



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMITANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ

Protocol clinic național
(ediția I)

PCN-420

Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății
din 28.11.2022, proces verbal nr.4

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 42 din 27.01.2023 Cu
privire la aprobarea Protocolului clinic național „Insuficiența corticosuprarenală”

CUPRINS

SUMARUL RECOMANDĂRILOR	3
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	5
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
A.1. Diagnosticul	5
A.2. Codul <u>bolii</u> (CIM 10)	5
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data revizuirii protocolului	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definițiile folosite în document	6
A.9. Epidemiologie	7
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1. Nivel de asistență medicală primară (medic de familie)	8
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (endocrinolog)	9
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească (endocrinolog în secție de staționar)	10
B.4. Conduita stărilor de urgență (crizei adisoniane)	11
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	12
C.1.1. Algoritmul de diagnostic al insuficienței corticosuprarenale cronice	12
C.1.2. Algoritmul etapelor diagnosticării ICS	13
C.1.3. Algoritmul de confirmare a etiologiei ICS-1	14
C.1.4. Algoritmul de acțiune al medicului endocrinolog	14
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	15
C.2.1. Clasificarea și etiologia insuficienței corticosuprarenale cronice	15
C.2.2. Factorii de risc (factorii favorizanți)	17
C.2.3. Conduita pacientului	17
<i>C.2.3.1. Anamneza</i>	17
<i>C.2.3.2. Examenul fizic</i>	18
<i>C.2.3.3. Investigațiile paraclinice</i>	18
<i>C.2.3.4. Diagnosticul diferențial al ICS</i>	20
<i>C.2.3.5. Prognosticul</i>	20
<i>C.2.3.6. Criterii de spitalizare și externare</i>	20
<i>C.2.3.7 Criterii de transfer de la un nivel de asistență medicală la alt nivel</i>	21
C.2.4. Tratamentul	21
<i>C.2.4.1 Tratamentul nemedicamentos</i>	21
<i>C.2.4.2 Tratamentul medicamentos</i>	21
<i>C.2.4.3 Strategii terapeutice ale ICS în condiții particular</i>	22
C.2.5. Supravegherea pacienților cu ICSC	25
C.2.6. Insuficiența corticosuprarenală acută	25
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PCN	28
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	28
D.2. Secțiile raionale de asistență medicală ambulatorică specializată	28

D.3. Instituții/secții municipal/republicane de asistență medicală specializată ambulatorică	28
D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de terapie ale spitalelor raionale și municipale, secții de endocrinologie ale spitalelor municipale și republicane	28
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	30
Anexa 1. Grade de recomandare (Sistemul GRADE)	31
Anexa 2. Echivalentele dozelor hormonilor glucocorticoizi	31
Anexa 3. Caracteristici comparative ale preparatelor gluco- și mineralocorticoizi	31
Anexa 4. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru Insuficiența corticosuprarenală	32
Anexa 5. Materiale informaționale pentru pacienți	34
BIBLIOGRAFIE	36

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. Pentru profilaxia primară a insuficienței corticosuprarenale se v-a consolida imunitatea organismului, se v-or evita îmbolnăvirile de boli autoimune, tuberculoză, tumori și traumatisme suprarenaliene, intoxicațiile cu medicamente și substanțe toxice și se v-a face tratamentul precoce și complet al acestor stări (*Tabele 1,3, Caseta 2*).
2. Se v-or preveni agravările insuficienței corticosuprarenale și a instalării complicațiilor cu risc vital pentru pacient cu corectarea modului de viață și cu instruirea pacientului cu motivarea de a se investiga și trata pe parcursul restului vieții (*Casete 14-15, 26*), de a mări dozele administrate de glucocorticoizi în condiții de stres (*Tabel 7, Caseta 16-22*),
3. Recunoașterea semnelor clinice și paraclinice la pacienții suspecți de insuficiență corticosuprarenală în timpul controalelor la medicii de diferit profil cu trimitere la consultația endocrinologului (*Casete 4 – 6, 23*).
4. Investigațiile paraclinice necesare (*Algoritm C1.1, Tabel 4, Caseta 6 – 8*) sunt recomandate pentru confirmarea diagnosticului, a gradului de compensare, a necesarului de spitalizare și optimizare a tratamentului (*Casete 11 – 13*).
5. Endocrinologul v-a analiza starea sănătății pacientului, și v-a decide necesitatea și secția unde v-a fi spitalizat (*Caseta 11*),
6. În timpul aflării pacientului în staționar se recomandă precizarea diagnosticului în baza modificărilor clinice și paraclinice înregistrate, inițierea tratamentului hormonal de substituție (*Caseta 15, Anexe 1, 2*), selectarea substituției hormonale adecvate (*Caseta 15, Anexe 1, 2*), corectarea dereglărilor metabolice și hidroelectrolitice, tratamentului bolilor concomitente (*Caseta 19*), tratamentului cauzei care a determinat instalarea sau agravarea insuficienței corticosuprarenale, tratamentului complicațiilor asociate (*Tabel 7, Caseta 16 -19*).
7. Medicul endocrinolog v-a aprecia criteriile de externare (*Caseta 12*) și criteriile de transfer de la un nivel de asistență medicală la altul (*Caseta 13*).
8. La externare, în extrasul din foaia de observație de inclus diagnosticul, complicațiile, rezultatele investigațiilor, tratamentul administrat în staționar, recomandările pe termen scurt și lung, prognosticul (*Tabelul 7, asete 10, 26*).
9. Toți pacienții cu insuficiență corticosuprarenală v-or fi la evidență la endocrinolog care inițiază tratamentul hormonal de substituție (*Caseta 15, Anexe 1, 2*), selectează dozele adecvate de gluco- și mineralocorticoizi (*Caseta 15, Anexe 1, 2*), școlarizează pacientul privind necesitatea respectării

regimului alimentar special (Caseta 14), evitarea factorilor de agravare a bolii (Casete 22, 26) și tratamentul situațiilor speciale (Tabelul 7, Casete 16 - 19,);

10. Control pentru evaluarea manifestărilor clinice și aprecierea eficienței tratamentului este realizat de endocrinolog:

- La adulți și copii - cel puțin 1 dată/6 luni (la necesitate - mai frecvent);
 - La gravide – cel puțin 1 dată/trimestru (la necesitate - mai frecvent)
 - La sugarii cel puțin la fiecare 3 - 4 luni (la necesitate - mai frecvent)
- (Algoritm C.1.4, Tabel 7, Casete 4 - 8,15,20,26,27, Anexa 4):

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

17-OHP	17 hidroxiprogesteron
17-OHCS	17- hidroxicetosteroidi
17-CS	17- cetosteroidi
Ac	Anticorpi
ALD	Aldosteronul
ACTH	Hormonul Adrenocorticotrop
SAP	Sindrom autoimun poliendocrin (poliglandular)
ARP	Activitatea reninei plasmatice
CA	Criză Addisoniană
CMC	Candidoză mucocutanată
CRH	Corticoliberină
CT	Tomografie computerizată
CTLA-4	Gena pentru proteina asociată limfocitului T citotoxic
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron sulfat
DOCA	Dezoxicorticosteron acetat
FSH	Hormonul Foliculostimulant
GC	Glucocorticoizi
HCC	Hiperplazie corticosuprarenală congenitală (sindrom adrenogenital)
HTA	Hipertensiune arterială
ICSC	Insuficiență corticosuprarenală cronică
ICSA	Insuficiență corticosuprarenală acută
ICS-1	Insuficiență corticosuprarenală cronică primară
ICS-2	Insuficiență corticosuprarenală cronică secundară
ICS-3	Insuficiență corticosuprarenală cronică terțiară
LH	Hormonul Luteinizant
MCS	Mineralcorticoizi
RMN	Rezonanța magnetică nucleară
STH	Hormonul Somatotrop
TA	Tiroidită autoimună
TSH	Hormonul Tireotrop
VLCFA	Acizi grași cu lanț foarte lung

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Catedrei de endocrinologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind insuficiența corticosuprarenală la persoanele adulte și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor clinice instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

- Insuficiență corticosuprarenală primară cronică (boala Addison), compensată sau decompensată.
- Insuficiență adenohipofizară cu deficit de ACTH. Insuficiență corticosuprarenală centrală (hipocorticism secundar), compensată sau decompensată.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

E27.1 – Insuficiența adrenocorticală primară.

E27.2 – Criza addisoniană.

E27.3 – Insuficiența adrenocorticală primară indusă medicamentos.

E27.4 – Insuficiența adrenocorticală, alta și nespecificată.

E24.1 – Sindromul Nelson

E23.0 – Hipopituitarism

E89.3 – Hipopituitarism postprocedural

E89.6 – Hipofunțiunea adrenocorticală (medulară) postprocedurală.

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (medici endocrinologi);
- Prestatorii de AMS (Secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici interniști, endocrinologi)), secțiile de endocrinologie ale spitalelor municipale și republicane (medici endocrinologi).

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A spori diagnosticarea precoce a pacienților cu insuficiență corticosuprarenală.
2. A crește calitatea examinării clinice și paraclinice ale pacienților cu insuficiență corticosuprarenală.
3. A concretiza diagnosticul pacienților cu insuficiență corticosuprarenală, cu specificarea formei clinice (primară sau secundară), stării de compensare/decompensare și etiologia bolii.
4. A optimiza tratamentul insuficienței corticosuprarenale, întru prevenirea instalării complicațiilor.
5. A perfecta evidența și dispensarizarea pacienților cu insuficiență corticosuprarenală.

A.5. Data elaborării protocolului: 2023

A.6. Data următoarei revizuirii: 2028

A.7. Lista cu informații despre autorii și participanții la elaborarea protocolului:

Nume, Pronume	Loc de muncă, funcții
<i>Gheorghe Caradja</i>	dr.șt.med., conf.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Lorina Vudu</i>	dr.șt.med., conf.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Larisa Zota</i>	dr.șt.med., conf.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

<i>Dumitru Harea</i>	dr.șt.med., conf.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Cristina Rizov</i>	dr.șt.med., conf.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Stela Vudu</i>	asist.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Aristia Seremet</i>	asist.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Natalia Gaibu</i>	medic endocrinolog, șef Departament terapie, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

Recenzenți oficiali:

Liviu Grib dr. hab. șt. med., prof. univ., șef clinică universitară, subdiviziune cardiologie a catedrei Cardiologie, SCM „Sfânta Treime”, a IMSP USMF „Nicolae Testemițanu”

Eugen Tcaciuc dr.hab.șt. med., prof. univ., șef Departament Gastroenterologie a IMSP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

Denumirea/instituția	Numele și semnătura
Catedra de endocrinologie a USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Lorina Vudu</i> dr.șt.med., conf.univ., șefa catedrei
Comisia științifico-metodică de profil Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Sergiu Matcovschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea în Farmacologie și farmacologie clinică a MS din RM .	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea în Medicina de laborator a MS din RM	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitate a MS în medicină de familie	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.8. Definițiile folosite în document

Androgeni suprarenali – hormoni sexuali sintetizați de zona reticulară a cortexului suprarenal. Principalii androgeni suprarenali sunt: dehidroepiandrosteron (DHEA), care este sulfatat la sulfat de dehidroepiandrosteron (DHEA-S) și androstendionul.

Cortexul suprarenal – stratul extern a glandei suprarenale, situat deasupra stratului medular (interior), format din trei zone: glomerulară, fasciculară și reticulară.

Criza addisoniana, hipocorticism acut, insuficiența corticosuprarenală acută (ICSA) este o stare clinică gravă, determinată de un deficit masiv, brusc instalat al nivelurilor hormonilor corticosteroizi (GC și sau MC).

Glucocorticoizii (GC) - hormoni care sunt produși de cortexul suprarenalelor, predominant în zona fasciculată, principalii fiind cortizolul, cortizonul și corticosteronul.

Hiperplazia congenitală a suprarenalelor (sindromul adrenogenital) - reprezintă un grup de afecțiuni cu transmitere autozomal recesivă, dată de anumite anomalii ale sistemelor enzimatică, care participă în sinteza hormonilor corticosuprarenali.

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) este sintetizat în adenohipofiză și stimulează sinteza glucocorticoizilor și a androgenilor în cortexul suprarenal.

Insuficiență corticosuprarenală cronică (ICSC) – consecința carenței cronice, progresive de hormoni corticosuprarenalieni.

Insuficiență corticosuprarenală primară (ICS-1, hipocorticism primar, boala Addison) - o patologie cu afectare primară a glandei suprarenale, de diferite origini, caracterizată prin incapacitatea cortexului suprarenalian de a produce cantități suficiente de GC, MC și androgeni.

Insuficiență corticosuprarenală secundară (ICS-2) – afectarea hipofizei cu deficit de ACTH, ceea ce determină o producere insuficientă de GC și androgeni.

