

Preparatele hormonale și antagoniștii p.l.



Clasificarea glucocorticoizilor după modul de administrare

I. pentru administrarea enterală –

- cortizon acetat, - hidro cortizon acetat,
- prednison, - prednisolon, - metilprednisolon,
- triamcinolonă, - dexametazonă, - betametazonă;

II. Pentru administrarea parenterală

A. Intravenoasă

- hidro cortizon hemisuccinat,
- prednisolon hemisuccinat sau clorhidrat,
- metilprednisolon clorhidrat sau hemisuccinat,
- dexametazonă sodiu fosfat, - betametazonă sodiu fosfat;

B. intramusculară

- hidro cortizon acetat, - prednisolon acetat,
- metilprednisolon acetat și ciclopentilpropionat,
- triamcinolonă acetonid,
- plus cele pentru administrarea intravenoasă

Clasificarea glucocorticoizilor

după modul de administrare

• III. pentru utilizarea topică

(în otorinolaringologie, oftalmologie, dermatologie etc.):

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

IV. pentru administrarea inhalatorie

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

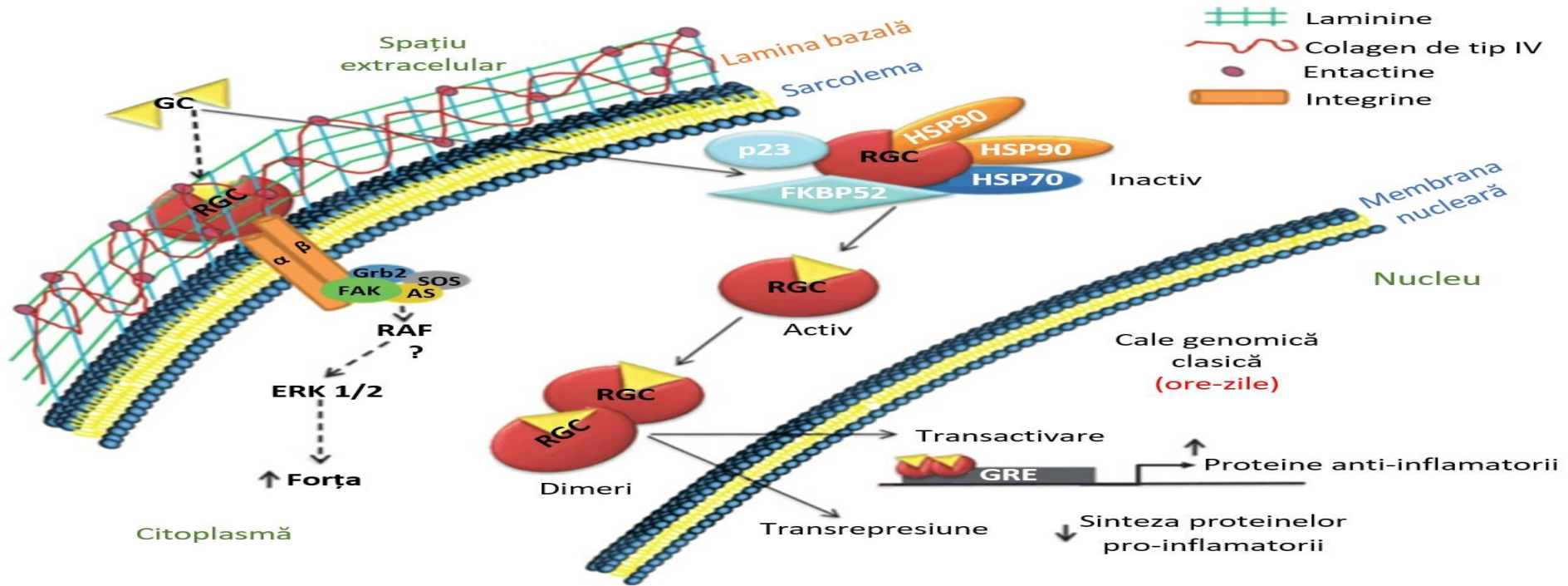
Clasificarea glucocorticoizilor sistemici

După efectele de bază
(antiinflamator și mineralocorticoid).

- posedă efect antiinflamator și mineralocorticoid (1:1) - cortizon, hidrocortizon;
- efect antiinflamator marcat și mineralocorticoid slab (3-5:1)
 - prednison, prednisolon, metilprednisolon;
- efect antiinflamator puternic, mineralocorticoid practic lipsește (30:1)
 - triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă.

