de 0,5 mg/kg/12h sau placebo timp de cinci zile. E necesar de remarcat, că numărul mediu de zile dintre debutul bolii și randomizare a fost de 13 zile în ambele grupuri, iar circa 50% dintre bolnavi au primit GC în a 3-a săptămână de la debutul bolii, ceea ce parțial explică rezultatele neconvingătoare în decesul pacienților. În subgrupul de pacienți cu vârsta peste 60 de ani, care au avut și niveluri mai ridicate de proteină C reactivă, s-a constatat o mortalitate mai mică în rândul pacienților tratați cu metilprednisolon [22].

Ruiz-Irastorza G. și coaut. [22] au raportat în cadrul studiului că pacienții cu COVID-19, cu un profil inflamator major și compromiși respirator, cel mai probabil pot să beneficieze de terapia cu GC, care pare a fi mai eficientă numai la pacienții tratați în a doua săptămână după apariția simptomelor. S-a observat o diferență clară între utilizarea unei cure scurte de metilprednisolon cu doze reduse și cure mai prelungite de GC, prima prevenind, iar a doua fiind asociată cu un risc crescut de ambele rezultate nefavorabile. Autorii susțin utilizarea GC în puls-terapie în cadrul pneumoniei severe COVID-19. Aceste constatări sunt în concordanță cu rezultatele observate la pacienții cu lupus eritematos sistemic și alte boli autoimune în care mecanismul non-genomic al metilprednisolonului, la o utilizare pe o perioadă scurtă de timp, amplifică activitatea antiinflamatoare a GC fără efecte secundare relevante. Pe de altă parte, dozele în intervalul 40-90 mg/zi pe o perioadă de o săptămână sau mai mult sunt mai puțin eficiente și pot crește riscul de infecții datorită mecanismului genomic, care este responsabil pentru majoritatea efectelor secundare grave ale GC.

În cadrul studiului observațional, utilizarea de doze mici-moderate de GC sistemici (metilprednisolon 40-80 mg/zi sau echivalent) timp de 2-5 zile în a

10-16-a zi de la debutul maladiei a fost asociată cu un risc mai mic de deces în spital la 60 de zile la pacienții cu COVID-19 care au dezvoltat SDRA. Eficiența corticosteroizilor a fost susținută de reducerea proteinei C-reactive, marker al inflamației sistemice suprimate. Doza maximă de GC (echivalentă cu metilprednisolon de 1-2 mg/kg) a fost aproape de doză în studiul RECOVERY și recomandată de Societatea de Medicină de Urgență și Societatea Europeană de Medicină de Terapie Intensivă pentru pacienții cu SDRA. Rezultatele studiului au fost în concordanță cu alte trialuri referitor la pacienții cu SDRA în COVID-19, ce au demonstrat accelerarea rezoluției SDRA sub tratament cu doză mică de metilprednisolon (1-2 mg/kg), considerat și ca alternativă la dexametazonă [31].

Abordarea problemei efectelor terapeutice ale GC la pacienții cu COVID-19 și identificarea ferestrei terapeutice a acestora au demonstrat că pacienții aflați în faza incipientă a inflamației excesive ar putea beneficia de terapia cu GC pe termen scurt, cu doze mici până la moderate. Momentul utilizării acestora este esențial. Pe baza mecanismelor moleculare și a datelor fiziologice, inflamația joacă un rol semnificativ în progresia bolii spre SDRA (figura 2). Efectul antiinflamator al GC e puțin probabil că va funcționa în faza târzie a răspunsului inflamator excesiv și va anihila inflamația cauzată de cantitățile uriașe de citokine pro-inflamatoare. Posibil că acest lucru să fi fost motivul pentru care multe studii au ajuns la concluzii negative cu privire la utilizarea GC în secțiile de terapie intensivă sau la pacienții în stare critică. Acești pacienți aveau probabil un stadiu avansat al bolii, prea târziu pentru a fi salvați de GC. Concomitent, pentru pacienții cu forme ușoare, fără dovezi ale progresiei bolii, utilizarea GC considerăm a fi neadecvată. În majoritatea acestor cazuri sistemul imun al pacienților a fost activat într-un mod adecvat care nu ar produce niciodată citokine excesive și s-ar recupera din infecție fără intervenție ulterioară [33].

Yang Li și coaut. [33] au elaborat schema care reprezintă corelația dintre infecția cu SARS CoV-2 și fereastra terapeutică a GC (figura 3). Astfel, starea pacientului (nivelul apei din figura 3) prezentat în linia albastru-marin este rezultatul unei combinații dintre mai mulți factori, precum fundalul gazdei (maro), virulența SARS-CoV-2 (bej) și răspunsul gazdei (albastru deschis). Fereastra de intervenție (roz) este intervalul de la momentul în care pacientul are nevoie de intervenție medicală până când pacientul nu poate fi salvat prin măsuri disponibile. Teoretic, diferite tratamente au ferestre terapeutice diferite. Pentru GC fereastra terapeutică ar trebui să fie faza incipientă a inflamației excesive la pacienții cu