Insuficiență corticosuprarenală terțiară (ICS-3) - afectarea hipotalamului endocrin cu deficit de CRH ceea ce determină o producere insuficientă de ACTH și, în consecință, scăderea secreției de GC și androgeni.

Insuficiență corticosuprarenală centrală – include toate cazurile de insuficiență corticosuprarenală secundară și terțiară

Mineralocorticoizi (MCS) - hormoni care sunt sintetizați de zona glomerulară a corticosuprarenalei, principalul fiind aldosteronul (ALD).

Renina (R) este o enzimă sintetizată de celulele juxtaglomerulare ale rinichilor care catalizează formarea angiotensinei I. Angiotensina I este convertită în angiotensina II care stimulează sinteza de ALD.

Sindromul poliglandular autoimun (APS) - leziune autoimună a două și mai multe glande endocrine.

21-hidroxilaza (P450c21, CYP21A2) - o enzimă a steroidogenezei suprarenale.

Anticorpi antisuprarenalieni - sunt markeri imunologici specifici ai formei autoimune a insuficienței corticosuprarenale primare și pot fi reprezentați frecvent de anticorpi anti 21-hidroxilaza și anti 17-alfahidroxilaza.

A 9. Epidemiologie

- Prevalența ICS-1 este estimată la 100 - 144/1 milion.
- Prevalența ICS-2 este estimată a fi între 150 - 280 /1 mln.
- Incidența ICS-1 constituie 4 – 6 oameni la 1 mln. de populație.
- Incidența ICESA constituie în Europa 6 – 8 cazuri / 100 pacienți / an cu ICS.
- Autoimunitatea este cea mai frecventă cauză a ICSC la adulți, dar cauzele genetice, în special defectele enzimatice, sunt cele mai frecvente la copii.
- Alți factori de risc pentru ICS sunt: sexul (predomină cel feminin), etnia (alb/caucazian) și vârsta (cel mai frecvent 30-50 de ani)
- Tiroidita autoimună și boala Graves apar la 50% dintre pacienții cu ICS, iar DZ tip 1 în 10-15%
- ICSC afectează calitatea vieții la peste 50% din pacienți.
- Rata mortalității ICS este de aproximativ 35,2%.
- Se raportează 1 deces la 200 pacienți cu ICSC/an determinat de ICESA.
- Cauza principală a mortalității constituie patologia cardiovasculară urmată de infecție.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară (medic de familie)

Acțiuni (măsuri)	Motive (Repere)	Pași (Modalități și condiții de realizare)
1. Profilaxia primară	Prevenirea instalării insuficienței cortico- suprarenale la pacienții cu factori de risc.	Profilaxia primară specifică nu există. Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Evitarea medicamentelor, condițiilor, substanțelor toxice pentru suprarenale (<i>Tabele 1,3, Caseta 2</i>). Grad de recomandare A.
Profilaxia secundară	Prevenirea agravării evoluției bolii cu instalarea complicațiilor cu risc vital pentru pacient, inclusiv a insuficienței corticosuprarenale acute	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Urmărirea și corectarea modului de viață cu instruirea pacientului și motivarea de a se investiga și trata pe parcursul restului vieții. (<i>Casete 14-15, 26</i>). • Prevenirea instalării ICSA prin educarea pacientului de a mări dozele de GC administrate în condiții de stres. (<i>Tabel 7, Casete 16-22</i>), • Pacienții cu ICSC să posede un card de urgență cu date privind maladia și necesitatea unui tratament de urgență. (<i>Anexa 4</i>)Grad de recomandare A.
2. Screening	Depistarea precoce a pacienților cu ICSC cu inițierea tratamentului.	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea persoanelor cu manifestări clinice sugestive pentru ICSC (<i>Algoritme C1.1., C1.2., Tabele 1-5, Casete 3-8,)Grad de recomandare A.</i>
3. Examenul clinic al pacientului	Identificarea semnelor clinice care sugerează prezența ICS.	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Evidențierea semnelor clinice la pacienții suspecți de ICS (<i>Casete 4 – 6, 23</i>)Grad de recomandare A.
4. Examenul paraclinic al pacientului	Acumularea rezultatelor care confirmă prezența ICS.	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Investigații paraclinice (<i>Algoritme C1.1., C1.2., Tabele 4,5, Casete 7, 8, 24</i>)Grad de recomandare A.
5. Tratament	Optimizarea calității vieții pacientului și prevenirea complicațiilor.	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Evidența terapiei hormonale de substituție recomandată de endocrinolog (<i>Tabele 6, 7, Casete 15-19, Anexe 1, 2</i>). • Scolarizarea pacientului (<i>Tabelul 7, Casete 6, 14 26, Anexa 4</i>) Grad de recomandare A.
6. Supraveghere	Menținerea stării compensate	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Control pentru evaluarea manifestărilor clinice și aprecierea eficienței tratamentului <ul style="list-style-type: none"> ○ adulți și copii - cel puțin 1 dată/6 luni (la necesitate - mai frecvent) ○ gravide – cel puțin 1 dată/trimestru (la necesitate - mai frecvent) ○ sugarii cel puțin la fiecare 3-4 luni (la necesitate - mai frecvent)(<i>Algoritm 1.4, Tabel 7, Casete 4-8, 15, 20, 26, 27, Anexa 4</i>) Grad de recomandare A.

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (endocrinolog)

<i>Acțiuni, măsuri</i>	<i>Motive (Repere)</i>	<i>Pași (Modalități și condiții de realizare)</i>
1. Screening-ul pasiv	Depistarea precoce a pacienților cu ICSC și inițierea tratamentului pentru evitarea complicațiilor.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea persoanelor cu manifestări clinice sugestive pentru ICSC (<i>Algoritm C1.1, Tabele 1-3, Casete 3 - 6</i>). Grad de recomandare A.
2. Examenul clinic al pacientului.	Identificarea semnelor clinice care sugerează prezența ICS.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evidențierea semnelor clinice la pacienții suspecți de ICS (<i>Algoritm C1.2, Casete 4 - 6, 23, Anexa 4</i>). Grad de recomandare A..
3. Examenul paraclinic al pacientului	Acumularea rezultatelor care confirmă prezența ICS.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Investigații paraclinice (<i>Algoritm C1.1, Tabel 4, Casete 6 - 8</i>). Grad de recomandare A.
4. Decizia asupra tacticii de tratament: staționar versus ambulator	Asigurarea diagnosticului complex și a tratamentului adecvat. Spitalizarea pacienților cu criză adisoniană în secția de terapie intensivă.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea de către endocrinolog a criteriilor de spitalizare (<i>Caseta 11</i>), a criteriilor de externare (<i>Caseta 12</i>) și a criteriilor de transfer de la un nivel de asistență medicală la altul (<i>Caseta 13</i>). Grad de recomandare A.
4. Tratament în condiții de ambulator	Înlăturarea manifestărilor clinice, îmbunătățirea calității vieții pacientului și prevenirea complicațiilor.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Inițierea tratamentului hormonal de substituție (<i>Caseta 15, Anexe 1, 2</i>). Selectarea dozelor adecvate de GC și MC (<i>Caseta 15, Anexe 1, 2</i>); Scolarizarea pacientului privind: necesitatea respectării regimului alimentar special (<i>Caseta 14</i>), evitarea efortului fizic intens și îndelungat; evitarea stresului (infecții și intoxicații, durere), evitarea expunerii la temperaturi extreme, evitarea anulării tratamentului cu GC, majorarea dozelor de GC în condiții de stres (<i>Caseta 22, 26</i>). Asigurarea tratamentului cauzei care a determinat instalarea sau agravarea ICS, tratamentul situațiilor speciale (<i>Tabelul 7 Casete 16 - 19,</i>); Grad de recomandare A.
5. Monitorizare Supraveghere	Menținerea stării compensate a ICS.	Obligatoriu: Control pentru evaluarea manifestărilor clinice și aprecierea eficienței tratamentului : <ul style="list-style-type: none"> adulți și copii - cel puțin 1 dată/6 luni (la necesitate - mai frecvent)

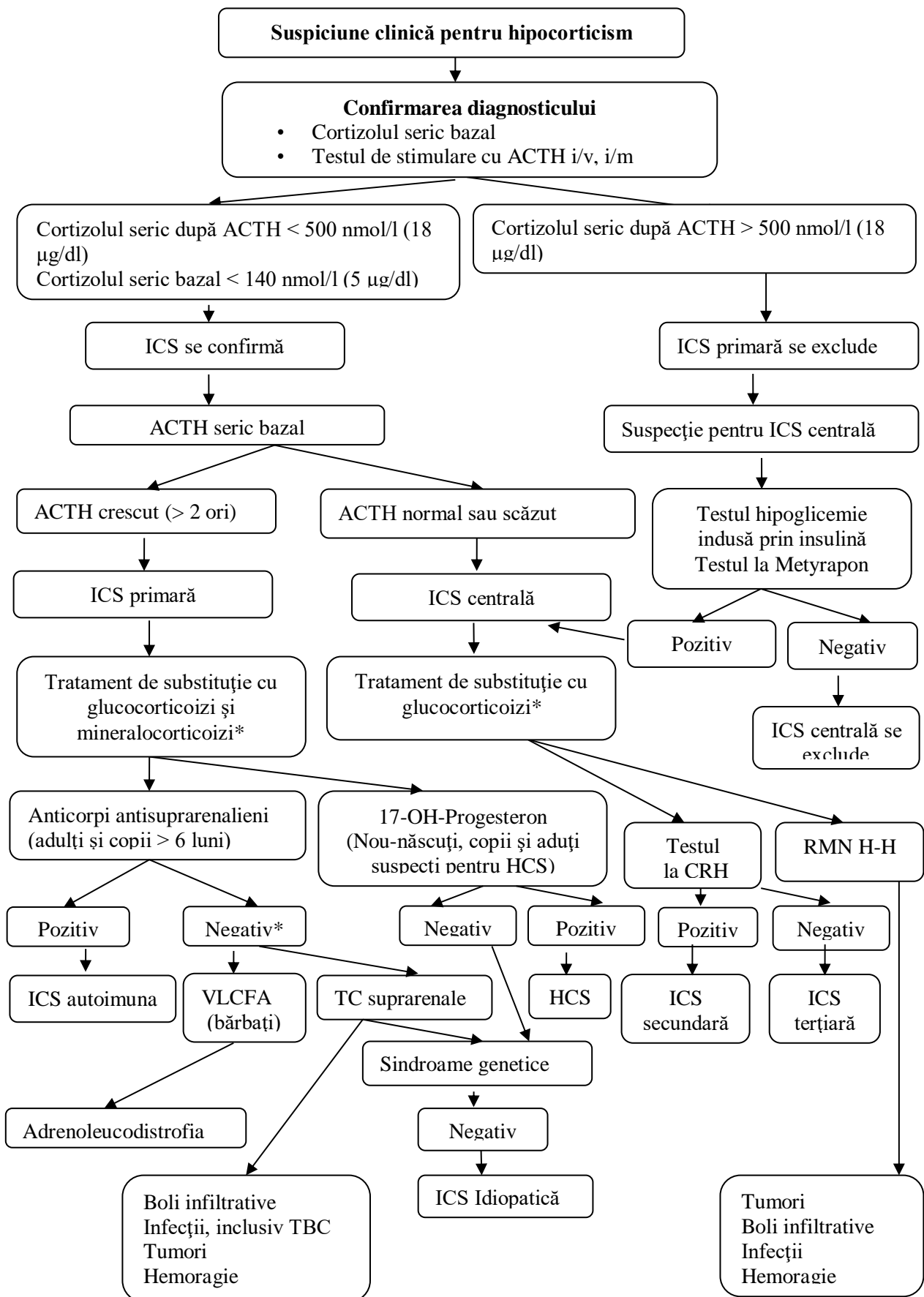
		<ul style="list-style-type: none"> • gravide – cel puțin 1 dată/trimestru (la necesitate - mai frecvent) • sugarii cel puțin la fiecare 3-4 luni (la necesitate - mai frecvent) <p>(Algoritm 1.4, Tabel 7, Casete 4-8, 15, 20, 26, Anexa 4): Grad de recomandare A.</p>
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească (endocrinolog în secție)		
Acțiuni, măsuri	Motive (Repere)	Pași (Modalități și condiții de realizare)
1. Spitalizarea	Stabilirea corectă a diagnosticului, decizia managementului bolii.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea de către endocrinolog a criteriilor de spitalizare (Caseta 11), Grad de recomandare A
2. Examenul clinic al pacientului.	Identificarea semnelor clinice care sugerează prezența ICS.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidențierea semnelor clinice la pacienții suspecți de ICS (Algoritm C1.2, Casete 4 - 6, 23, Anexa 4). Grad de recomandare A..
3. Examenul paraclinic al pacientului	Acumularea rezultatelor care confirmă prezența ICS.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigații paraclinice (Algoritm C1.1, Tabel 4, Casete 6 - 8). Grad de recomandare A.
4. Tratament în condiții de staționar	Înlăturarea manifestărilor clinice, îmbunătățirea calității vieții pacientului și prevenirea complicațiilor.	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inițierea tratamentului hormonal de substituție (Caseta 15, Anexe 1, 2). • Selectarea dozelor adecvate de GC și MC (Caseta 15, Anexe 1, 2). • Corecția dereglărilor metabolice și hidroelectrolitice. • Tratamentul bolilor concomitente. (Caseta 19) • Asigurarea tratamentului cauzei care a determinat instalarea sau agravarea ICS, tratamentul situațiilor speciale (Tabelul 7, Casete 16, 17, 18, 19). • Scolarizarea pacientului privind: necesitatea respectării regimului alimentar special (Caseta 14), evitarea efortului fizic intens și îndelungat; evitarea stresului (infecții și intoxicații, durere), evitarea expunerii la temperaturi extreme, evitarea anulării tratamentului cu GC, majorarea dozelor de GC în condiții de stres. (Casete 21, 26) <p>Grad de recomandare A.</p>
6. Externarea pacientului	Aprecia eficacității tratamentului cu optimizări la necesitate.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea criteriilor de externare (Caseta 12) și a criteriilor de transfer de la un nivel de asistență medicală la altul (Caseta 13). • Menționarea în extras a diagnosticului, complicațiilor, rezultatelor investigațiilor, tratamentului, recomandărilor, prognosticului. (Tabelul 7, casete 10, 26.) Grad de recomandare A.