Mecanismele genomice ale glucocorticoizilor

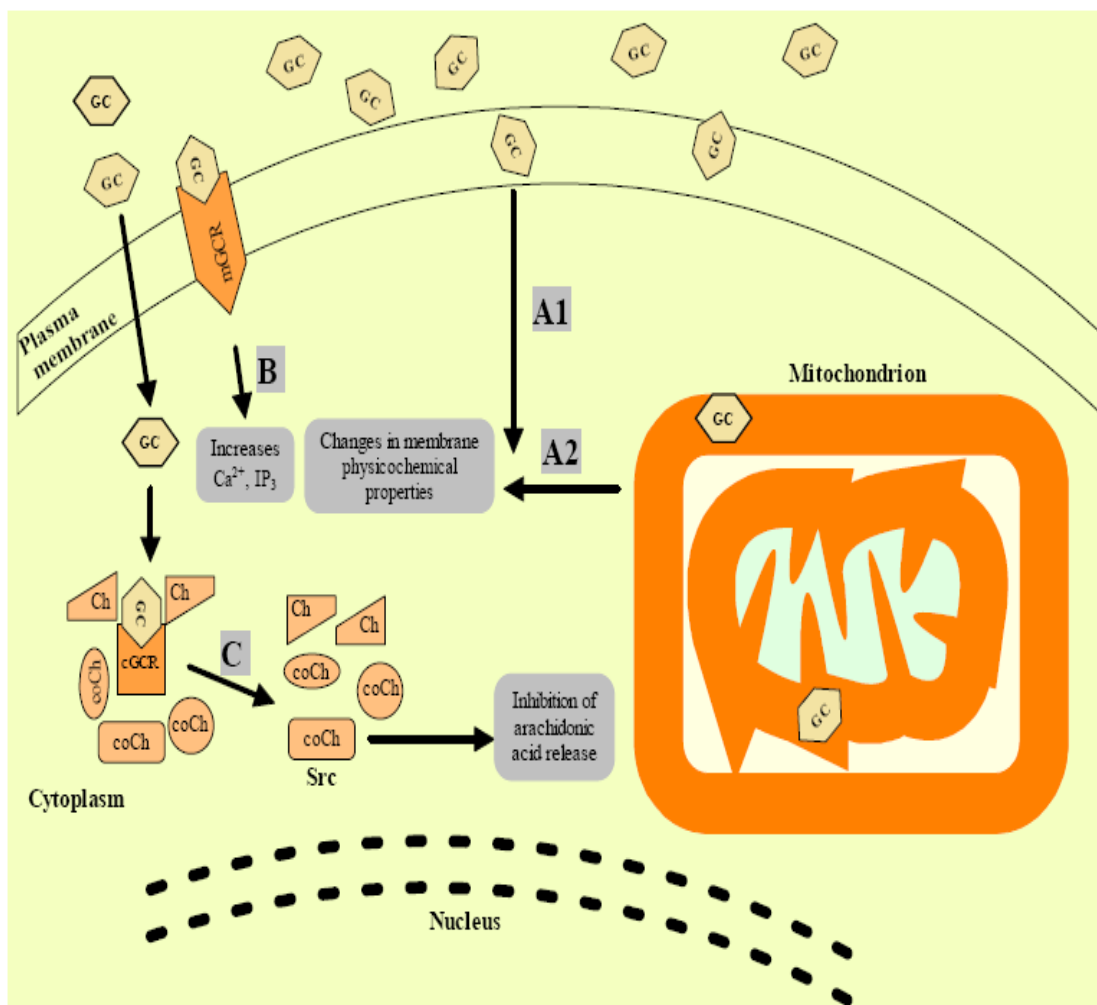
- GC, ca molecule lipofile, traversează membranele celulare și se leagă de complexul multiproteic și receptorul glucocorticoid citoplasmatic (cGR), iar complexul GC-cGR se translocă în nucleu și se leagă de situsurile de legare ADN numite de elemente de răspuns la glucocorticoizi (GRE) ce determină:
 - o transreprezie a genelor care codifică citokine inflamatorii (interleukina-6, interleukina-8, TNF-alfa);
 - o transactivare a genelor antiinflamatorii (interleukina-10, lipocortina);
 - influențează procese metabolice importante în celulă.



Mecanismele non-genomice ale glucocorticoizilor

Mecanisme non-genomice:

- GC pot acționa: nespecific la nivelul membranei plasmactice sau mitocondriale (interferând cu transportul protonilor și al cationilor) (A1 și A2);
- GC specific prin legarea de un receptor membranal urmata de creșterea concentrației inozitol trifosfatului (IP_3) și a Ca^{2+} intracelular (B);
- inhibarea producției de acid arahidonic și a prostaglandinelor prin intermediul unor co-chaperoane desprinse din complexul proteic după legarea hormonilor de receptorii citosolici (C).



Mecanismele genomice și non-genomice ale GC

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

Mecanismele acțiunii antiinflamatoare ale GC

GENOMICE

- ↑ sinteza lipocortinei cu inhibarea Fosfolipazei A2 cu inhibarea cascadei acidului arachidonic și sintezei prostaglandinelor și leucotrienelor, formarea speciilor reactive ale oxigenului
- ↑ sinteza proteinelor reglatoare ce ↓ sinteza COX-2, nitric oxid sintazei inductibile;
- inhibă transcripția genelor citokinelor proinflamatoare;
- ↓ sinteza enzimelor proinflamatoare (colagenaza, elastaza, activ.plasminogenului);
- Blocada factorului nuclear de transcripție (NF-kB) cu inhibarea sintezei IL-1 și IL-6, TNF-alfa, metaloproteinazelor,
- blocarea NOS inductibile și declanșarea stresului oxidativ și reacțiilor inflamatorii sistemice.
- GC, prin modularea complexă a interleukinelor și moleculelor de adeziune, precum și implicarea în procesele de proliferare și sinteză a proteinelor blochează hiperactivarea verigilor celulare a răspunsului imunoinflamator, inclusiv macrophage, monocite, cellule endoteliale, bazofile, fibroblaști și limfocite.