Fereastra terapeutică a corticosteroizilor

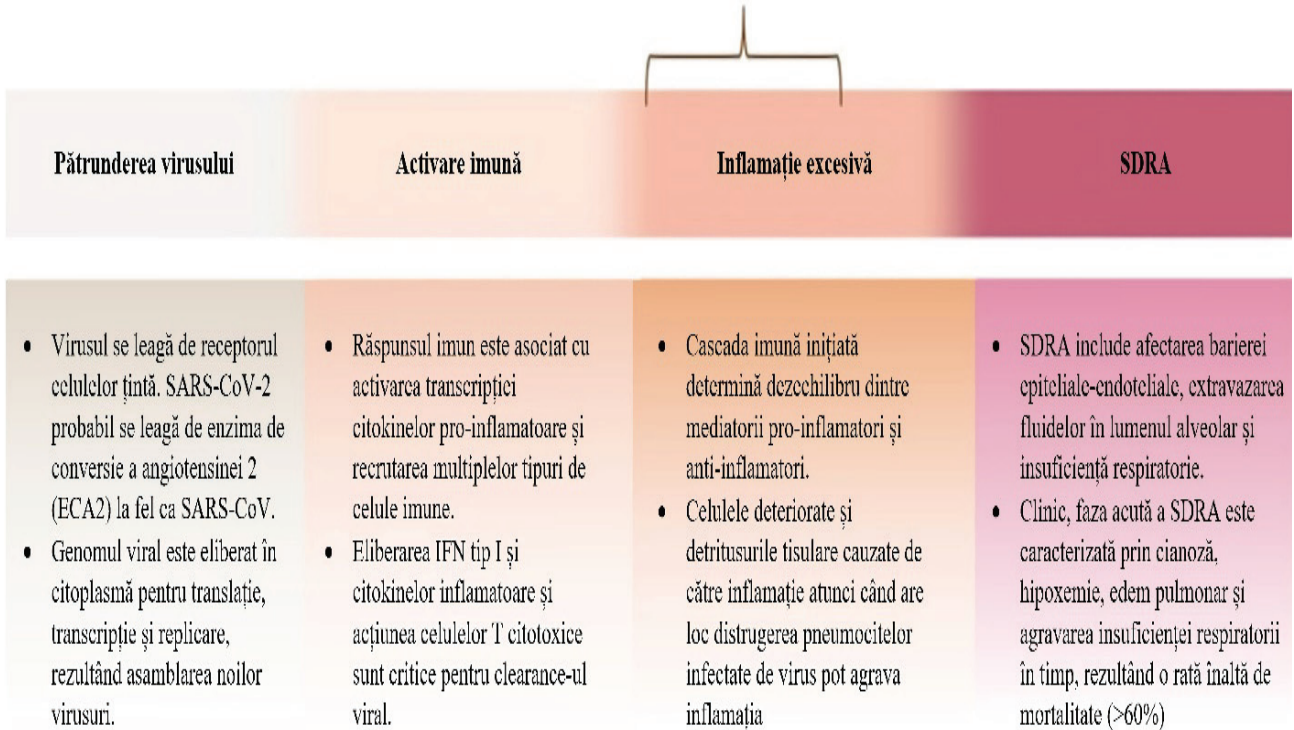


Figura 2. Schema patogeniei SDRA indusă de virus [33]. Echilibrarea eliminării virusului și a răspunsului imun al gazdei este esențială. Faza incipientă a inflamației excesive se presupune a fi fereastra terapeutică a corticosteroizilor