B.4. Conduita stărilor de urgență (crizei adisoniană).

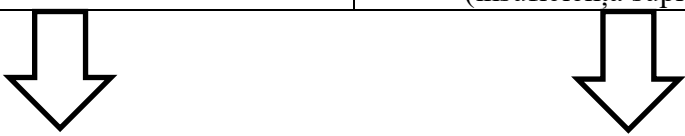
Nivelul de asistență	Motive (Repere)	Pași (Modalități și condiții de realizare)
Echipele AMU de felceri/asistenți medicali;	Diagnosticare, tratament eficient al crizei adisoniene	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmarea crizei adisoniene ținând cont de acuzele anamneza, datele clinice obiective, rezultatele investigațiilor paraclinice preexistente. (<i>Algoritm C1.4, Casete 4-9</i>). • Tratament de substituție a deficitului de hormoni GC, normalizarea tensiunii arteriale și prevenirea colapsului și a decesului pacientului. (<i>Tabel 6, 7, Casete 21-26, Anexa 1, 2</i>). Grad de recomandare A.
Echipele AMU profil general și specializat;	Diagnosticare, tratament eficient al crizei adisoniene	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmarea prezenței crizei adisoniene ținând cont de acuzele anamneza, datele clinice obiective, rezultatele investigațiilor paraclinice preexistente. (<i>Algoritm C1.4, Casete 4-9</i>). • Corectarea deficitului de hormoni GC, normalizarea tensiunii arteriale și prevenirea decesului pacientului. (<i>Tabel 6, 7, Casete 21-26, Anexa 1, 2</i>). Grad de recomandare A.
Unitățile primiri Urgente	Diagnosticare, tratament eficient al crizei adisoniene	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmarea prezenței crizei adisoniene ținând cont de acuzele anamneza, datele clinice obiective, rezultatele investigațiilor paraclinice preexistente. (<i>Algoritm C1.4, Casete 4-9</i>). • Tratamentul de substituție deficitului de hormoni GC, combaterea dereglărilor metabolice și hidroelectrolitice, a hipotensiunii arteriale și prevenirea decesului pacientului. (<i>Tabel 6, 7, Casete 21-26, Anexa 1, 2</i>). Grad de recomandare A.
Secțiile specializate și ATI.	Diagnosticare, tratamentul eficient al crizei adisoniene și a complicațiilor.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmarea prezenței crizei adisoniene ținând cont de acuzele anamneza, datele clinice obiective, rezultatele investigațiilor paraclinice preexistente. (<i>Algoritm C1.4, Casete 4-9</i>). • Terapia de substituție a deficitului de hormoni GC, combaterea dereglărilor metabolice și hidroelectrolitice, a hipotensiunii arteriale și prevenirea decesului pacientului. (<i>Tabel 6, 7, Casete 21-26, Anexa 1, 2</i>). <p style="text-align: center;">Grad de recomandare A.</p>

C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ

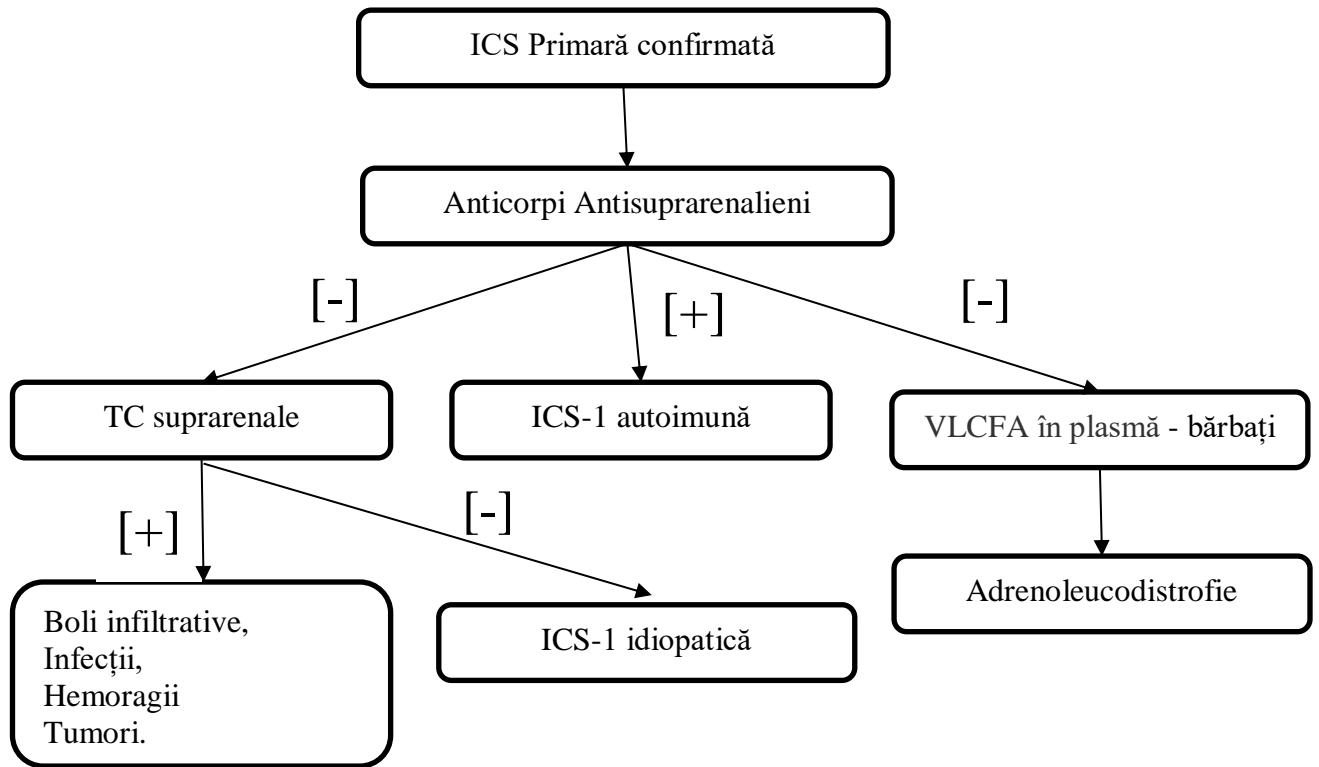
C.1.1. Algoritm de diagnostic al insuficienței corticosuprarenale cronice



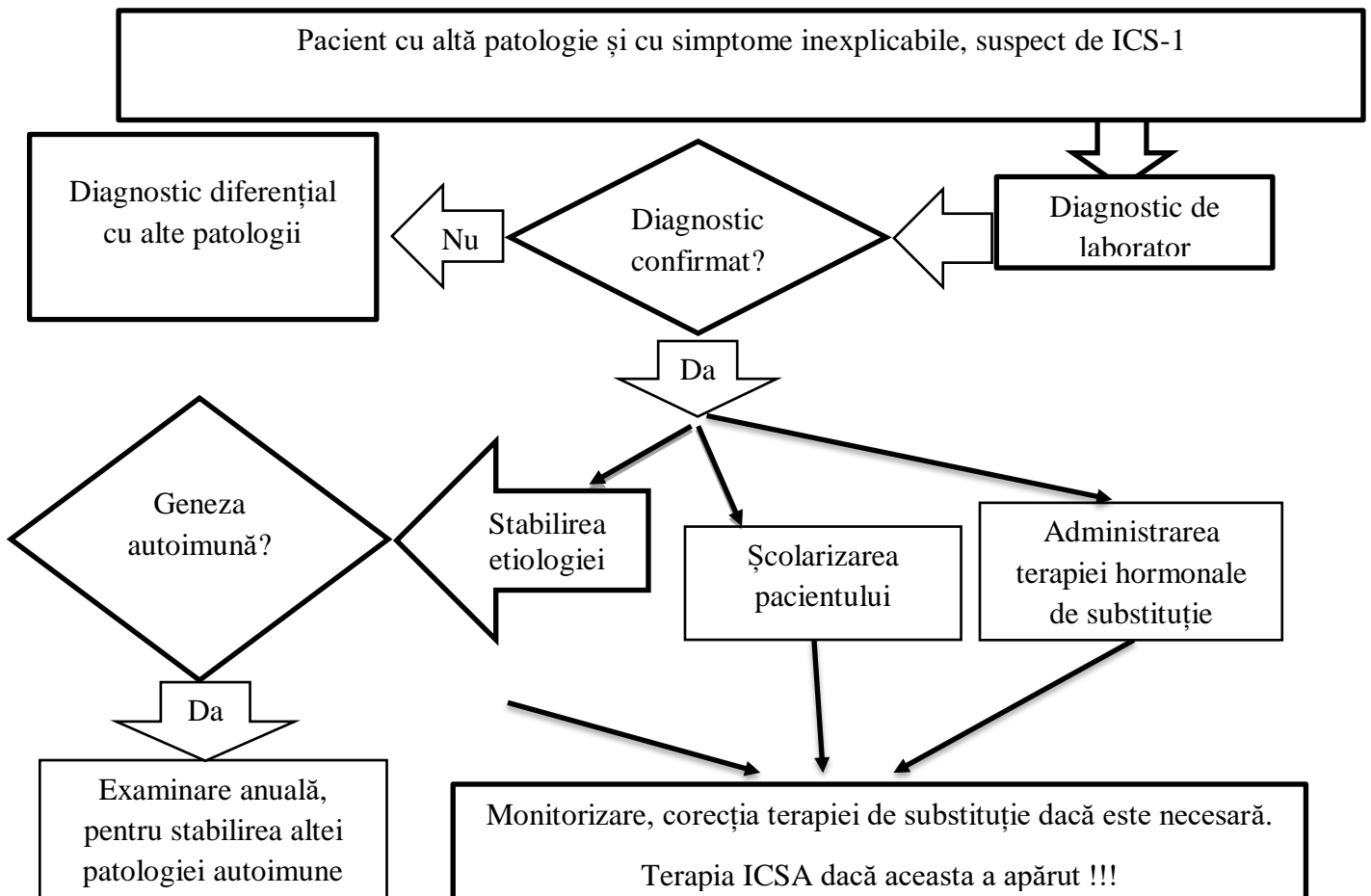
C.1.2. Algoritmul etapelor diagnosticării ICS.

Semne si simptome clinic	
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentarea pielii și a mucoaselor • Slăbire. • Slăbiciune generală, astenie. • Depresie. • Hipotensiune arterială. • Tulburări dispeptice: 	<ul style="list-style-type: none"> • dureri abdominale difuze; - greață, vărsături; - anorexie; - diaree, constipație; - dependenta de alimentele sarate. • Crize de hipoglicemie • Decompensarea bolii – criza Addisoniana (insuficiență suprarenală acută).
	