NON-GENOMICE:

- stabilizarea membranelor celulare și a organelor, diminuarea permeabilității endoteliului capilarelor, protecția celulelor de acțiunea citotoxică;
- inhibarea activității fagocitare a mononuclearelor;
- diminuarea migrării leucoicitelor în focarul inflamator;
- reducerea activității funcționale a endoteliocitelor, monocitelor, macrofagelor, granulocitelor neutrofile și fibroblaștilor.

Influențează asupra tuturor fazelor inflamației: alterație, exudație, proliferare

Acțiune antialergică

- inhibă manifestările reacțiilor alergice de tip imediat și întârziat.
- În reacțiile alergice de tip imediat sunt anatagoniști funcționali ai mediatorilor alergiei
- preîntâmpină eliberarea mediatorilor alergiei și lezarea țesuturilor.
- acțiune deprimantă asupra sistemului imun prin:
 - a) inhibarea eliberării IL-2 de către T-limfocitele activate și acțiunii acestora asupra T-limfocitelor activate și limfocitelor citotoxice;
 - b) blocarea eliberării IL-1 și TNFalfa de către monocitele activate prin antigen;
 - c) împiedicarea proceselor de amplificare a răspunsului imun;
 - d) micșorarea producerii de anticorpi la doze mari.
 - e) combaterea efectului antiinflamator nespecific a reacției alergice.

Acțiunea antișoc

- acțiunii pozitive asupra sistemului cardio-vascular (efect inotrop-pozitiv în doze mari, mărește minut-volumul și volumul sistolic fără tahicardie, reacție adecvată la catecolamine etc.);
- prin mecanism permisiv cresc sensibilitatea vaselor la adrenalină și angiotensina II;
- înlăturării vasoconstricției și micșorării rezistenței periferice (prin efect miotrop și alfa-adrenolitic);
- îmbunătățirii microcirculației și micșorării depozitării patologice a sângelui;
- micșorării permeabilității membranelor și efectelor enzimelor lizozomiale;
- inhibării hialuronidazei;
- stabilizării permeabilității barierei hemato-encefalice și histohematice etc.;
- inhibării sintezei toxinelor;
- micșorării eliberării histaminei și a altor mediatori.

GC - Efectele metabolice

Metabolismul glucidic:

- Efect antiinsulinic – majorarea concentrației glucozei în sânge (hiperglicemia);
- stimulează în ficat gluconeogeneza și sinteza glicogenului
- în țesuturile periferice (mușchi, țesutul adipos, piele, fibroblaști, neutrofile și timocite) micșorează utilizarea glucozei,
- menține glicemia fiziologică ce asigură aprovizionarea cu glucoză a țesuturilor glucozo-dependente (creier, miocard etc.) și protecția lor față de foame.
- efectul hiperglicemiant benefic în situații critice (stress etc.)

Metabolismul proteic:

- ❖ Stimulează catabolismul proteinelor la nivelul mușchilor scheletici, pielii, țesutului limfoid, țesutului conjunctiv și oaselor;
- ❖ Bilanță azotată negativă;
- ❖ Intensificarea proceselor catabolice ce se soldează cu atrofia pielii, țesutului limfoid și micșorarea masei musculare ;
- ❖ În ficat ca excepție se intensifică captarea aminoacizilor, crește sinteza proteinelor.
- ❖ Aminoacizii pot fi utilizați și în procesele de gluconeogeneză.

GC - Efectele metabolice

Metabolismul lipidic

- la nivelul adipocitelor amplifică acțiunea lipolitică a catecolaminelor, hormonului de creștere, hormonilor tiroidieni ;
- crește nivelul acizilor grași liberi în plasmă.
- dozele mari pe o durată îndelungată – redistribuirea țesutului adipos pe față (facies luna) și trunchi cu pierderea lui pe membre.

Metabolismul hidro-electrolitic

- ❖ efecte de tip mineralocorticoid retenția apei și natriului cu eliminarea urinară a ionilor de kaliu și hidrogen.
- ❖ În concentrații fiziologice acțiune permisivă asupra funcției renale normale cu menținerea filtrației renale și funcției tubilor renali,
- ❖ în hipercorticism produc hipervolemie și creșterea presiunii arteriale.
- ❖ hipocalciemie prin reducerea absorbției intestinale și accelerarea eliminării renale,
- ❖ la utilizarea de durată duce la osteoporoză.

Indicațiile Glucocorticoizilor

cu scop de substituție în :

- *insuficiența corticosuprarenală acută (primară și/sau secundară)*
- *insuficiența corticosuprarenală cronică;*

cu scop de supresie în:

- *disfuncția (hiperplazia) congenitală a corticosuprarenalelor;*

cu scop diagnostic:

- *diagnosticul și diagnosticul diferențial al sindromului Cushing.*

Cu scop farmacodinamic

A. maladiile reumatice

- 1. Maladiile sistemice ale țesutului conjunctiv (colagenoze):
 - *lupusul eritematos diseminat; poliartrita nodoasă;*
 - *nefrita lupică; polimiozita etc.;*
- 2. afecțiunile articulare
 - *poliartrita reumatoidă; reumatismul poliarticular acut;*
 - *artrita acută gutoasă; artroza deformantă;*
 - *tendinite, bursite;*

• B. bolile renale

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

• C. Maladiile hepatice și digestive

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

• D. Afecțiunile oftalmice

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

Cu scop farmacodinamic

- **E. Bolile alergice**

- șocul anafilactic;
- edemul Quincke;
- status astmatic și forme grave de astmă bronșic;
- reacții alergice la medicamente;
- dermatite și dermatoze alergice (formele grave);
- rinita alergică (formele grave);

- **F. Tumori**

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

- **G. Alte afecțiuni**

- dermatite de diferită origine edem cerebral;
- stări de șoc-colaps,
- trombocitopenia (purpura trombocitopenică idiopatică etc.);
- anemia hemolitică imună;
- traume ale măduvii spinării;
- sarcoidoza; nașterea prematură;
- transplant de organe
- Infecția SARS CoV-2.