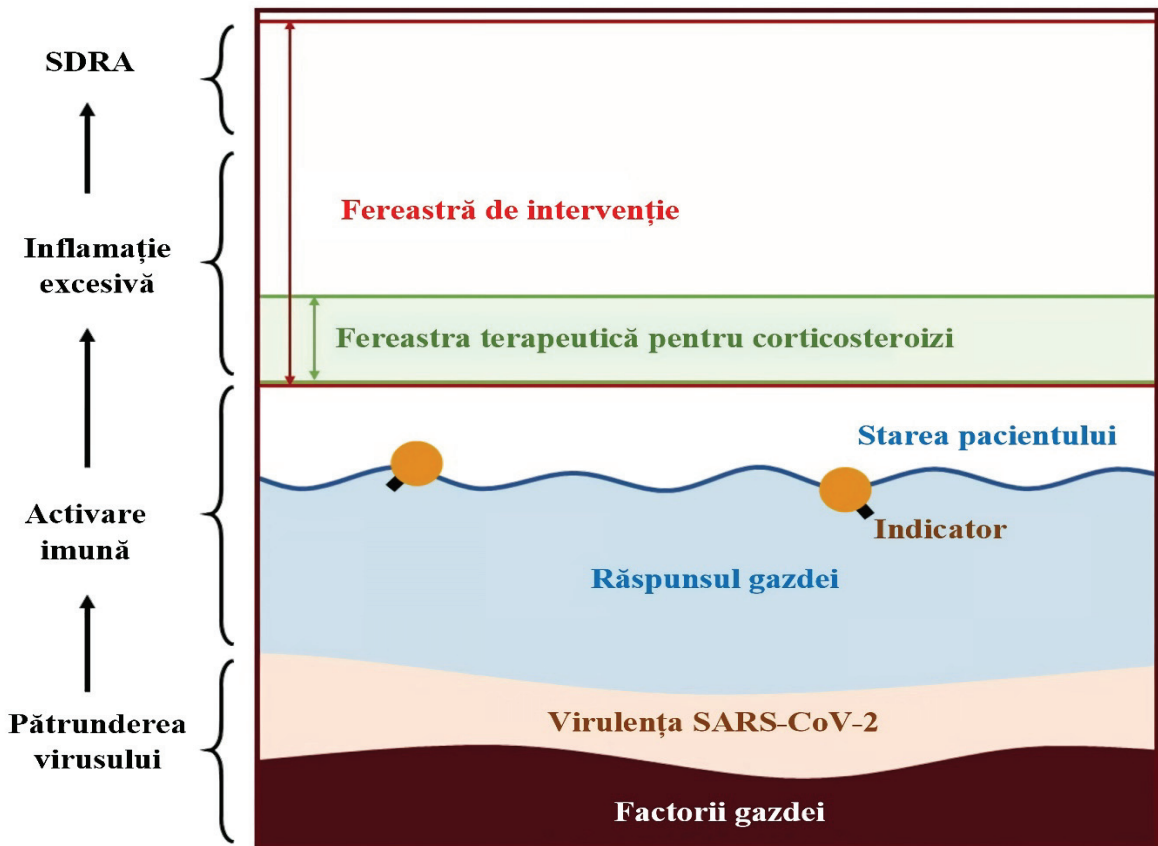


Figura 3. Schema teoretică care descrie infecția cu SARS-CoV-2 și fereastra terapeutică pentru glucocorticoizi [33]

COVID-19. Inițierea terapiei cu GC ar trebui să se bazeze pe relația dintre starea pacientului (linia albastră) și fereastra terapeutică (verde). În formele ușoare starea pacientului ar fi stabil mai jos decât fereastra terapeutică pentru GC și poate să nu necesite intervenții medicale. Pentru pacienții cu factori de risc (vârsta înaintată, maladii cardiovasculare, DZ etc.) aria în maro ar fi mai mare, iar nivelul liniei albastre ar crește corespunzător, rezultând un spațiu mai îngust față de fereastra de intervenție și o posibilitate mai mare de a depăși fereastra terapeutică pentru GC [33].

Pentru a determina fereastra terapeutică a GC, s-a estimat referirea la unii indici, precum vârsta, factorii de risc, timpul apariției simptomelor sau ziua internării, dinamica stării clinice, parametrii imagistici și de laborator. S-a constatat că pacienții din grupul de debut precoce au fost mult mai tineri, cu o fereastră terapeutică mai largă, în timp ce pacienții mai în vârstă sunt mai vulnerabili la hipoxie sau alte leziuni, iar nivelul LDH este mai probabil să crească mai mult de 2 ori. Fereastra terapeutică a GC a fost caracterizată de un progres radiografic marcat cu niveluri majorate de LDH mai mici de 2 ori. Progresia radiografică marcată este de obicei un semn al deteriorării bolii în funcție de experiența clinică, dar este probabil întârziată atunci când se ia în considerare începutul teoretic al inflamației excesive, deoarece imagistica reflectă o parte a consecințelor inflamației excesive. Datele de imagistică și LDH combinate sunt doar una dintre modalitățile de identificare a ferestrei terapeutice a GC, iar combinarea cu numărul de limfocite, numărul de celule CD4 și nivelul D-dimerilor ar putea direcționa mai precis inițierea terapiei cu GC [33].

Confruntat cu scenariul complex al pacienților gravi cu COVID-19, în diferite țări au fost dezvoltate o varietate de protocoale care utilizează tratamente complementare (agenți antivirali, antiinflamatori, antireumatici specifici, inhibitori ai serin proteazei, heparină cu greutate moleculară mică etc.), unele dintre ele utilizând GC pentru tratamentul pacienților spitalizați cu faza IIb-III COVID-19 (figura 4). Punctul crucial aici este că GC ar putea fi de ajutor în prevenirea leziunilor alveolare/pulmonare induse de furtuna de citokine și chemokine [26].

Glucocorticoizii la pacienții cu COVID și diabet.

Utilizarea GC în tratamentul COVID-19 la pacienții cu diabet zaharat (DZ) necesită unele constatări și elaborare de conduită în monitorizarea raportului dintre efectele benefice și riscul reacțiilor adverse metabolice.

Efectele metabolice ale glucocorticoizilor.