Diagnostic paraclinic	Diagnostic diferential
<p>Diagnostic de laborator</p> <p>Sindromul de hipocorticism:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinarea nivelului de cortizol din sânge. • Determinarea excreției zilnice a cortizolului urinar. • Testul cu 1-24-ACTH. • Analiza generala de sânge și biochimia: <p>hiperkaliemie; hiponatremie (mai puțin frecventă); anemie normocromă / hipocroma; leucopenie moderata; limfocitoză relativă; eozinofilie; activitate crescută a reninei plasmaticice; niveluri crescute de ACTH.</p> <p>Diagnosticul etiologic</p> <p>ISC de etiologie tuberculoasă</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiografie toracică. • Consultația fiziaterului <p>Boala Addison idiopatică (autoimună)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocrinopatii autoimune concomitente (SAP). • Markerii specifici de distrugere autoimună a cortexului suprarenalian. <p>Adrenoleucodistrofia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simptome neurologice (neuropatie periferica). • Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) a creierului (proces demielinizant). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pierderea în greutate intilnita in alte patologii • Hipotensiune arterială, hipoglicemie, hiponatremie / hiperkaliemieia de altă natură. • Hiperpigmentare de alta geneză. <p>Recomandari clinice: Terapia de substituție: prescrierea medicamentelor combinate de gluco= si mineralocorticoizi</p>

C.1.3. Algoritm de confirmare a etiologiei ICS-1



C.1.4. Algoritm de acțiune ale medicului endocrinolog



C.2. DESCRIEREA PATOLOGIEI, METODELOR , TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea și etiologia insuficienței corticosuprarenale cronice

<p>Caseta 1: Clasificarea ICSC.</p> <p>După localizarea procesului patologic:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICS primară • ICS secundară • ICS terțiară <p style="margin-left: 150px;">} ICS centrală</p> <p>După evoluție:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acută • cronică <p>După eficiența tratamentului:</p> <ul style="list-style-type: none"> • compensată • decompensată

Tabelul 1. Cauzele insuficienței corticosuprarenale primare.

Cauza	Deosebiri
Cauze dobândite a ICS-1	
Autoimune	Poate fi izolată sau asociată cu alte boli autoimune în cadrul sindromului autoimun poliglandular. Este cea mai frecventă cauză a ICS-1 (peste 70% din toate cazurile). Markerii imunologici specifici sunt anticorpii antisuprarenalieni.
Infecțioase	Tuberculoză (7-20% din toate cazurile), infecția HIV, candidoză, histoplasmoză, citomegalovirus, sifilis, tripanosomiază africană.
Metastaze	Cancer pulmonar, mediastinal, de colon, limfom, melanom.
Hemoragii suprarenaliene	Asociat sepsisului, sindromului antifosfolipidic cu anticoagulant lupic, tratament cu anticoagulante
Adrenalectomie bilaterală	În cadrul sindromului Cushing sau feocromocitom bilateral.
Adrenalectomie unilaterală cu atrofia suprarenalei contralaterale	În cadrul sindromului Cushing
Boli infiltrative	Hemocromatoza, Amiloidoza, Sarcoidoza
Medicamentos induse	Mitotan, ketoconazol, aminoglutemidă, metirapon, etomidat, rifampicină, inhibitorii CTLA-4
Cauze ereditare ale ICS-1	
Hiperplazia congenitală a suprarenalelor (cea mai frecventă cauză a ICS-1 la copii - 80%)	
Deficitul 21- hidroxilazei (defect al genei CYP21A2, CYP21B)	Cauza cea mai des întâlnită împreună cu hiperandrogenism.
Deficitul 11 beta- hidroxilazei (defect al genei CYP11B1)	Însoțit de hiperandrogenism, hipertensiune
Deficit de 3 beta hidroxisteroid dehidrogenază II (defect al genei HSD3B2)	Deregări ale diferențierii sexuale la băieți, hiperandrogenism la fete
Deficitul enzimei de scindare al lanțului lateral (mutație în gena CYP11A1)	Reversia genului XY
Deficitul de oxidoreductază (mutația genei POR)	Deregări ale diferențierii sexuale, malformații scheletice.

Hiperplazie lipoidă congenitală al suprarenalelor (mutația genei STAR)	Reversia genului XY
Hipoplazia congenitală a suprarenalei	
Mutația genei NROB1	Hipogonadism secundar X-linkat
Deletia Xp21	Miodistrofia Duchenne
Mutația SF-1	Reversia genului XY
IMAGE sindrom	Întârzierea dezvoltării intrauterine, displazie metafizară, hipoplazie suprarenală congenitală, hermafroditism
Insensibilitate congenitală la hormonul adrenocorticotrop (deficit izolat de glucocorticoizi):	
Tip 1	Mutația genei receptorului hormonului adrenocorticotrop (sinonim - receptor pentru melanocortina 2) MC2R.
Tip 2	Mutația genei receptorului de proteine auxiliare la melanocortină 2 MRAP.
Deficitul familial de GS	Mutația genelor MCM4 (controlează replicarea genomului), NNT (codifică transhidrogenaza NAD / NADP), TXNRD2 (reglează homeostaza redox).
Sindromul trei de A (S-m Olgrove)	Acalasia, boala Addison, alacrimia (AAAS)
Alte dereglări de metabolism	
Adrenoleucodistrofia	Cel mai des afectează barbatii; acumularea în exces a acizilor grași saturați cu lanț lung, ce provoacă leziuni centrale a substanței albe a sistemului nervos, al cortexului suprarenalian și al testiculelor.
Boli mitocondriale (rar)	Diverse anomalii de dezvoltare
Boala Wolman	Dislipidemie, afecțiuni ale ficatului

Tabelul 2. Principalele boli endocrine autoimune componente ale SAP.

SAP tip 1 (defect al genei AIRE)	SAP tip 2	SAP tip 3	SAP tip 4
<ul style="list-style-type: none"> • ICS-1* • Hipoparatiroidism * (+/- CCM *, alte afecțiuni autoimune^) 	<ul style="list-style-type: none"> • ICS-1 • BAGT și / sau DZ tip 1 / LADA +/- alte afecțiuni autoimune^ 	<ul style="list-style-type: none"> • BAGT + alte afecțiuni autoimune^, excepție: ICS-1 	<ul style="list-style-type: none"> ICS-1 + ^ - alte afecțiuni autoimune excepție: BAGT, DZ tip 1/ LADA

* boli patognomonice, penetranță mai mică de 100%.

CCM – candidoza cutaneo mucoasă.

BAGT – boli autoimune a glandei tiroide. LADA – diabet zaharat latent autoimun.

^ alte afecțiuni autoimune endocrine: hipogonadism hipergonadotrop, hipofizită, boala Hirata.

Tabelul 3. Cauzele ICS-2 și ICS-3:

ICS -2	ICS - 3
<ul style="list-style-type: none"> • Tumori ale regiunii selare și paraselare (adenom hipofizar, craniofaringiom, meningiom, gliom, mucozel). • Ischemie hipofizară: postpartum (sindromul Sheehan); • Hemoragia hipofizară. • Iatrogen (postiradiere, postchirurgicale). • Șa turcească goală • Hipofizită limfocitară autoimună 	<ul style="list-style-type: none"> • Distrucții ale tijeii hipofizare (traumatice sau compresive). • Disfuncții hipotalamice cu deficit de corticoliberină: <ul style="list-style-type: none"> - Iatrogenă (tratament chirurgical, radioterapie) - Tumori (primară, metastatică, limfoame); - Boli infiltrative, inflamatorii, infecțioase - Psihoneuroendocrine (anorexia nervoasă) - Traume

<ul style="list-style-type: none"> • Anevrism al arterei carotide interne. • Tromboză sinusală cavernoasă. • Boli infecțioase (tuberculoză, sifilis, malarie, meningită). • Leziunile infiltrative (hemocromatoză, histiocitoză X). • Tulburări metabolice (insuficiență renală cronică). • Idiopatic sau genetic 	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos (vincristina, vinblastina) - Toxice - Idiopatice sau genetice - Utilizarea prelungită a dozelor supresive de glucocorticoizi.
---	---

C.2.2 Profilaxia ICS

Caseta 2: Profilaxia primară a ICS.

- Profilaxie primară specifică nu există.
- În funcție de cauzele determinante ale ICS, se iau măsuri eficiente capabile să evite lezarea corticosuprarenalelor sau să limiteze afectarea lor.
- Pentru ISC-1:
 - În tuberculoza pulmonară și sau extrapulmonară, ca și în sifilis, tratamentul specific trebuie efectuat cu scrupulozitate în ceea ce privește agentul terapeutic, dozele, durata, urmărindu-se vindecare completă și definitivă.
 - În cazul suprarenalectomiilor ICS se poate evita asigurându-se postoperator tratamentul substitutiv corespunzător.
- Pentru ICS centrală: evitarea întreruperii bruște a terapiei cu GC.

Caseta 3: Screeningul

Excluderea sau confirmarea prezenței ICSC la persoanele cu manifestări clinice sugestive pentru ICS, care nu pot fi atribuite altor boli (scădere ponderală, depleție volemică, hipotensiune, hiponatriemie, hipercaliemie, febră, dureri abdominale, hiperpigmentarea, hipoglicemia la copii).

C.2.3. Conduita pacientului.

C.2.3.1 Anamneza

Caseta 4: Acuzele pacientului cu ICSC.

- Slăbiciuni generale, senzații de oboseală;
- Pierdere ponderală
- Anorexie, disconfort abdominal (vome repetate, greață, diaree)
- Hipotensiune arterială;
- Hiperpigmentarea tegumentelor și mucoaselor
- Hipoglicemia.
- Preferințe pentru alimente sărate;
- Vertij pozițional.

Caseta 5: Anamneza personală:

- Prezența unei boli autoimune.
- Prezența rudelor gr I cu forme ereditare de ICS;
- Boli infecțioase (tuberculoză, HIV-SIDA, citomegalovirus, candidoza, histoplasmoza)
- amiloidoză în anamneză;
- Administrarea unor medicamente (rifampicina, ketoconazol, mitotan, antitumorale)
- Intervenții chirurgicale la suprarenale;
- Hemoragii în țesutul suprarenalian;
- Prezența formațiunilor de volum în suprarenale.

C.2.3.2 Examenul fizic

Caseta 6: Datele obiective:

- Hiperpigmentarea tegumentelor (în primul rând zonele expuse la soare (față, gât, mâini, antebrațe, gambe), pliurilor cutanate, cicatricelor postoperatorii (doar în ICSC-1)
- Hiperpigmentarea mucoaselor (doar în ICSC-1)
- Părul mai întunecat la culoare
- Uneori lipsa pilozității axilare și pubiene la femei
- Nutriție scăzută
- Mușchii – hipotrofie
- Hipotensiune arterială sistolo-diastolică constantă, hipotensiune ortostatică
- Puls mic, frecvent sau rar
- Zgomote cardiace surde. Cord mic „în picătură”
- Abdomenul sensibil la palpare (gastrite hipoacide, ulcere gastro-duodenale)
- Oligurie (scade filtrația glomerulară)

C.2.3.3. Investigații paraclinice

Tabelul 4. Investigații paraclinice la diferite nivele de asistență medicală.

Investigațiile		Semnele sugestive pentru ICS	Nivel de acordare a asistenței medicale		
			AMP	AMSA	AMS
Hemoleucograma		Anemie, leucopenie, creșterea eozinofilelor, limfocitelor, hematocritului	O	O	O
Analiza biochimică a sîngelui	✓ Glicemia	hipoglicemie	O	O	O
	✓ Proteina serică totală	Crescută	R	O	O
	✓ Ureea	Crescută	R	O	O
	✓ Ionograma (K, Na)	K crește, Na scade	O	O	O
Examenul hormonilor serici	✓ Ca	Crescut	R	O	O
	✓ Cortizol	Scăzut	O	O	O
	✓ ACTH	*	R	O	O
	✓ Aldosteron	Scăzut sau normal	R	O	O
	✓ Renina	Crescută sau normală	R	O	O
✓ TSH	*	R	O	O	
Markerii proceselor autoimune	✓ Selectiv: prolactina, foliculostimulant, luteinizant, estrogenul, progesteronul, testosteronul, IGF-1	*	R	O	O
	✓ Anticorpi anticorticosuprarenali	Pozitivi (ICS-1)	R	O	O
Testele funcționale	✓ Anti-TPO, Anti-TG	Crescut sau normal	R	O	O
	de stimulare cu ACTH	*	R	O	O
ECG		PQ alungit, QT scurtat, QRS amplitudine redusă, ST normal, T simetric	O	O	O
Examenul ecografic al organelor interne		*	R	R	R
Examenul radiologic: ✓ Tomografia abdominală		*	R	O	O

RMN zonei hipotalamohipofizare (ICS-2 și ICS-3)	*	-	O	O
Osteodensitometria DEXA	Osteopenie, osteoporoză	-	R	R

Notă: * Rezultatele pot fi diferite; O – obligatoriu; R – recomandabil.