Farmacocinetica glucocorticoizilor.

Absorbția.

- **se absorb bine din tubul digestiv**
- **Alimentele reduc viteza de absorbție dar nu gradul ei.**
- **penetrează prin orice mucoase și bariere histohematice, inclusiv BHE și placentară**
- **Concentrația maximă se atinge peste 0,5-1,5 ore.**
- **eterii succinat, hemisuccinat - intravenos cu un efect rapid și scurt.**
- **Dacă aceste preparate se injectează intramuscular efectul survine peste 1-2 ore.**
- **Acetatele și acetonidele i/m - efectul survine peste 24-48 ore, maxim peste 4-8 zile cu o durată de 4 săptămâni.**
- **Glucocorticoizii utilizați topic (pe piele, în sacul conjunctival, inhalator) pe suprafețe întinse și în concentrații mari se pot absorbe, determinând efecte sistemice, inclusiv cu deprimarea corticosuprarenalelor.**

Farmacocinetica glucocorticoizilor.

Distribuția.

- Glucocorticoizii naturali în sânge se cuplează 90-97% cu proteinele, 80% cu transcortina, 10% - cu albuminele care au o afinitate mică, dar o capacitate mare.
- Nivelul transcortinei este crescut în graviditate, administrarea estrogenilor, hipertireoză, dar diminuată în hipotireoză, hipoproteinemie, defecte genetice.
- Glucocorticoizii sintetici se cuplează cu proteinele 60% și practic numai cu albuminele, Frația liberă - 40 %
- Glucocorticoizii sintetici se mențin mai durabil în sânge și țesuturi, inhibând după principiul feed back negativ sistemul hipotalamus-hipofiză-suprarenale.
- Penetrarea prin placentă depinde de enzima 11-betahidrogenaza, care transformă forma activă a glucocorticoizilor în cea neactivă:
 - ❖hidrocortizonul se transformă circa 67%,
 - ❖prednisolonul – 51%,
 - ❖dexa- și betametazona – 2-3 %.

Farmacocinetica glucocorticoizilor.

Metabolismul.

- metabolizează în ficat și alte organe prin hidrogenare, reducere și conjugare
- cortizon, prednison promedicamente și se activează în hidrocortizon și prednisolon.
- glucocorticoizii sintetici se inactivează mai lent ca cei naturali.
- Frecvența administrării:
 - ❖ de 4 ori pe zi pentru hidrocortizon,
 - ❖ 2-3 ori/zi pentru prednison, prednisolon, metilprednisolon,
 - ❖ odată pe zi pentru triamcinolonă, dexametazonă și betametazonă.

Eliminarea. Glucocorticoizii se elimină prin urină sub formă de metaboliți.

Dozele glucocorticoizilor

Dozele GC (după echivalentul presnisolonului administrat intern):

- **Mici** – până la 7,5 mg/zi – doze care ocupă sub 50% din receptorii GC (RGC) și sunt utilizate pentru terapia de întreținere în maladiile reumatice, provoacă un număr minim de RA ;
- **Medii** – 7,5-30 mg/zi – ocupă de la 50% până la 100% RGC, sunt efective în maladiile reumatice primar-cronice; la utilizarea de durată determină RA severe (osteoporoză etc.);
- **Mari** – 31-≤100 mg/zi – ocupă 100% RGC și determină manifestarea deplină a efectelor genomice, se indică în tratamentul maladiilor reumatice subacute (evoluția subacută a lupusului eritematos), acutizări, nedeterminate de pericol vital; nu pot fi utilizate timp îndelungat din cauza RA grave;
- **Foarte mari** – peste 100 mg/zi – are loc ocuparea a 100% RGC, iar la majorarea dozelor se pot fi obținute efecte terapeutice suplimentare, cauzate de efectele non-genomice benefice în acutizări periculoase pentru viață; utilizarea de durată este contraindicată din cauza dezvoltării RA dramatice;
- **Puls-terapia , megadoze** – peste 250 mg/zi – pe un timp foarte scurt 1 dată/zi timp de 1-5 zile; se bazează pe efectele non-genomice cu o frecvență relativ mică a RA

Principiile de dozare a GC

Terapia farmacodinamică

I. Terapia intensivă

A. Stări de urgență – șocul anafilactic, septic, toxic, cardiogen, maladii autoimune grave;

➤ se folosesc doze foarte mari de glucocorticoizi: inițial în doze de 5 mg/kg/zi cu creșterea la necesitate la fiecare 2-4 ore până la 500-4000 mg prednisolon în 24 ore (20-30 mg/kg) – i / v timpul de 1-2 zile, maxim 3 zile.

➤ Suspendarea bruscă sau timp de câteva ore nu impune careva pericol de hipocorticism iatrogen.