Administrarea glucocorticoizilor determină o modificare semnificativă a metabolismului glucidelor

relevată prin: hiperglicemie, glicozurie și rezistență la insulină; creșterea gluconeogenezei hepatice prin inducția enzimelor glucoza-6-fosfataza, fructoza-1, 6-bisfosfataza și fosfoenolpiruvatul carboxikinaza; creșterea depunerii de glicogen în ficat (constatăată la 3-24 de ore); creșterea producției de glucoză și scăderea utilizării periferice a glucozei. Această acțiune, care în situații fiziologice (perioadele de post etc.) și patologice este fundamentală pentru menținerea euglicemiei și asigurării cu glucoză (substanțe energetice) a organelor de importanță vitală, poate fi exacerbată la administrarea GC exogeni, ducând la hiperglicemie (vezi figura 5). Utilizarea cronică a GC crește nivelul insulinei în repaus alimentar, ca un răspuns metabolic al celulelor beta pancreatice la hiperglicemie, cu diminuarea sensibilității la insulină la periferie. În plus, glucocorticoizii modifică și secreția de insulină prin reducerea efectului incretinelor [2].

Studiile experimentale au arătat că glucocorticoizii au o funcție pro-adipogenă. Efectul lipogenic al acestor medicamente pare a fi mediat de expresia genetică a căilor care duc la maximizarea efectelor insulinei. În condiții experimentale, după expunerea la corticosteroizi, nivelurile majorate ale acestor medicamente în țesutul adipos au fost asociate cu depunerea crescută a grăsimii abdominale, toleranța redusă la glucoză și hipertrigliceridemia. Mai mult, a existat o reducere a nivelurilor de adiponectină și o creștere a nivelurilor serice ale factorului de necroză alfa (TNF- α), care sunt legate de sensibilitatea și rezistența la insulină, respectiv. Glucocorticoizii au, de asemenea, o acțiune lipolitică, deosebit de pronunțată la periferie. Această funcție este mediată de inducerea factorilor de transcripție care reglează funcția lipazelor, crescând acțiunea acestor enzime. Cu toate acestea, efectele acute și pe termen lung ale corticosteroizilor asupra lipolizei nu sunt încă pe deplin clare [2].

Glucocorticoizii joacă un rol în controlul metabolismului hepatic mediat de reglarea genomică a receptorilor glucocorticoizi. Aceste gene codifică enzimele responsabile de lipogeneză și sinteza trigliceridelor cu dezvoltarea steatozei hepatice, chiar înainte de stabilirea rezistenței la insulină în sindromul metabolic. În condiții experimentale s-a demonstrat că dexametazona determină o creștere a lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDL) și a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL), efect datorat creșterii producției de apolipoproteină B (ApoB), asociată cu sinteza crescută a trigliceridelor și, respectiv, a apolipoproteinei A-I (ApoA1) [2].

Metabolismul proteinelor este afectat semnificativ de GC prin stimularea catabolismului, ce