Caseta 7: Diagnosticul paraclinic al ICS

- Cortizolul seric bazal se va colecta dimineața, pe foame, în intervalul orelor 7.00 – 9.00.
- Pacienților cu simptome clinice sugestive pentru ICS se recomandă determinarea cortizolului seric și ACTH seric bazal.
- Pacienților cu simptome clinice sugestive pentru ICS-1 se recomandă determinarea aldosteronului seric și reninei serice bazale.
- Diagnosticul de ICS-1 se va stabili dacă valoarea cortizolului seric bazal va fi sub 140 nmol/l (5mkg/dl) în combinație cu valoarea ACTH majorată de cel puțin 2 ori comparativ cu limita superioară de referință și valoarea crescută a reninei serice bazale în combinație cu valoarea scăzută sau la limita inferioară de referință a aldosteronului seric bazal.
- Valoarea cortizolului seric bazal > 500 nmol/l exclude prezența ICS.
- Pacienților cu semne clinice sugestive de ICS, ale căror rezultate de laborator nu se includ în criteriile menționate anterior privind confirmarea diagnosticului de ICS-1, dar nici nu exclud ICS, se recomandă de efectuat testul de stimulare cu ACTH sintetic, în lipsa contraindicațiilor.
- Pentru testul de stimulare cu ACTH sintetic (Synacten) se recomandă administrarea ACTH intravenos lent (2 min) dizolvat în 5 ml Soluție Natrii chloridum de 0,9%, în doza standard (250 mkg pentru adulți și copii cu vârsta peste 2 ani, 15 mkg/kg pentru sugari și 125 mkg/kg pentru copii cu vârsta până la 2 ani) cu evaluarea cortizolului seric peste 30 sau 60 minute. Nivelul de cortizol la 30 sau 60 minute, mai mic de 500 nmol/L (18 mkg/dL) confirmă diagnosticul de ICS-1 și ICS-2 mai veche de 6 luni.
- Se recomandă testul de stimulare cu ACTH sintetic (Synacten) în doză mică de 1,0 mkg i/m doar când nu este disponibil cu ACTH sintetic (Synacten) în doză de 250 mkg. Seara la ora 21.00 -22.00 se administrează i/m ACTH sintetic (Synacten) în doză mică de 1,0 mkg și a doua zi dimineața la orele 08.00-09.00 se va doza cortizolul seric. Nivelul de cortizol mai mic de 500 nmol/L (18 mkg/dL) confirmă diagnosticul de ICS-1 și ICS-2 mai veche de 6 luni.
- Cortizolul salivar matinal (ora 08.00) – poate fi utilizat ca și test de screening, dar nu a fost validată ca și metoda de diagnostic a ICS. Cortizolul salivar matinal > 5.8 ng/mL (16 nmol/L) – exclude ICS, < 1.8 ng/mL (5 nmol/L) sugerează ICS.
- Cortizolul urinar – este scăzut, dar nu este utilizat ca și test de screening pentru ICS.
- Se recomandă aprecierea etiologiei ICS la toți pacienții cu diagnosticul confirmat (*algoritmul C.1.3*).

Caseta 8: Investigații instrumentale în ICS:

- **ECG** - semne de hiperkaliemie: PQ alungit, QT scurtat, QRS scund, T îngust și ascuțit;
- **Rx cutiei toracice** - în ICS-1 posibil semne de tuberculoză pulmonară, cord mic.
- **Radiografia lombară/abdominală** - calcifieri suprarenale în ICS-1 de etiologia tuberculoasă.
- **Ecoscopia, TC, RMN abdominal** - în ICS-1 de etiologia tuberculoasă marchează suprarenale hipertrofice cu calcificări, dar în cazurile de etiologie autoimună suprarenalele sunt hipotrofiate. Uneori infarct al suprarenalelor, metastaze canceroase în suprarenale (cel mai des din plămâni sau glandele mamare), amiloidoză.
- Se recomandă de efectuat TC suprarenale la toți pacienții cu ICS-1, la care nu au fost depistatți anticorpi antisuprarenalieni.
- Se recomandă de efectuat RMN la hipofiză (hipotalamus) la toți pacienții cu diagnosticul de ICS centrală confirmată.
- **RMN cerebral cu contrast** – identifică cauza ICS-2 și ICS-3, adenomul hipofizar adrenocorticotrop din sindromul Nelson.

C.2.3.4. Diagnosticul diferențial al ICS

Caseta 9: Diagnostic diferențial între ICS și alte patologii.

- ICS necesită diferențiere cu alte patologii care se manifestă prin: hipotensiune, scădere ponderală neexplicabilă, astenie cronică, anorexie, greață, vomă, diaree, hipoglicemie, deshidratare, hiperpigmentare.

Tabelul 5. Diagnostic diferențial dintre ICS primară și centrală.

Indicator	ICS-1	ICS centrală
Hipotonie	Caracteristic	Caracteristic, dar mai puțin severă
Pierdere ponderală	Caracteristic	Caracteristic
Hipoglicemie	Caracteristic	Caracteristic
Astenie	Caracteristic	Caracteristic
Tegumetele și mucoasele	Hiperpigmentate	Depigmentate
Scăderea/dispariția pilozității axilare și pubiene la femei	Caracteristic	Caracteristic
Semne clinice de deficit al altor hormoni tropi hipofizari	Nu este caracteristic	Caracteristic
Vitiligo	Frecvent (ICS-1 autoimună)	Nu este caracteristic
ACTH seric bazal	Majorat	Scăzut
Cortizolul seric bazal	Scăzut	Scăzut
Aldosteronul seric bazal	Scăzut	Normal
Renina serică bazală	Majorată	Normală

C 2.3.5. Prognosticul

Caseta 10: Prognosticul. Capacitatea de muncă.

Prognosticul

- Prognosticul pentru viață este favorabil la respectarea recomandărilor de viață și tratament;
- Prognosticul este determinat de vârsta stabilirii diagnosticului: riscul de mortalitate este mai mare dacă ICS a fost depistată pînă la vârsta de 40 ani.
- Mortalitatea este mai mare la pacienții care dezvoltă criză addisoniană, infecții și dacă se asociază diabetul zaharat de tip 1.

Capacitatea de muncă

- Toți pacienții cu ICS necesită evaluarea capacității de muncă.

C 2.3.6. Criteriile de spitalizare și externare

Caseta 11: Criteriile de spitalizare

Criterii de spitalizare în secția de endocrinologie

- Toți pacienții cu ICS primar depistată
- Confirmarea diagnosticului de ICS
- Decizia tacticii de tratament a ICS
- Suspecția la insuficiența corticosuprarenala acută (criza addisoniană) – spitalizare urgentă
- Prezența semnelor de supradozare cu GC și/sau MC
- Ineficiența tratamentului de substituție în condiții de ambulator

Criterii de spitalizare în secția de terapie intensivă.

- Insuficiența corticosuprarenala acută (criza addisoniană)

Criterii de spitalizare în alte secții de profil.

- Necesitatea efectuării unor investigații de diagnostic/tratament invazive: angiografie, coronarografie, colonoscopie, bronhoscopie (la decizia medicului), fibroesofagogastroduodenoscopie (la decizia medicului),
- Intervenții chirurgicale (medii și majore). În cazul intervențiilor chirurgicale minore (ex panariciu, furuncul etc.) – la decizia medicului curant.

- Patologii asociate cu febră
- Toxicoinfecții alimentare, gastroenterită
- Infecții grave (pneumonii, infecții urinare etc.)
- Patologii severe non-infecțioase (infarct miocardic, pancreatită acută, traumatism etc.)

Caseta 12: Criteriile de externare:

- Îmbunătățirea stabilă a stării generale a pacientului.
- Normalizarea nivelului seric al electroliților (sodiu, potasiu).
- Necesitatea transferului în altă instituție medicală.
- Încălcarea gravă a regimului.
- La solicitarea scrisă a pacientului/reprezentatului legal dacă externarea nu amenință viața pacientului.

C.2.3.7. Criterii de transfer de la un nivel de asistență medicală la alt nivel

Caseta 13: Criteriile de transfer de la un nivel de asistență medicală la alt nivel

- Pacientul va fi transferat dintr-o instituție medicală de nivel raional, într-o instituție republicană dacă starea pacientului nu se ameliorează timp de 2-3 zile sau la pacient este prezentă o patologie concomitentă ce necesită tratament în cadrul unei instituții specializate.

C 2.4. Tratamentul ICS

C 2.4.1. Tratamentul nemedicamentos

Caseta 14: Tratament nemedicamentos:

- Evitarea situațiilor stresante, infecțiilor, efortului fizic și a expunerii la temperaturi scăzute sau ridicate.
- Necesarul caloric la pacienții cu ICS este cu 20-25% mai mare, comparativ cu persoanele de aceeași vârstă, sex, activitate fizică.
- Este important asigurarea aportului proteic 1,5-2 g/kg. Carnea trebuie inclusă în diferite feluri de mâncare, preferabil - carne tocată, pârjoale pe aburi.
- Glucidele, inclusive ușor asimilabile, trebuie administrate fracționat pe parcursul zilei pentru a evita hipoglicemia.
- Se recomandă majorarea consumului de sare până la 10-15 g/zi.
- Se recomandă excluderea alimentelor bogate în K: caise, prune uscate, cartof copt, portocale, stafide, smochine, caise uscate.
- Loc important în alimentația pacienților revine vitaminelor, ructelor și legumelor proaspete.
- Este necesară asigurarea unui aport suficient de calciu și vitamina D.

C 2.4.2. Tratamentul medicamentos

Caseta 15: Tactica tratamentului ICS în condiții de ambulator.

Tratamentul de substituție cu GC

- Toți pacienții cu ICS necesită tratament cu GC care se vor administra toată viața, neîntrerupt.
- Eficiența tratamentului de substituție cu GC se va aprecia doar după manifestările clinice: lipsa semnelor de insuficiență (greață, pierderea poftei de mâncare, scădere ponderală, hipotensiune, somnolență etc.) sau supradozare cu glucocortisteroizi (creșterea în greutate, edeme, insomnia etc.). Nu se recomandă determinare în dinamică a nivelului hormonilor (ACTH seric, cortizol seric, cortizol liber urinar, cortizol salivar).
- Pentru terapia hormonală de substituție se recomandă de utilizat Hydrocortisonum (20-30 mg pe zi) sau cortisonum acetat (25-37,5 mg) per oral în două sau trei prize. În cazul administrării în 2 prize: 2/3 din doză se va indica dimineața la trezire și 1/3 din doză în cursul zilei (la ora 14.00-15.00); în cazul administrării în 3 prize: 1/2 din doză se va indica dimineața la trezire, 1/4 din doză la prânz și 1/4 la orele 17.00-18.00. Regimul de administrare mai frecvent și cu doze mai mari poate fi benefic în cazuri individuale.
- Ca și alternativă a Hydrocortisonum, în special pentru pacienții necomplianți cu ICS, poate fi

administrat Prednisolonum (3-5 mg/zi) per os 1 sau 2 ori pe zi.

- Nu se recomandă utilizarea Dexametasonum pentru tratamentul de substituție a ICSC din cauza riscului crescut de efecte secundare cushingoide și dificultății de titrare a dozei.

Tratamentul de substituție cu MCS.

- Pacienților cu insuficiență de aldosteron confirmată se recomandă tratament de substituție cu MCS (Fludrocortisonum*, doza inițială 0.1-0.2 mg/zi) și să nu fie restricționat aportul de sare.
- Eficiență tratamentului de substituție cu MCS se va aprecia după manifestările clinice: foamea de sare, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, edeme) și determinarea de potasiu și sodiu seric.
- Se recomandă micșorarea dozei de Fludrocortisonum* la pacienții care dezvoltă HTA, deoarece HTA poate sugera supradozarea cu MCS. Dacă după micșorarea dozei de MCS HTA persistă, se recomandă inițierea tratamentului hipotensiv.

Tratamentul de substituție cu DHEA.

- Se recomandă tratament de substituție cu DHEA doar la femeile cu ICSC care prezintă scăderea libidoului, stări depresive și/ sau lipsă de energie cu toate că administrează tratament cu GC și MCS.
- Se recomandă tratament inițial pentru 6 luni. Dacă nu apar efecte benefice, tratamentul se anulează.
- Pentru monitorizarea tratamentului cu DHEA se recomandă dozare nivelului seric bazal de DHEA-S înainte de administrarea dozei zilnice matinale de DHEA.

Terapia hormonală la pacienții cu ICS secundară, care evoluează mai ușor, este include doar glucorticoizi, deoarece secreția corticosuprarenală de aldosteron este pastrată.

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Tabelul 6. Caracteristica preparatelor utilizate la tratamentul de substituție la pacienții cu ICS.