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

II. Terapia limitată

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

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

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

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

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

❖ apoi se trece treptat la dozele de întreținere.

Principiile de dozare a GC

Terapia farmacodinamică

III. Terapia de durată

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

a) clasică – administrarea zilnică a dozei de întreținere sau subdivizarea în două prize: 2/3 dimineața și 1/3 din doză ziua;

b) alternantă – doza dublă sau triplă de întreținere se administrează peste o zi, dimineața. Efectul terapeutic se menține, dar se pot reduce simțitor reacțiile adverse. Trecerea de la schema clasică la cea alternantă se face treptat, timp de 2-3 luni;

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

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

Reacțiile adverse ale glucocorticoizilor

- edeme (retenția apei și sărurilor, majorarea VSC);
- hipokaliemie; hiperglicemie (diabet steroid);
- osteoporoză (fracturi patologice ale coastelor, coloanei vertebrale);
- necroze aseptice a vaselor;
- vasculite; miopatii;
- generalizarea sau acutizarea infecțiilor cronice;
- sindrom rebound (hipocorticism acut);
- sindromul de lipsă;
- ulcer gastric și duodenal;
- atrofia pielii, striuri, echimoze, leziuni purpurice;
- depresie, anxietate, excitație, iritabilitate, insomnie, dereglări cognitive ;
- glaucom cortizonic; cataractă steroidică;
- sindrom Cushing iatrogen (redistribuirea țesutului adipos la trunchi și față);
- Diminuarea libido, dereglări ale ciclului menstrual și funcției erectile

Reacțiile adverse ale glucocorticoizilor

Symptoms of **Cushing's syndrome**

Generalized

- Weight gain
- Slow healing of cuts
- Increased risk of infections
- Fatigue
- Glucose intolerance

Headache

Moon face

Buffalo hump

Muscular

- Weakness

Skin

- Thinning
- Fragility
- Acne
- Excessive hairiness (hirsutism)
- Striae

Psychological

- Depression
- Anxiety
- Irritability
- Loss of emotional control
- Cognitive difficulties
- Decreased libido

Vascular

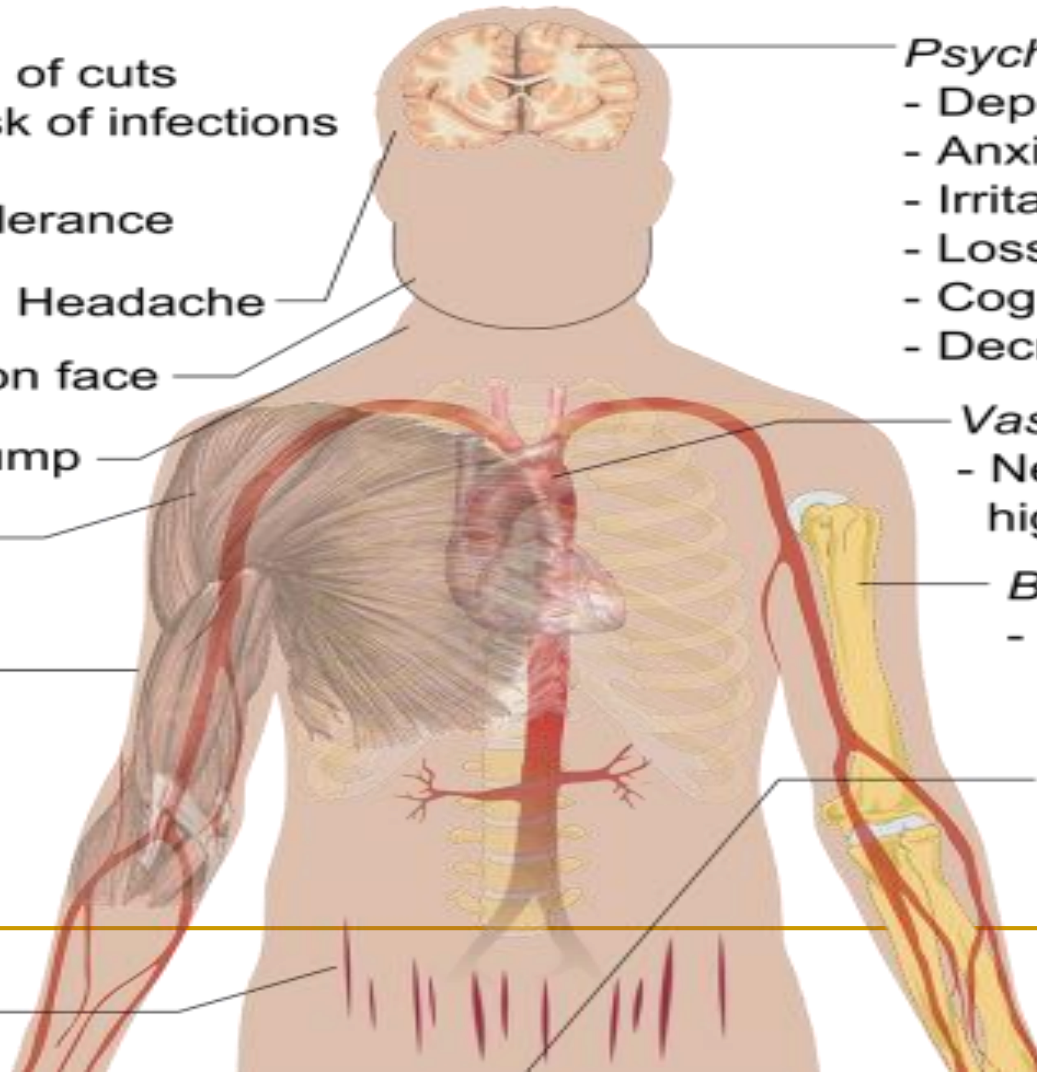
- New or worsened high blood pressure

Bones

- Increased risk of fractures

Reproductive

- In females: irregular or absent menstrual periods
- In males: erectile dysfunction