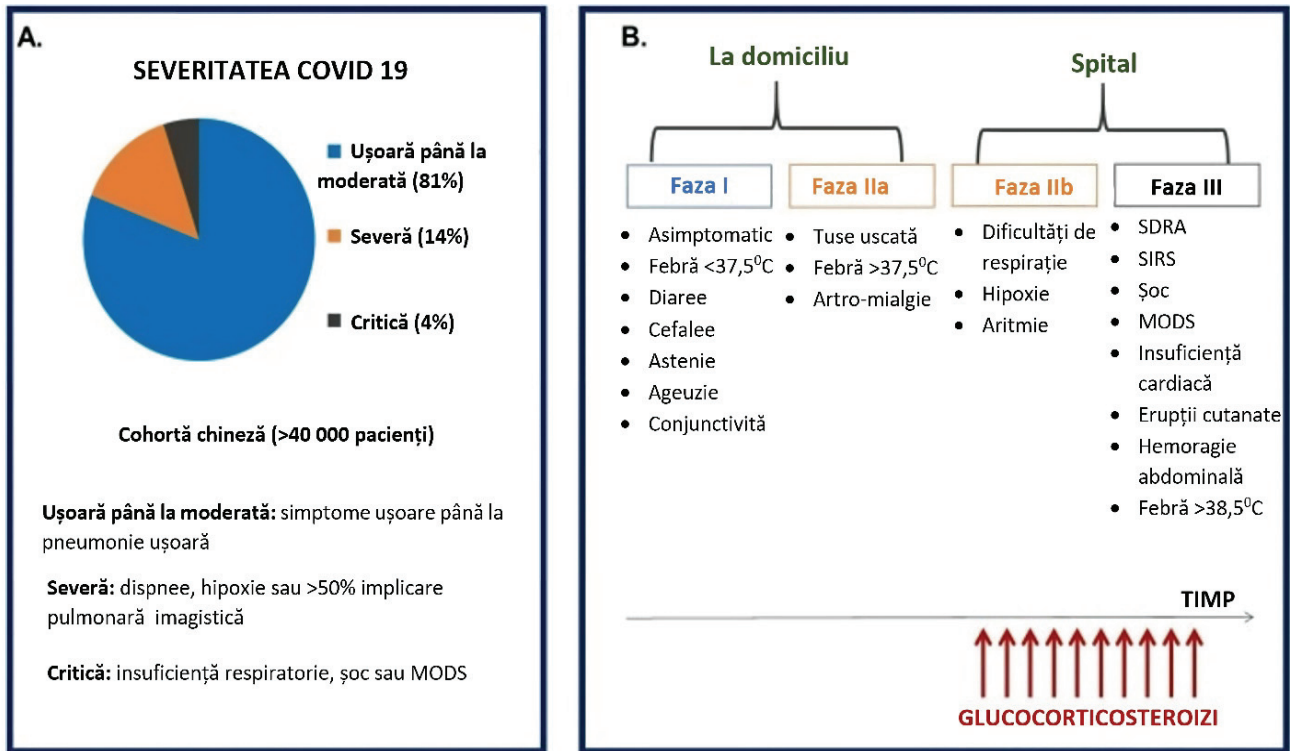


Figura 4. Severitatea și fazele COVID-19 [26]

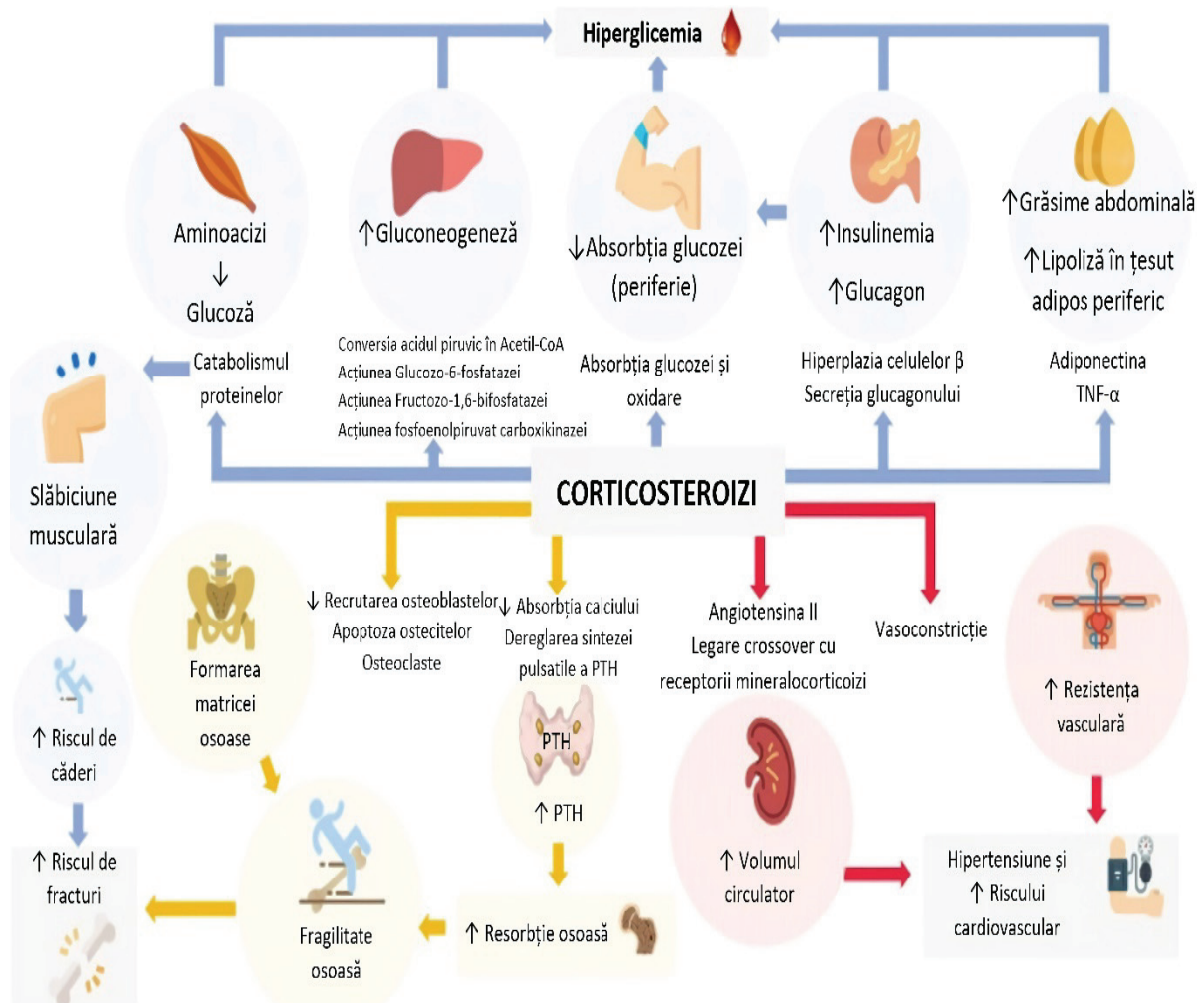


Figura 5. Efectele glucocorticoizilor asupra diferitor funcții ale organismului [2]

rezultă în inhibarea creșterii, osteoporoză, atrofia mușchilor, pielii și țesutului limfoid. Din catabolismul proteinelor rezultă aminoacizi cu o absorbție mai mare a acestora în ficat, unde vor fi predominant dezaminați și transformați în glucoză sau, mai rar, transformați în proteine noi [2].