Denumirea preparatului (internațională)	Hydrocortisonum	Cortisonum*	Prednisolonum	Fludrocortisonum*
Durata de acțiune	Scurtă	Scurtă	Medie	Medie
Timpul de înjumătățire în ser	90 minute	90 minute	200 minute	100 minute
Doza echivalentă	20 mg	25 mg	5 mg	2 mg
Timpul de înjumătățire biologic	6-12 ore	6-12 ore	12-36 ore	12-36 ore

C 2.4.3. Strategii terapeutice ale ICS în condiții particulare

Caseta 16: Particularități ale terapiei de substituție a ICS în sarcină și la naștere

- La femeile însărcinate cu ICS, se recomandă administrarea Hydrocortisonum.
- Pot fi utilizate și: Cortisonum*, prednisolonum.
- La femeile însărcinate cu ICS nu se recomandă utilizarea Dexametasonum.
- Se sugerează ca pacientele gravide cu ICS să fie monitorizate pentru simptome clinice și semne de supradozare (adaos ponderal exagerat, hipertensiune arterială, hiperglicemie) sau insuficiență de GC (adaos ponderal insuficient, oboseală, hipotensiune, hipoglicemie), cu cel puțin o reevaluare pe trimestru de sarcină.
- Pentru toate gravidele cu ICS-1, se recomandă să se ia în considerare creșterea dozei de Hydrocortisonum, mai ales în al treilea trimestru de sarcină (după săptămâna 24).
- În timpul travaliului se recomandă administrarea dozei de stress de Hydrocortisonum, similară cu cea utilizată în stresul chirurgical major (caseta 19, tabelul 7.)

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Caseta 17: Particularități ale terapiei de substituție în ICS la copii

- La copiii cu ICS, sugerăm tratamentul cu Hydrocortisonum în trei sau patru prize divizate (doza totală

zilnică inițială de 8 mg/m² suprafață corporală).

- La copiii cu ICS, sugerăm evitarea glucocorticoizilor sintetici cu acțiune prelungită (de exemplu, prednisolonum, dexametasonum).
- Monitorizarea eficienței terapiei de substituție cu GC se va efectua prin evaluare clinică: greutate corporală, tensiune arterială și nivelurile de activitate, viteza de creștere.
- La copiii cu ICS și deficit confirmat de aldosteron, se recomandă tratamentul cu fludrocortisonum* (doza inițială, 0.1 mg/zi). Pentru sugari, recomandăm suplimente de clorură de sodiu (1-2 g/zi) în perioada nou-născutului și până la vârsta de 12 luni.

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Caseta 18: Particularități ale terapiei de substituție a ICS în diferite situații clinice

- Dozele preparatelor depind de nivelul compensării, starea bolnavului la moment și prezența factorilor agravanți.
- În decompensare evidentă - de trecut la tratament cu injecții de Hydrocortisonum intramuscular - nu mai puțin de 3-4 injecții/24 ore în doza de 75-100 mg cu scăderea dozei treptat în câteva zile și trecere la preparate per os.
- În caz de formă gravă sau intervenții chirurgicale cu anestezie generală, se indica i/v Hydrocortisonum (100 mg fiecare 8 ore) sau hydrocortisonum acetat 50 mg i/m în ajunul intervenției chirurgicale și la fiecare 4 - 8 ore.
- În cazul asocierii ICS și boala ulceroasă a stomacului și/ sau a duodenului se acordă preferință mineralocorticoizilor. În cazurile de efect terapeutic insuficient, se mai administrează și glucocorticoizi, începând cu doze mici sub acoperirea antiacidelor, obligator și steroizi anabolizanți. În cazul unor leziuni ulcerative severe - injecții i/m - forme prelungite (suspensie injectabilă) ale glucocorticoizilor (Methylprednisoloni acetat) în combinație cu preparate de misoprostol - analogi sintetici ai prostaglandinei E1. Acestea au efect citoprotector cu creșterea mucus și a secreției de bicarbonat a mucoasei stomacului, crescând astfel rezistența sa la factorii nocivi.
- În cazul asocierii ICS cu diabet zaharat, este preferabil să se administreze mineralocorticoizi, care practic nu au efect asupra metabolismului glucidic. La eficacitate insuficientă – se v-or recomanda și glucocorticoizi.
- În cazul unei combinații de ICS și hipertensiune arterială, în primul rând, sunt administrate glucocorticoizi cu acțiune mineralocorticoidă minimă. Se acordă preferință prednisolonului, care este prescris sub controlul tensiunii arteriale, starea generală, controlul electroliților și glicemiei.

Tabelul 7. Managementul tratamentului în diferite situații clinice

Situația clinică	Management
Situație de stres psihoemoțional	Pe termen scurt: <ul style="list-style-type: none">• nu necesită suplimentare a dozei uzuale de GC• este posibilă administrarea a 10 mg de Hydrocortisonum suplimentar cu o oră înainte de situația stresantă Stres prelungit: <ul style="list-style-type: none">• doza zilnică se majorează cu 10 - 20 mg de Hydrocortisonum.
Munca în gărzi	Adaptarea dozei de glucocorticoizi în conformitate cu regimul de somn și veghe.
Patologii asociate cu febră	<ul style="list-style-type: none">• la T > 38°C doza de Hydrocortisonum se mărește de 2 ori, administrată la fiecare 6 ore în prize egale, până la normalizarea temperaturii corpului• la T > 39°C doza de Hydrocortisonum se mărește de 3 ori, administrată la fiecare 6 ore în prize egale, până la normalizarea temperaturii corpului• Se crește aportul de soluții și electroliți (clorură de sodiu) în funcție de toleranță.• Revenirea la dozele inițiale de GC după recuperare:<ul style="list-style-type: none">○ în 1 – 2 zile dacă doza a fost dublată

	o în 2 - 3 zile dacă doza a fost triplată
Toxicoinfecții alimentare, gastroenterită (vome, diaree)	sol. Hydrocortisonum 100 mg i/m sau i/v în zi, divizate în 50 mg dimineața, 25 mg la prânz și 25 mg seara (17:00 – 18:00)
Proceduri dentare	Se recomandă: <ul style="list-style-type: none"> dublarea dozei de hidrocortizon cu 2 ore anterior procedurilor dentare cu durată sub o oră, cu anestezie locală. În absența complicațiilor din a 2-a zi se revine la doza obișnuită de GC. dublarea dozei de hidrocortizon sau administrarea de sol. Hydrocortisonum 25-50 mg i/v sau i/m cu 2 ore anterior procedurilor dentare cu durată peste o oră, cu anestezie locală. În absența complicațiilor din a 2-a zi se revine la doza obișnuită de GC. Altfel - reducerea la dozele standard se realizează treptat în 2-3 zile.
Intervenții minim invazive simple (bronhoscopie, FGDS)	Administrarea intramusculară a sol. Hydrocortisonum 25 - 50 mg (de exemplu, 25 mg până la intervenție și, la necesitate 25 mg după intervenție).
Pregătirea pentru colonoscopie	În ziua precedentă procedurii: <ul style="list-style-type: none"> dimineața se dublează doza obișnuită de hidrocortizon per os. odată cu începutul pregătirii pentru colonoscopie se administrează sol. Hydrocortisonum 50 mg i/v sau i/m la fiecare 8 ore. În ziua colonoscopiei: <ul style="list-style-type: none"> imediat înainte de procedură - administrare sol. Hydrocortisonum 50 mg i/v sau i/m sol. Hydrocortisonum 50 mg i/v sau i/m se va administra în continuare la intervale de 8 ore până la revenirea la alimentație obișnuită După procedură: <ul style="list-style-type: none"> timp de 24 ore – doză dublă de hidrocortizon per os urmată de regim cu doze obișnuite de GC și MC.
Intervenții minim invazive complexe (Arteriografie, coronarografie ș.a.)	Imediat înainte de procedură: <ul style="list-style-type: none"> administrare sol. Hydrocortisonum 100 mg i/v sau i/m După procedură: <ul style="list-style-type: none"> timp de 24 ore – doză dublă de hidrocortizon per os urmată de regim cu doze obișnuite de GC și MC.
Infecții grave (pneumonii, infecții urinare)	sol. Hydrocortisonum 25 mg i/v sau i/m se va administra la intervale de 8 ore până la recuperare completă
Intervenții chirurgicale minore și medii	sol. Hydrocortisonum 75-100 mg/zi i/v sau i/m administrată (câte 25 mg la intervale de 6-8 ore) În absența complicațiilor în 1-2 zile se revine la doza obișnuită de GC și MC.
Intervenții chirurgicale majore cu anestezie generală, travaliu (inclusiv intervenție cezariană)	Imediat înainte de intervenția chirurgicală / la începutul travaliului activ (dilatarea colului uterin cu 4 cm și/sau contracții la fiecare 5 minute timp de o oră) <ul style="list-style-type: none"> sol. Hydrocortisonum 100 mg i/v bolus, apoi administrare continuă i/v 200 mg/24h (perfuzomat) sau 50 mg la 6 ore i/v sau i/m soluții intravenoase continue (5% glucoză și 0,20% sau 0,45% clorură de sodiu). Prima zi după intervenție chirurgicală: <ul style="list-style-type: none"> sol. Hydrocortisonum i/v sau i/m 100 mg/zi (25 mg la fiecare 6 ore); la decompensare (hipotensiune) doza poate fi majorată cu 50-100%. În absența complicațiilor, de revenit treptat la dozele obișnuite (scădere

	cu 30% pe zi) timp 5-7 zile. Odată cu reinițierea alimentației per os, de revenit la preparate orale de GC și MCS. Monitorizarea zilnică a nivelurilor de potasiu, sodiu, glucoză din sânge.
Patologii concomitente care necesită terapie intensivă	sol. Hydrocortisonum administrare continuă i/v 200 mg/24h (perfuzomat) sau 50 mg la 6 ore i/v sau i/m
Patologii severe non-infecțioase (infarct miocardic, pancreatită acută, traumatism sever)	sol. Hydrocortisonum 150-200 mg i/v pe zi, 50 mg la 6-8 ore i/v

Caseta 19: Tratament suplimentar de substituție.

- La pacienții cu orice formă de ICS înainte de o situație evident stresantă pentru organism, de exemplu, înainte de naștere, intervenții chirurgicale, Hydrocortisonum este injectat intramuscular la 25-50 mg. de 2 - 4 ori/zi, DOCA - 5 mg/zi.
- În ziua operației, doza de medicament crește cu aproximativ 2-3 ori. În timpul intervenției chirurgicale, se injectează intravenos 100-150 mg Hydrocortisonum și 50 mg de Hydrocortisonum intramuscular la fiecare 4-6 ore timp de 1-2 zile.
- Administrarea parenterală de hydrocortisonum continuă după operație timp de 2-3 zile, apoi, acestea sunt transferate treptat la terapia de substituție per os cu Prednisolonum, Hydrocortisonum sau Cortisonum* și Fludrocortisonum*.
- După eliminarea stresului pacientului se administrează dozele anterioare de menținere, care garantează menținerea stării compensate.

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

C.2.5. Supravegherea pacienților cu ICSC

Caseta 20. Supravegherea pacienților cu ICSC.

De către medicul de familie: control pentru evaluarea manifestărilor clinice și aprecierea eficienței tratamentului (*caseta 4, 5, 6, 15*):

- adulți și copii - cel puțin 1 dată/6 luni (la necesitate - mai frecvent)
- gravide – cel puțin 1 dată/trimestru (la necesitate - mai frecvent)
- sugarii cel puțin la fiecare 3-4 luni (la necesitate - mai frecvent)

De către medicul specialist endocrinolog: control pentru evaluarea manifestărilor clinice și aprecierea eficienței tratamentului (*caseta 4, 5, 6, 15*):

- adulți și copii - cel puțin 1 dată/6 luni (la necesitate - mai frecvent)
- gravide – cel puțin 1 dată/trimestru (la necesitate - mai frecvent)
- sugarii cel puțin la fiecare 3-4 luni (la necesitate - mai frecvent)

Pacienții cu ICS-1 de genă autoimună pot fi evaluați anual pentru screeningul asocierii altei boli autoimune: tiroidiene, diabet zaharat, hipogonadism, celiachie, gastrită autoimună, deficit de vit B12.

C 2.6. Insuficiența corticosuprarenală acută (criza addisoniană)

Caseta 21: Cauzele ICSA:

- insuficiența corticosuprarenală cronică netratată și primar depistată
- suprarenalectomia uni sau bilaterală fără tratament hormonal de substituție;
- întreruperea bruscă a corticoterapiei îndelungate;
- insuficiență hipofizară acută
- hemoragii suprarenaliene bilateral (sindrom Waterhouse-Friederichsen, coagulopatii, tratament prelungit cu anticoagulante)
- tratament prelungit cu ketoconasolum și aminoglutemidum
- la nou-născuți și sugari – hiperplazia congenitală a suprarenalelor cu pierdere de sare, hipoplazia suprarenală congenitală, adrenoleucodisplazia.

Caseta 22: Factori precipitanți ai ICSA:

- efort fizic, intelectual major
- expunere la variații termice mari
- tratament excesiv cu diuretice
- tratament cu rifampicină
- boli infecțioase
- boli digestive
- traume accidentale sau chirurgicale, combustii.