Clasificarea preparatelor estrogenilor

- **Naturali:**

- **estron**
- **estriol**
- **estradiol și eterii săi (dipropionat, benzoat, undecilat, enantat, valerat);**

- **Steroizi semisintetici:**

- etinilestradiol - mestranol

- **Nesteroidieni sintetici:**

- Hexestrol
- benzestrol
- dietilstilbestrol
- megestrol.

- **prepare combinate**

- **ciclo-proghinova (estradiol valerat+norgestrel);**
- **climen (estradiol valerat + ciproteron acetat);**
- **ginodian-depo (estradiol valerat + prasteron enantat);**
- **divina și divitren (estradiol valerat + medroxiprogesteron acetat)**

Estrogenii

Efectele specifice.

Influență asupra dezvoltării sexuale la femei.

- stimulează proliferarea și dezvoltarea uterului, vaginului și glandelor mamare.
- declanșează și susțin proliferarea mucoasei uterine,
- provoacă o secreție apoasă abundentă a glandelor endocervicale
- determină maturarea epiteliului vaginal.
- estrogenii împreună cu progesteronele contribuie la descuamarea epiteliului endometrial și declanșarea menstruației (hemoragiilor normale).
- sunt responsabili de dezvoltarea stromei și ducturilor glandelor mamare,
- în asociere cu progesteronul modifică tractul genital și glandele mamare în vederea sarcinii.

Estrogenii

Hormonii feminini sunt responsabili de:

- maturarea organelor sexuale
- dezvoltarea caracterelor secundare feminine
- determină comportamentul sexual feminin și caracteristicile sexului feminin
- repartizarea de tip feminin a țesutului adipos
- creșterea părului în regiune axilare și simfizei pubiene.
- asigurarea pigmentării pielii (regiunea mameloanelor și organelor genitale).
- accelerarea creșterii și închiderii epifizelor oaselor tubulare.
- reglarea secreției gonadorelinei hipotamusului și eliberarea FSH adenohipofizar.
- inducerea sintezei receptorilor progesteronului și influențează libidoul.

Estrogenii

Efecte nespecifice

I. Efecte metabolice.

- stimularea sintezei enzimelor și factorilor de creștere,
- exercită influența asupra producției și activității multor proteine din organism.
- în ficat ↑ concentrația transcortinei, globulinei ce fixează tiroxina și hormonii sexuali, transferinei.
- ↑ cantității circulante de tiroxină, estrogeni, testosteroni transportați
- majorarea sideremiei, cantității fierului și cuprului, angiotensinogenului
- ↑ cantitatea de HDL și trigliceride,
- ↓ concentrația LDL și colesterol.
- expansia lichidului intravascular în cel extracelular cu favorizarea edemelor.
- retenția compensatorie a apei și natriului de rinichi.

Indicațiile estrogenilor

A. cu scop de substituție în insuficiența ovariană prin:

- hipogonadism primar
- hipopituitarism și sindromul Turner
- perioada postamenopauză
- oligo – și amenoree
- osteoporoză

B. cu scop de supresie în:

- hipertrofia și cancerul de prostată, inclusiv cu metastaze;
- amenorele și hirsutism prin secreție excesivă de androgeni;
- suprimare lactației postpartium;
- dismenoree de geneză necunoscută;
- sângerări uterine disfuncționale;

C. Cu scop de contracepție: ca anticoncepționale

Reacțiile adverse ale estrogenilor

- **dereglări digestive** – greață, anorexie sau creștere în greutate, diaree;
- **dereglări hepato-biliare** - majorarea tranzitorie a transaminazelor, fosfatazei alcaline, bilirubinei, formarea de calculi biliari, icter colestatic,
- **tulburări cardiovasculare** – creșterea presiunii arteriale, edeme.
- **complicații tromboembolice** – tromboflebite, tromboembolii inclusiv tromboembolia pulmonală, accidente cerebrovasculare și coronariene.
- **dereglări neurologice** – cefalee, iritabilitate, depresie, dereglări de somn, apatie, adinamie.
- **dereglări sexuale** –
- la femei: sângerări uterine periodice sau interminstruale neregulate, tensiune mamară, modificarea libidoului, candidoză vaginală, hiperplazie anormală a endometriului, carcinom endometrial.
- la bărbați: ginecomastie, scăderea libidoului, atrofie testiculară.
- **efecte teratogene** – melformății cardiace și ale membrelor.

Preparatele progestativelor

1. *Naturale* : *progesteron*

2. *Semisintetice*:

A) analogii progesteronului (*derivați de pregnan*)

- *hidroxiprogesteron*
- *medroxiprogesteron*
- *megestrol*

B) analogii testosteronului (*derivați de estran*)

- ❖ *etisteron*
- ❖ *desogestrel*
- ❖ *noretisteron*
- ❖ *noretinodrel*
- ❖ *levonorgestrel*
- ❖ *alilestradiol*

Progestativele - efectele

A. specifice (hormonale) B. nespecifice(nehormonale).

Efectele de tip progestativ.