Glucocorticoizii au un efect direct și indirect asupra metabolismului calciului și remodelării osoase: inhibă formarea matricei osoase, reducerea recrutării osteoplastului, apoptoza accelerată a osteocitelor, creșterea expresiei activatorului receptorului ligandului factorului nuclear- κ B cu creșterea numărului de osteoclaste care resorb oasele cu risc de căderi și fracturi. Alte efecte indirecte presupun reducerea reabsorbției calciului în rinichi, modificări ale hormonilor sexuali și modificări ale secreției hormonului paratiroidian, factori care sunt fundamentali pentru o homeostazie osoasă adecvată. Retenția de apă și sodiu și reducerea potasiului în ser sunt complicații ale utilizării GC, în special a celor cu acțiune mineralocorticoidă și când se administrează doze mari. Totuși, efectul asupra reglării hidrice rămâne, indiferent de efectul mineralocorticoid. Glucocorticoizii acționează indirect în tubul proximal, crescând răspunsul celular al transportorilor de sodiu stimulat de angiotensina II, iar în tubul distal, efectul este mai direct și pare a fi cauzat de legarea încrucișată de receptorii mineralocorticoizi. Efectul hipertensiv al GC este datorat retenției de sodiu și apă cu creșterea volumului sângelui circulant și de majorarea sensibilității la substanțele vasoconstrictoare prin reglarea expresiei receptorilor la mai mulți vasoconstrictori cu creșterea rezistenței vasculare [2].

Utilizarea cronică sau dozele mari de GC pot determina apariția diabetului (la persoanele cu rezistență la insulină, cu obezitate, sindrom metabolic, istoric familial de DZ, diabet gestațional anterior) sau progresia și decompensarea DZ existent cu creșterea complicațiilor micro- și macrovasculare. Efectele metabolice și hemodinamice ale GC la pacienții cu COVID-19 cu DZ sau stări de hiperglicemie necesită o monitorizare minuțioasă a glicemiei și poate necesita o intervenție timpurie pentru a preveni hiperglicemia simptomatică prelungită. Nu există un consens asupra obiectivelor glicemice ideale pentru pacienții care utilizează GC. La pacienții fără diagnostic anterior de diabet, dar care prezintă un risc crescut de hiperglicemie (antecedente familiale de diabet, diabet gestațional anterior, pre-diabet, sindromul ovarului polichistic, obezitate), se sugerează o evaluare zilnică a controlului glicemic pentru cei care utilizează doze mai mari decât echivalentul a 40 mg/zi prednison (4-6 mg/zi dexametazonă) pentru perioade mai mari de 7-14 zile. În cazul nivelului glucozei peste 180 mg/dL, e binevenită o rutină

individualizată de observare mai frecventă. Pentru pacienții cu DZ se recomandă consolidarea rutinei de testare înainte de mese în timpul tratamentului cu GC. Ajustarea tratamentului antidiabetic va fi necesară atunci când nivelul glucozei capilare preprandială și postprandială este ≥ 140 și, respectiv, 200 mg/dL, cu respectarea liniilor directe pentru tratamentul DZ [2].

Nu există o strategie de tratament ideală pentru toți pacienții, iar alegerea regimului va depinde de GC utilizat, de potența acestuia și de durata acțiunii sale. Astfel, pentru prednison, punctul de vârf plasmatic apare la 4-6 ore după administrare, cu menținerea acțiunilor farmacologice pe tot parcursul zilei, la administrarea doar în doze matinale ar fi binevenită monitorizarea oscilațiilor glicemice pe tot parcursul zilei, cu tendința de a normaliza nivelul glicemiei pe timp de noapte. Pentru GC cu acțiune îndelungată (dexametazonă) sau pentru regimurile cu doze multiple, modificările glicemice pot dura mai mult, afectând și glicemia în repaus. Asociația Americană pentru Diabet recomandă utilizarea insulinelor pentru corectarea oscilațiilor glicemice la pacienții sub tratament cu GC. Pentru pacienții ce administrează doze unice de corticosteroizi cu acțiune scurtă, utilizarea analogilor insulinei cu acțiune intermediară sau lungă se consideră o abordare-standard. Administrarea GC cu acțiune îndelungată, regim cu multidoze sau continuu poate necesita insulină cu acțiune îndelungată pentru a controla glicemia în repaus alimentar. Pentru doze mai mari de GC, este adesea necesară o utilizare a insulinei bazale în bolus. O recomandare este inițierea sau ajustarea insulinei NPH 0,1 unități/kg pentru fiecare 10 mg de prednison până la maximum 0,4 unități/kg. Alte opțiuni de tratament, în special pentru diabetici, includ utilizarea sulfonilureicelor (datorită efectelor asupra glicemiei prandiale) și tiazolidindionelor (îmbunătățirea sensibilității la insulină prin agonism PPAR). Este necesar de reținut, că sulfonilureicele prezintă un risc de hipoglicemie, iar tiazolidindionele pot determina retenția de lichide. Dovezile pentru agoniștii GLP-1, inhibitorii dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) sau inhibitorii ai co-transportorului de sodiu-glucoză 2 în tratamentul cu GC sunt încă limitate [2].