Caseta 23: Manifestările ICSA**În faza de prodrom:**

- Astenie, hipo- sau adinamie, melanodermie, hipotensiune, greață, care cresc progresiv în intensitate.

Manifestările crizei:

- Slăbiciuni, atonie progresantă, foarte pronunțate cu pierdere ponderală evidentă;
- Tegumente hiperpigmentate (la insuficiența corticosuprarenală cronică), reci pe membre, deshidratate, transpirate, uneori cianoză și peteșii generalizate;
- Manifestări cerebrale: confuzii, somnolentă, în cazuri severe delir sau comă.
- Frecvent febră, chiar și în lipsa infecției. Hipotermie în stadiile finale.
- Crampe musculare, deseori dureri lombare.
- Contractii cardiace atenuate, hipotensiune arterială severă până la colaps, puls rapid, filiform, slab, pericol de deces prin insuficiență circulatorie acută.
- Apetit scăzut, greață, vomă, diaree, dureri epi-, hipogastrice uneori de tip „abdomen acut”
- Diminuarea filtrației glomerulare cu oligurie în absența setei.

Caseta 24: Diagnosticul ICSA**Testele de laborator se prelevă concomitent cu puncția venoasă necesară inițierii tratamentului:**

- Cortizolul seric scăzut;
- ACTH seric crescut în ICS – 1;
- Sodiu seric scăzut, potasiu crescut, calciu;
- Echilibru acido-bazic;
- Glucoza serică scăzută;
- Ureea, creatinina;
- Hemoleucograma cu eritrocite, leucocite serice scăzute;
- Coagulograma

Alte investigații:

- ECG;
- Ecografia abdominală
- Radiografia cutiei toracice.
- Analiza generală a urinei

Caseta 25: Tratamentul insuficienței corticosuprarenala acută

- Pacienților cu suspjecția la insuficiența corticosuprarenala acută (criza addisoniană) se recomandă de asigurat abord intravenos cu un ac cu diametrul mare (G 22-23).
- Pacienților cu suspjecția la insuficiența corticosuprarenala acută (criza addisoniană) se recomandă tratament parenteral imediat, fără a aștepta rezultatele investigațiilor de laborator.
- Dacă nu este disponibil Hydrocortisonum hemisuccinat, se recomandă Prednisolonum hemisuccinat sau clorhidrat în doze echivalente ca și alternativă. Dexametasonum în doza echivalentă este alternativa cea mai puțin preferată și se va utiliza doar în cazul absenței hydrocortisonum și prednisolonum.
- Hydrocortisonum acetat, ca și alternativă a Hydrocortisonum hemisuccinat, poate fi administrat

i/m doar după normalizarea TA.

Inițial:

- sol. Hydrocortisonum hemisuccinat 100 mg i/v bolus, apoi administrare continuă i/v 200 mg/24h (perfuzomat) sau 50 mg la 6 ore i/v sau i/m
- infuzie sol. Natrii chloridum 0,9% 1000 ml în prima oră apoi sol. Natrii chloridum 0,9% și sol. Glucosum 5% 1000-3000 ml în 12-24 ore continuu sub control hemodinamic, Na, K, glicemiei serice.
- în cazurile de vomă repetată, se recomandă administrarea i/v Sol. Natrii chloridum 10% 10-20 ml.
- este contraindicată administrarea diureticelor, preparatelor ce conțin potasiu și preparatelor hipotensive.

A 2-a zi:

- sol. Hydrocortisonum hemisuccinat administrare continuă i/v 100 mg/24h (perfuzomat) sau 25 mg la 6 ore i/v sau i/m.

Copii:

- inițial i/v bolus sol. Hydrocortisonum hemisuccinat 50 mg/m² suprafață corp.
- continuă cu sol. Hydrocortisonum hemisuccinat 50 - 100 mg/zi i/v.
- infuzie sol. Natrii chloridum 0,9% 20 ml/kg corp în prima oră apoi sol. Natrii chloridum 0,9%, doza poate fi majorată până la 60 ml/kg corp/oră.
- sol. Glucosum 5% 0,5-1 g/kg corp perfuzie lentă 2-3 ml/min.

Monitorizarea tratamentului include:

- TA, FCC, temperatura, diureza, volumul pierderilor digestive
- Ionograma (sodiu, potasiu, clor, calciu ionic), ureea, creatinina, glucoza, hemoleucograma, hemocultură, urocultură.

Acțiuni după stabilizarea pacientului cu ICSA:

- Se va continua introducerea i/v sol. Natrii chloridum 0,9% timp de încă 24-48 ore.
- Se va transfera la forme enterale de GC peste 1-3 zile după stabilizarea stării pacientului
- MC se vor administra doar după ce se va stopa administrarea i/v a sol. Natrii chloridum 0,9%
- Se va efectua testul de stimulare cu ACTH la pacienții la care anterior diagnosticul de ICS nu a fost confirmat

Caseta 26: Recomandări pentru prevenția ICSA.

- Pentru prevenirea ICSA, se recomandă ajustarea dozei de GC în funcție de severitatea manifestărilor clinice sau factorul de stres (*clasa de recomandare II, nivel de evidență C*).
- Se recomandă ca toți pacienții cu ICSC să posede un card de urgență care să conțină date privind maladia și necesitatea unui tratament parenteral imediat cu corticosteroizi în caz de urgență. (*clasă de recomandare III, nivel de evidență D*);
- Se recomandă ca toți pacienții cu ICSC să posede glucocorticoizi pentru administrarea parenterală de urgență și să fie educați privind auto-administrarea sau administrarea GC de către o persoană terță (*clasă de recomandare III, nivel de evidență D*);

**D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU ÎNDEPLINIREA
PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară		
Personal:	Aparataj, utilaj.	Medicamente:
<ul style="list-style-type: none"> • medic de familie certificat; • asistentă medicală; 	<ul style="list-style-type: none"> • Tonometru. • Stetoscop. • Electrocardiograf • Taliometru. • Panglica–centimetru. • Cântar copii/adulți • Glucometru. • Ciocănaș neurologic. • Laborator clinic standard 	<ul style="list-style-type: none"> • Sol. Hydrocortisonum • Tab. Hydrocortisonum sau Tab. Cortisonum* • Sol. Prednisolonum și Tab. Prednisolonum • Sol. Dexamethasonum • Sol. Glucosum 40%, 5% • Sol. Natrii Chloridum 0,9%
D.2. Secțiile raionale de asistență medicală ambulatorică specializată		
Personal:	Aparataj, utilaj.	Medicamente:
<ul style="list-style-type: none"> • endocrinolog; • ftiziatru; • cardiolog; • neurolog; • medic imagist; • medic de laborator; • laborant cu studii medii; • asistente medicale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tonometru. • Stetoscop. • Taliometru. • Panglica–centimetru. • Cântar copii/adulți • Glucometru. • Electrocardiograf. • Laborator clinic standard. • Laborator pentru determinarea hormonilor. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sol. Hydrocortisonum • Tab. Hydrocortisonum sau Tab. Cortisonum* • Sol. Prednisolonum Tab. Prednisolonum • Sol. Dexamethasonum • Sol. Glucosum 40%, 5% • Sol. Natrii Chloridum 0,9%
D.3. Instituții/secții municipale/republicane de asistență medicală specializată ambulatorică		
Personal:	Aparataj, utilaj.	Medicamente:
<ul style="list-style-type: none"> • endocrinolog; • ftiziatru; • cardiolog; • neurolog; • nefrolog; • ginecolog; • medic imagist; • medic de laborator; • laborant cu studii medii; • asistente medicale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tonometru. • Stetoscop. • Glucometru. • Taliometru. • Panglica–centimetru. • Cîntar. • Electrocardiograf. • Ecocardiograf. • Ultrasonograf. • Laborator clinic standard. • Laborator imunologic. • Laborator pentru dozarea hormonilor serici și a markerilor autoimuni. • Complex RMN. • TC spiralat. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sol. Hydrocortisonum hemisuccinat • Tab. Hydrocortisonum sau Tab. Cortisonum* • Sol. Prednisolonum și Tab. Prednisolonum • Sol. Dexamethasonum • Sol. Glucosum 40%, 5% • Sol. Natrii Chloridum 0,9% • Sol. Vit gr.B, C.
D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de terapie ale spitalelor raionale și municipale, secții de endocrinologie ale spitalelor municipale și republicane		
Personal:	Aparataj, utilaj.	Medicamente:
<ul style="list-style-type: none"> • endocrinologi certificați; • specialiști în diagnostic funcțional; • medici de laborator; • asistente medicale; 	<ul style="list-style-type: none"> • Tonometru. • Fonendoscop. • Taliometru. • Glucometru. • Cântar. • Ciocănaș neurologic. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sol. Hydrocortisonum Tab. Hydrocortisonum sau Tab. Cortisonum* • Sol. Prednisolonum și Tab. Prednisolonum • Sol. Dexamethasonum

<ul style="list-style-type: none"> • ftiziatru, oftalmolog, cardiolog, neurolog, nefrolog, 	<ul style="list-style-type: none"> • Oftalmoscop. • Electrocardiograf portabil. • Ecocardiograf cu Doppler. • Ultrasonograf cu Doppler. • Laborator clinic standard pentru determinarea: de glicemie, coagulogramă, ionogramă, hemoleucogramă. • Laborator pentru determinarea hormonilor serici și a markerilor responsabili de procesele autoimune. • Laborator de investigații genetice. • Complex RMN. • Tomograf computerizat. 	<ul style="list-style-type: none"> • DOCA • Sol. Glucosum 40%, 5% • Sol. Narii Chloridum 0,9% • Calcium gluconate • Sol. Vit gr.B, C.
---	--	--

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

E. INDICATORII EFICACITĂȚII TERAPEUTICE A ICS

Caseta 27: Criterii de eficacitate terapeutică a pacienților cu ICS.

Eficiență terapeutică optimală:

- Lipsa acuzelor caracteristice ICS;
- Tegumente și mucoase neschimbate;
- Masa corporală se menține în limite normale;
- Tensiunea arterială constant în limite admisibile;
- Nivelurile serice de Na, K serici determinate 2 ori/an - în limitele optime admise;
- Capacitatea de muncă păstrată.

Eficiența terapeutică satisfăcătoare:

- Uneori slăbiciune generală;
- Tegumentele și mucoasele nemodificate.
- Masa corporală normal, rareori spre limita inferioară recomandată.
- Tensiunea arterială în limitele normale .
- Nivelurile serice de Na, K serici determinate 2 ori/an - în limitele optime admise;

Eficiență terapeutică minimală:

- Deseori slăbiciune generală, scăderea apetitului;
- Tegumentele și mucoasele cu nuanțe de hiperpigmentare.
- Masa corporală la limita de jos a normalului sau puțin scăzută.
- Tensiunea arterială uneori sub 100/60 mm.col.merc..
- Uneori greață, diaree, dureri abdominale;
- Nivelurile serice de Na scad, iar de K cresc.
- Hipoglicemii periodice.

Terapia ineficientă

- Slăbiciune generală permanentă, lipsa apetitului și a setei;
- Tegumentele și mucoasele total hiperpigmentate.
- Masa corporală evident scăzută;
- Tensiunea arterială sub 100/60 mm.col.merc..
- Greață, diaree, dureri abdominale;
- Nivelurile serice de Na evident scăzute, iar de K crescute.
- Semne de hipoglicemie frecventă;
- Semne de hiperkaliemie la EKG.

Grade de recomandare (Sistemul GRADE)

Gradul A	echivalent cu „Acesta-i tratamentul!!!”): stadii de nivel 1.
Gradul B	echivalent cu “Poți aplica acest tratament”- studii nivel 2 sau 3 sau extrapolări niv 1
Gradul C	echivalent cu “Ar fi mai bine sa nu...”): studii niv. 4 sau extrapolări de la niv 2 sau 3
Gradul D	echivalent cu “Nu trata”, sau, mai corect: “nu există nici o dovadă că tratamentul e bun de ceva”- dovezi de nivelul 5 sau studii neconcludente de orice nivel.

Echivalentele dozelor hormonilor glucocorticoizi

Durata de actiune	Denumirea preparatului	Doza echivalentă (mg)
Durată scurtă	Hydrocortisonum	20
	Cortisonum*	25
	Prednisolonum	5
	Prednisolonum	5
	Methylprednisolonum	4
Durată medie	Triamcinolonum	4
	Paramethasonum	2
Durată lungă	Dexamethasonum	0,75
	Betamethasonum	0,6

Notă: Preparatele Hidrocortizon și Cortizon pe lângă efectul glucocorticoid posedă și activitate mineralcorticoidă dar mai slab pronunțată decât mineralcorticoizii adevărați.