- transformarea endometriului din faza proliferativă în cea secretorie.
- intensifică activitatea secretorie a tubilor cu formarea unui secret bogat în glicogen.
- crează condiții pentru implantarea.
- îngroașă glera cervicală
- favorizează nidarea oului prin formarea celulelor deciduale.
- menținerea sarcinei
- împiedică efectul oxitocinei de stimulare a contracțiilor uterine.
- produce dezvoltarea celulelor alveolare, lobulilor și acinilor glandei mamale.

Progestativele

Alte efecte.

acțiune antiestrogenică prin:

- a) împiedicarea stimulării estrogenice a proliferării celulare
- b) diminuarea promovării diferențierii celulare.
- c) micșorarea proliferării endometriului și secreției glandelor endocervicale,
- d) reducerea transformării epiteliului vaginal.
- e) inhibă creșterea foliculilor și ovulația.

acțiune androgenică (experimental).

Progestativele

efecte metabolice

- creșterea nivelului bazal al insulinei
- crește răspunsul insulenic asupra conținutului glucozei în sânge
- nu influențează semnificativ toleranța la glucide.
- contribuie la activarea acțiunii insulinei de depozitare a glucozei în ficat
- stimularea lipoproteinlipazei cu depunerea grăsimelor
- o diminuare a nivelului HDL.
- pot micșora concentrația în sânge a mai multor aminoacizi
- crește excreția azotului prin urină.
- reduce absorbția natriului prin antagonism cu aldosteronul la nivelul tubilor renali (distali și coleotori) (de exemplu, în graviditate).
- cresc sensibilitatea centrului respiraor la bioxidul de carbon

Progestativele

- **Indicațiile**

A. cu scop de substituție:

- menometroragii funcționale (sângerări uterine disfuncționale)
- iminența de avort sau avort habitual;
- terapia de substituție postmenopauză (asociați cu estrogenii);
- sterilitate;
- amenoree

B. cu scop de supresie:

- cancer endometrial;
- cancer de sân;
- cancer renal;
- endometrioze; dismenoree.

C. Cu scop de contracepție: - ca anticoncepționale orale.

D. Cu scop diagnostic: - testarea secreției estrogenilor.

Reacțiile adverse ale progestativelor

depind de geneză progestativelor.

1. progesteronul natural poate produce:

- retenție hidrosalină cu edeme,
- virilizarea fetusului feminin,
- fibromatoză multiplă

2. Progestativele de sinteză provoacă cu o frecvență variată:

- **deriglări digestive:** greață, vomă, epigastralgie, icter colestatic;
- **tulburări neurologice:** cefalee, iritabilitate, stări depresive;
- **Simptome androgenice și anabolizante:** virilizarea fetusului feminin și malformații genitale (la utilizarea în timpul sarcinii), creșterea ponderală;
- **Deriglări ale hemostazei:** flebite și tromboembolii cu deriglări ale circulației regionale (coronariene, cerebrale etc.);
- **Tulburări metabolice:** hipercolesterolemie (prin micșorarea HDL);
- **Simptome cardiovasculare:** hipertensiune arterială
- **Diverse:** seboree, acne, cloasmă, sângerări uterine, amenoree.

Clasificarea preparatelor androgenilor

- **Naturali :**

- *testosteron* - *dihidrotestosteron*

- **Semisintetici:**

- a) **testosteronul sub formă de eteri:**

- acetat, propionat, fenilpropionat, enantat, decanoat, undecilat, izocaproat*

- b) **pentru administrarea perorală:**

- *metiltestosteron* - *mesteroloc*

- c) **preparate combinate:**

- *testenat,* - *sustanon-250,*

Preparatele androgenilor

- **A. specifice (hormonale sau virilizante) B. anabolizante.**

A. Efecte specifice.

- **maturarea organelor genitale, creșterea organelor genitale externe și a prostatei**
- **dezvoltarea caracterelor sexuale secundare**
- **comportamentul sexual al bărbaților**
- **dezvoltarea musculaturii de tip masculin,**
- **creșterea și distribuirea părului,**
- **îngroșarea vocii**
- **creșterea oaselor în lungime cu închiderea ulterioară a epifizelor**
- **intensificarea activității secretorii a glandelor sebacee (apariția acnee).**

Preparatele androgenilor

B.Efectul anabolizant.

- anabolism proteic cu retenția azotului și diminuarea scindării aminoacizilor.
- retenție a potasiului și fosfatului
- intensificarea anabolismului proteic (la nivelul musculaturii striate și oaselor)
- creșterea masei musculare, îndeosebi la asocierea cu exercițiul fizic
- intensificarea sintezei matricei proteice → depozitarea calciului în oase.
- reducerea sensibilității la hormonul parotidian
- închiderea ulterioară a zonelor epifizare de creșterea a oaselor.
- stimularea hematopoiezei, îndeosebi a eritroieziei (formarea eritropoietinei)
- depunerea glicogenului în mușchi,
- crește toleranța pentru glucide la diabetici,
- stimulează secreția glandelor sebacee,
- produce retenție hidrosalină,
- reabsorbția calciului în intestin.