Concluzii

1. Efectul antiinflamator și imunodepresiv al glucocorticoizilor se realizează prin intermediul mecanismelor genomice și non-genomice, exprimate în funcție de doza administrată.
2. Eficacitatea glucocorticoizilor la pacienții cu COVID-19 este în funcție de faza maladiei (IIB-III) caracterizată prin inflamație excesivă și furtuna citokinică.
3. Agravarea simptomelor, parametrii inflamației (proteina C-reactivă, d-dimerii, feritina etc.),

limfopenia, trombocitopenia, majorarea neutrofilelor și eozinofilelor și datele imagistice sunt criteriile ce vor contribui la argumentarea inițierii terapiei cu glucocorticoizi.

4. Progresia radiologică marcată și niveluri de lactatdehidrogenază majorate până la 2 ori indică faza incipientă a inflamației excesive și constituie fereastra terapeutică pentru tratament la timp cu GC, iar astfel de pacienți cu COVID-19 pot beneficia de terapia cu GC pe termen scurt, cu doze mici până la moderate.
5. Selectarea glucocorticoizilor se va baza pe proprietățile farmacocinetice (un timp de înjumătățire în sânge mai scurt), potența de acțiune (20 mg hidrocortizon echivalent cu 5 mg prednisolon, 4 mg metilprednisolon, 0,5-0,75 mg dexametazonă) și ponderea efectului non-genomic (4 – prednisolon, 13,3 – metilprednisolon, 20 – dexametazonă).
6. Timpul optim de inițiere a terapiei cu glucocorticoizi se consideră săptămâna a 2-a (a 8-14-a zi) de la debutul simptomelor cu o probabilitate mare a furtunii citokinice.
7. Cele mai studiate preparate sunt metilprednisolonul și dexametazona, în regimuri de 0,5-2 mg/kg/zi (40-80 mg/zi) și 6-20 mg/zi, respectiv, timp de 7-10 zile.
8. Doze de semi-puls terapie (125-500 mg/zi metilprednisolon până la 3 zile) pot fi utilizate în situații critice pentru suport vital în cazul când resuscitarea cu lichide și preparate vasoconstrictoare nu este eficientă.
9. Pe parcursul utilizării glucocorticoizilor e necesară monitorizarea tensiunii arteriale, a nivelului glucozei, al limfocitelor și examinarea minuțioasă a pacientului în vederea efectelor adverse acute (hemoragii gastro-intestinale, acutizarea sau dezvoltarea infecțiilor bacteriene și fungice etc.).
10. Utilizarea glucocorticoizilor necesită o abordare argumentată și individualizată, reieșind din particularitățile individuale ale pacientului și de evoluție a infecției cu SARS CoV-2.

Bibliografie

1. Ahmed M.H., Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. In: *SN Compr. Clin. Med.* 2020 Oct 31;1-10. doi: 10.1007/s42399-020-00610-8. Epub ahead of print. PMID: 33163859; PMCID: PMC7599121.
2. Alessi J., de Oliveira G.B., Schaan B.D. et al. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. In: *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020 Sep 7;12: 80. doi: 10.1186/s13098-020-00583-7.
3. Burrage D.R., Koushesh S., Sofat N. Immunomodulatory Drugs in the Management of SARS-CoV-2. In: *Front. Immunol.* 2020 Aug 13;11: 1844. doi: 10.3389/fimmu.2020.01844. PMID: 32903555; PMCID: PMC7438578.
4. Choudhary S., Sharma K., Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. In: *Microb. Pathog.* 2020 Dec 2;150: 104673. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104673.
5. European Medicines Agency. Dexamethasone in hospitalised patients with COVID-19. EMA/509632/2020. 17 September 2020. Procedure number: EMEA/H/A-5(3)/1500.
6. Halacli B., Topeli A. Treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. In: *J. Crit. Intensive Care.* 2020; 11(Suppl. 1): 36–40. doi.org/10.37678/dcybd.2020.2434.
7. Ismini A.V., Holger H. The Role of Glucocorticoids in the Management of COVID-19 Playlist. In: *Hormone and Metabolic Research* 2020. DOI: 10.1055/a-1300-2550.
8. Kronbichler A., Effenberger M., Eisenhut M. et al. Seven recommendations to rescue the patients and reduce the mortality from COVID-19 infection: An immunological point of view. In: *Autoimmun Rev.* 2020 Jul; 19(7): 102570. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102570.
9. Lam S., Lombardi A., Ouanounou A. COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. In: *Eur. J. Pharmacol.* 2020 Nov 5; 886:173451. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173451.
10. Lariccia V., Magi S., Serfilippi T. et al. Challenges and Opportunities from Targeting Inflammatory Responses to SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. In: *J. Clin. Med.* 2020 Dec 12; 9(12): 4021. doi: 10.3390/jcm9124021.
11. Li L., Li R., Wu Z. et al. Therapeutic strategies for critically ill patients with COVID-19. In: *Ann. Intensive Care.* 2020 Apr; 10, 45. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00661-z>.
12. Matthay M.A., Thompson B.T. Dexamethasone in hospitalised patients with COVID-19: addressing uncertainties. In: *Lancet. Respir. Med.* 2020 Dec; 8(12): 1170-1172. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30503-8.
13. Mehta Y., Dixit S.B., Zirpe K.G. et al. Cytokine Storm in Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Expert Management Considerations. In: *Indian Journal of Critical Care Medicine* (2020): 10.5005/jp-journals-10071-23415.
14. Mussini C., Falcone M., Nozza S. et al. Therapeutic strategies for severe COVID-19: a position paper from the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT). In: *Clinical Microbiology and Infection*, 2020, 22 dec., doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.011.
15. Neupane K., Ahmed Z., Pervez H. et al. Potential Treatment Options for COVID-19: A Comprehensive Review of Global Pharmacological Development Efforts. In: *Cureus.* 2020 Jun 26; 12(6): e8845. doi: 10.7759/cureus.8845.
16. Panettieri R.A., Schaafsma D., Amrani Y. et al. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. In: *Trends Pharmacol. Sci.* 2019 Jan; 40(1): 38-49. doi: 10.1016/j.tips.2018.11.002.
17. Pasin L., Navalesi P., Zangrillo A. et al. Corticosteroids for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2021; 35: 578-584. doi.org/10.1053/j.jvca.2020.11.057.