Glucocorticoizii semisintetici nefluorurați (prednison, prednisolon, metilprednisolon) de asemenea au efect mineralcorticoid efectul cărora este mai slab în comparație cu al glucocorticoizilor naturali. La cei fluorurați efectul mineralocorticoid (triamcinolon, dexametazon și betametazon) lipsește.

Caracteristici comparative ale preparatelor gluco- și mineralocorticoizi

Denumirea Preparatului	Timpul de înjumătățire (min)	Legarea de proteine %	Activitatea glucocorticoidă	Activitatea mineralcorticoidă
Hydrocortisonum	80	80	1,0	1,0
Cortisonum*	30	75	0,8	0,6
Prednisolonum	60	72	3,5	0,4
Prednisolonum	200	73,5	4,0	0,6
Methylprednisolonum	160	60	5,0	0,5
Dexamethasonum	240	61,5	30	0
Aldosteroni	50	67	0,3	750

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

*Notă: **Hydrocortisonum** reprezintă unicul glucocorticoid care corespunde la toate cerințele pentru terapia de substituție în ICS. Hidrocortizonul are activitate glucocorticoidă de 4x mai slabă decât prednisolonul dar îl întrece după activitatea mineralocorticoidă. Deaceia, în ICS și în criza Addisoniană și alte situații urgente, preparatele de hidrocortizon sunt de elecție.*

Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru „Insuficiența corticosuprarenală”

Nr	Domeniu	Definiții și note
1.	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2.	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3.	Perioada de audit	dd/ll/aaaa
4.	Numărul fișei medicale de staționar a bolnavului	
5.	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6.	Data nașterii pacientului	dd/ll/aaaa sau 9 = necunoscută
7.	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin
8.	Numele medicului curant	
	Patologia	Insuficiență corticosuprarenală...
	Internarea	
9.	Data internării în spital	dd/ll/aaaa sau 9 = necunoscut
10.	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
11.	Secția de internare	Departamentul de urgență = 0; Secția de profil endocrinologic = 1; Secția de profil terapie = 2; Secția de terapie intensivă = 3
12.	Timpul parcurs până la transfer în secția specializată	≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1oră = 2; nu se cunoaște = 9
13.	Data debutului simptomelor	Data (dd/ll/aaaa A) 0 = debut acut; 1 = debut insidios; 9 = necunoscută
14.	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
15.	Tratament administrat la UPU	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16.	În cazul răspunsului afirmativ de indicat tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	
17.	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	Diagnosticul	
18.	Folosirea setului de criterii de clasificare și diagnostic	Au fost efectuate după internare : nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19.	ECG	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20.	Evidența tensiunii arteriale	negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
21.	Analiza sângelui: sumară, Na, K.	negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
22.	Investigații hormonale necesare	A fost efectuat după internare : nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	Tratamentul	
23.	Tratament cu corticosteroizi	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
24.	Tratament antibacterian	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25.	Tratament non-farmacologic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
26.	Răspuns terapeutic confirmat prin ameliorări...	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
27.		În cazul răspunsului negativ tratamentul efectuat a fost în
	Externarea și medicația	

28.	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
29.	Data externării	dd/ll/aaaa sau 9 = necunoscută
30.	Data decesului	dd/ll/aaaa sau 9 = necunoscută
31.	Durata spitalizării	Zile
32.	Implementarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
33.	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	Decesul pacientului	
34.	Decesul în spital	Nu = 0 Decesul cauzat de complicațiile SA = 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște

Materiale informaționale pentru pacienți.

NOȚIUNI DE BAZĂ DESPRE GLANDELE SUPRARENALE

Glandele suprarenale sunt două organe secretoare de hormoni localizate la polul superior al rinichilor. Sunt învelite de o capsulă adipoasă proprie și de fascia renală. Din punct de vedere structural și funcțional, glandele suprarenale include 2 straturi: cortical (extern) și medular (intern).

Stratul cortical (corticosuprarenala) este divizat în 3 zone:

- **Zona glomerulară**, externă secretă hormoni **mineralocorticoizi** (cel mai important fiind aldosteronul), care rețin natriul și apa din rinichi, eliminând kaliul;
- **Zona fasciculată**, cea mai groasă, se află sub zona glomerulară, produce hormoni **glucocorticoizi** (cel mai important este **cortizolul**), care crește nivelul de glucoză în sânge, formarea și coagularea sângelui, producerea proteinelor, grăsimilor, influențează imunitatea, crește tensiunea arterială, secreția de insulină;
- **Zona reticulară**, sub cea fasciculată, sintetizează hormoni sexuali (**androgeni** mai puțin estrogeni), stimulând maturizarea sexuală, creșterea părului axilo-pubian, interesul sexual.

Activitatea zonelor fasciculate și reticulare, producătoare respective de **cortisol** și **testosteron**, este stimulată de hormonul adrenocorticotrop (ACTH) din hipofiză.

Stratul medular se află în profunzimea suprarenalelor, constituind miezul suprarenalelor și produc hormoni numiți **catecolamine: adrenalina și noradrenalina**, care în special cresc activitățile inimii în special tensiunea arterială, Mai provoacă și creșterea secreției sucului gastric, contracții musculare, dureri de cap, stări stresante, nervozitate, transpirații, neliniște, frică ș.a..

Scăderea progresivă a activității cortexului suprarenalian conduce la insuficiența corticosuprarenaliană. Sunt cunoscute insuficiența corticosuprarenală primară, cauzată de corticosuprarenale slab active; secundară determinată de hipofiza care stimulează insuficient corticosuprarenalele și terțiară, când hipotalamusul stimulează slab hipofiza și corespunzător corticosuprarenalele.

BOALA ADDISON

este o **insuficiență corticosuprarenală primară bilaterală cronică** determinată de:

- Modificări de imunitate (în circa 80% cazuri) care distrug țesutul corticosuprarenal, fiind incapabil de a produce suficient cortizol, aldosteron, testosteron;
- Tuberculoză în circa 15% cazuri;
- Alte boli infecțioase;
- Intoxicații de lungă durată, grave;
- Cancere, metastaze, hemoragii, infarcte în suprarenale;
- Medicamente cu efecte distructive asupra suprarenalelor.

Insuficiența corticosuprarenaliană secundară este determinată de scăderea secreției de ACTH de către hipofiză urmată de scăderea sintezei hormonilor corticosuprarenali.

Insuficiența corticosuprarenală terțiară este rezultatul producerii insuficiente de corticoliberină (hormon produs în hipotalamus care stimulează producerea ACTH-ului). Din acest motiv scade sinteza de ACTH și scade stimularea, activitatea corticosuprarenalelor.

Simptome determinate de deficit de secreție de mineralocorticoizi:

- Scade natriul, crește kaliul din sânge, deaceia apare pofta de sărat;
- Se elimină mult lichid, deaceia scade evident masa corporală;
- Amețeli, slăbiciuni, scade tensiunea arterială la ridicarea bruscă;
- Dureri abdominale, greață, vărsături.

Simptome determinate de deficit de glucocorticoizi:

- Oboseală permanentă, lipsă de energie
- Lipsa apetitului, sete cu pierderi în greutate
- Dureri în mușchi, în articulații;
- Scade sau crește temperatura corpului;
- Scade natriul și glucoza din sânge cu transpirații, tremor;

- Scade numărului de eritrocite, hemoglobină (anemie), cresc limfocitele, eozinofilele;

Simptome determinate de insuficiența producției de hormoni sexuali:

- lipsă de energie, slăbiciune, depresie;
- pierderea interesului sexual, în special la femei, căderea părului axilar și pubian.

Întunecarea culorii pielii și a mucoaselor (hiperpigmentarea) cu început în zonele expuse la soare, articulații, mameloane, cicatrice apoi pe tot corpul (din cauza creșterii de ACTH).

Pete de pierdere a culorii pielii depigmentare, numită și „vitiligo”, presupune cauza autoimună a bolii, uneori asociată și cu alte modificări de imunitate – alergii, reumatism ș.a..

Insuficiența corticosuprarenală acută (criza addisoniană) este un deficit grav de hormoni corticosuprarenali, determinat de lipsa sau întreruperea bruscă a tratamentului cu hormoni corticosuprarenali a pacienților cu boala Addison, de înlăturarea suprarenalelor fără a fi urmată de tratament permanent, adecvat cu hormoni corticosuprarenali, de situații stresante (stresuri, dureri, intervenții chirurgicale, intoxicații, infecții grave, arșiță, frig).

Se agravează toate simptomele bolii Addison: pierderea rapidă a masei corporale, scăderea evidentă a tensiunii arteriale, greață, dureri abdominale, pierderi de lichid, slăbiciuni pronunțate cu amețeli, transpirații pronunțate cu senzații de frig, tremurături (frisoane), respirații și bătăi de inimă frecvente, confuzie, colaps cu tensiune spre „zero”, comă, deces în lipsa tratamentului urgent.

Tratamentul bolii Addison

- are scop de a exclude cauza bolii, de a substitui deficitul corticosuprarenal.
- Înlăturarea cauzei care provoacă boala Addison: TBC, alergenilor etc.
- Evitarea efortului fizic și a expunerii la temperaturi scăzute sau ridicate.
- De sărat mâncarea, de crescut aportul de protein, glucoză, vitamine.
- De evitat surplusul de kalium, intoxicațiile cu conserve, fermentate, alcool.
- La deficit de cortizol se va administra hydrocortisonum sau cortizonum, sau prednisolonum, rareori dexametazon, după mâncare, după dejun sau după dejun și după prânz, sau 3 ori în zi.
- Doza maximală se administrează dimineața, mai mica – după prânz, cea mai mica – seara.
- În ajunul și pe parcursul stărilor stresante se recomandă de administrat doze mai mari.
- La o insuficiență de mineralocorticoizi (de aldosteron) cu pierdere de lichid din organism se recomandă de administrat mineralocorticoizi - fludrocortisonum, DOCA.
- Starea pacientului și dozele administrate v-or fi monitorizate strict de endocrinolog.

Tratamentul crizei addisoniene

- include administrarea urgentă intravenoasă, intramusculară a soluțiilor de Hidrocortisonum Succinat sau Cortisonum sau Prednisolonum sau Dexametasonum, mineralocorticoizi de câteva ori în zi, în doze de câteva ori mai mari decât în boala Addison. La restabilirea stării bune a pacientului, se v-a trece, în câteva zile, la tratamentul de substituție cu tablete.
- Sol Glucosum 5%, perfuzii intravenoase în cazuri cu niveluri scăzute de glucoză în sânge. Sol. Natrii chloridum 0,9% cu acidum ascorbicum, Vit.gr.B, la tensiune arterială și masă corporală scăzute.
- Sol Calcii Gluconas intravenos la kalium seric foarte crescut.
- Tratamentul se v-a face în staționar sub îndrumarea endocrinologului.

BIBLIOGRAFIA

1. Abdallah M.S., Madi A.F., Rana M.A. The Best Use of Systemic Corticosteroids in the Intensive Care Units, Review. *J Steroids Horm Sci.* 2015; №6:1. DOI:10.4172/2157-7536.1000149.
2. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology: adrenal crisis. *Eur J Endocrinol.* 2015; №172(3):R115–R124.
3. Arlt W., Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect.* 2016; №5 (5):G1–G3.
4. Bancos I., Hahner S., Tomlinson J., Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; №3:216–226.
5. Bornstein S.R., Allolio B., Arlt W., Barthel A. et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; №101(2):364–89.
6. Charmandari E., Nicolaidis N.C., Chrousos G.P. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014; №383(9935):2152–2167.
7. Dumitrache C. *Endocrinologie.* Ediția a VI – a revizuită și completată. București, Național, 2017, p. 733 – 754.
8. Hahner S., Spinnler C., Fassnacht M., et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrin Metab.* 2015; №100:407–416.
9. Naletto L., Frigo A., Ceccato F., et al. The natural history of autoimmune Addison's disease from the detection of autoantibodies to development of the disease: a long follow-up study on 143 patients. *Eur J Endocrinol.* 2019. pii: EJE-18-0313.R3.
10. Schulz J., Frey K.R., Cooper M.S., Zopf K. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2016; №174(4):531–8.
11. Stefan R. Bornstein, Bruno Allolio...Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 2, 1 February 2016, Pages 364–389.
12. Woodcock T., Barker P., Daniel S., Fletcher S., Wass J.A.H., Tomlinson J.W., Misra U., Dattani M. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia.* 2020; №75:654–663.
13. Дедов И. И. Первичная недостаточность надпочечниковая. Клинические рекомендации. Москва, 2021.
14. Дедов И. И. Надпочечниковая недостаточность. Клинический протокол Российской Федерации № 26 от 18 августа, 2017.
15. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. Надпочечниковая недостаточность. В кн.: Трошина Е.А. Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу) – Тверь: Триада, 2017. – С. 149–192.