18. Quatrini L., Ugolini S. New insights into the cell-and tissue-specificity of glucocorticoid actions. In: *Cell. Mol. Immunol.* (2020). doi.org/10.1038/s41423-020-00526-2.
19. Quirch M., Lee J., Rehman S. Hazards of the Cytokine Storm and Cytokine-Targeted Therapy in Patients With COVID-19: Review. In: *J. Med. Internet Res.* 2020 Aug 13; 22(8): e20193. doi: 10.2196/20193.
20. Razmi M., Hashemi F., Gheytauchi E. et al. Immunomodulatory-based therapy as a potential promising treatment strategy against severe COVID-19 patients: A systematic review. In: *International Immunopharmacology.* 2020 November; 88: 106942. doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106942.
21. Rizk J.G., Kalantar-Zadeh K., Mehra M.R. et al. Pharmacological-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. In: *Drugs.* 2020 Sep; 80(13): 1267-1292. doi: 10.1007/s40265-020-01367-z.
22. Ruiz-Irastorza G., Pijoan J-I., Bereciartua E. et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. In: *PLoS ONE.* 2020; 15(9): e0239401. doi.org/10.1371/journal.pone.0239401.
23. Sahebnaasagh A., Avan R., Saghafi F. et al. Pharmacological treatments of COVID-19. In: *Pharmacol Rep.* 2020 Aug 20:1–33. doi: 10.1007/s43440-020-00152-9.
24. Shyr Z.A., Gorshkov K., Chen C.Z., Zheng W. Drug Discovery Strategies for SARS-CoV-2. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2020 October, 375 (1) 127-138; doi.org/10.1124/jpet.120.000123.
25. Silva T.F., Tomiotto-Pellissier F., Sanfelice R.A. et al. A 21st Century Evil: Immunopathology and New Therapies of COVID-19. In: *Front Immunol.* 2020 Oct 27; 11:562264. doi: 10.3389/fimmu.2020.562264.
26. Solinas C., Perra L., Aiello M. et al. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. In: *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Aug; 54:8-23. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.012.
27. Soy M., Keser G., Atagündüz P. et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. In: *Clin. Rheumatol.* 2020 Jul; 39(7): 2085-2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5.
28. Tang Y., Liu J., Zhang D. et al. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. In: *Front. Immunol.* 2020; 11:1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708.
29. Tortajada C., Colomer E., Andreu-Ballester J.C. et al. Corticosteroids for COVID-19 patients requiring oxygen support? Yes, but not for everyone: Effect of corticosteroids on mortality and intensive care unit admission in patients with COVID-19 according to patients' oxygen requirements. In: *J. Med. Virol.* 2020 27 October;1–7. doi.org/10.1002/jmv.26635.
30. van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M. et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. In: *Crit. Care.* 2020 Dec 14; 24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9.
31. Wu C., Hou D., Du C. et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. In: *Crit. Care.* 2020 Nov 10; 24(1):643. doi: 10.1186/s13054-020-03340-4.
32. Zhand S., Saghaeian J.M., Mohammadi S. et al. COVID-19: The Immune Responses and Clinical Therapy Candidates. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Aug 3;21(15):5559. doi: 10.3390/ijms21155559.
33. Yang Li, Xian Zhou, Tao Li et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study. In: *Emerging Microbes & Infections,* 2020; 9:1, 1869-1877, DOI: 10.1080/22221751.2020.1807885.
34. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. In: *Journal of infection.* 2020; 80 (6): 607-613. doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel.: 079104662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md