Preparatele androgenilor

Indicațiile

- Hipogonadismul (prepubertar, secundar);
- Terapia de substituție în bolile endocrine (Addison, Ițenco-Cușing, diabetul zaharat);
- Sângerări uterine funcționale la femei după 45 ani, fără tumoare;
- Dereglări climacterice (când sunt contraindicați estrogenii);
- Tumori maligne a ovarelor și glandelor mamare hormono-dependente;
- Osteoporoza;
- Anemii aplastice, hemolitice;
- Endometrioză (simptomatic);
- Ca anabolizante.

Preparatele androgenilor

Reacțiile adverse

la femei se produc:

- fenomene de virilizare (acnee, hirsutism, modificarea tembrului vocii, creșterea libidoului, tulburări menstruale, amenoree, hipertrofia clitorisului, dezvoltarea musculaturii, calviție temporală sau difuză);
- virilizarea fătului feminin la gravide;

*La fete în primii ani de viață:

- modificări profunde de maturarea a centrilor nervoși ce comandă și reglează dezvoltarea sexuală fiziologică.

La bărbați se pot constata:

- priapism, diminuarea spermatogenezei, suprastimularea sexuală, hipertrofia prostatei, ginecomastia,
- la bărbații în vârstă – hipertrofia prostatei.

*La băieți pot surveni:

- ginecomastie, dezvoltare sexuală precocă, oprirea creșterii.

*Alte efecte nedorite:

- retenție hidrosalină cu edeme și o posibilă agravare a insuficienței cardiace, cirozei hepatice etc,
- hipercalcemie, hiperbilirubinemie și inter colestatic,
- tumorii hepatice.

Anticoncepționalele

Clasificarea

I. Anticoncepționale ce conțin estrogen-progestative:

- **A. Monofazice**

- minulen, femulen (etinilestradiol+gestoden);
- microginon, ovidon, rigevidon, minisiston (etinilestradiol + levonorgestrel);
- nonovlon (etinilestradiol+ noretisteron);
- lofemenal (etiniestradiol + norgestrel).

- **B. Bifazice:**

- anteovin (etinilestradiol + levonorgestrel)
- neo-eunormin (etinilestradiol + clomadinon)

- **C.Trifazice:**

- tricvilar, triziston, triregol (etinilestradiol + levonorgestrel)
- trinovum, sinfazic (etinilestradiol + noretisteron)

Anticoncepționalele

II. Anticoncepționale ce conțin estrogeni

Etinilestradiol, dietilstilbestrol, estrogeni conjugați

III. Anticoncepționale ce conțin progestative

❖ Anticoncepționale orale

- Linestrenol (excliuton), Norgestrel

❖ Anticoncepționale –depo

- Medroxiprogesteron

❖ Anticoncepționale postcoitale

- Levonogestrel

- Anticoncepționale – implante subcutanate

- Levonogestrel

❖ Anticoncepționale intrauterine Levonogestrel

IV. Anticoncepționale vaginale

- Benzalconiu clorid
- Nonoxinol

Anticoncepționalele

Mecanismul de acțiune.

- Contraceptivele estroprogestative inhibarea funcției hipofizei cu ↓ picurilor hormonale (secreției de gonadotropine) de la jumătatea ciclului ce asigură suprimarea ovulației (preponderent prin componentul estrogenic și mai puțin a celui progestativ).
- conținutul de estrogen și progestativ modifică endometriul → preîntâmpină implantarea ovulului fecundat.
- Progestativul → modificarea glerei cervicale (proprietăților chimice, fizico-chimice și reologice) cu îngroșarea mucusului și împiedicarea penetrării normale a spermatozoizilor, precum și prin influența asupra motilității tubilor Falop.
- Contraceptivele ce conțin exclusiv estrogeni asigură exfolierea rapidă a endometriului la utilizare la un timp scurt după actul sexual.
- Anticoncepționalele ce conțin exclusiv progestative provoacă preponderent modificarea proprietăților mucusului cervical cu diminuarea penetrării spermatozoizilor, precum și influențează asupra endometriului cu împiedicarea implantării ovulului fecundat.

Anticoncepționalele estrogen-progestative

Preparatele monofazice:

- conțin doze fixe de estrogen (etinilestradiol) și progestativ (levonorgestrel, desogestrel, gestoden).
- Efectul contraceptiv este asigurat de ambii componenți prin:
 - ❑ inhibarea funcției ovarului (dezvoltarea foliculului și corpului galben);
 - ❑ hipertrofia cervixului uterin cu îngroșarea și micșorarea cantității mucusului cervical.

- Anticoncepționalele bifazice:

- conțin doze fixe de estrogeni și doze variate de progestativ.
- De regulă primele 10 comprimate au o doză fixă de estrogen și o doză mai mică de progestativ, iar următoarele 11 comprimate o doză mai mare de progestativ la aceeași doză de estrogen.

Anticoncepționalele trifazice:

- conțin trei tipuri de comprimate cu doze egale sau aproape egale de estrogen și doze variate de progestativ,
- se asigură o doză mai mică de hormoni și un raport mai adecvat al estrogenilor și progestativelor în timpul ciclului, inclusiv doze mai mari în faza luteală.

Anticoncepționalele ce conțin exclusiv estrogeni

- **conțin mai frecvent doze mari de etinilestradiol (2,5 mg/zi), dietilstilbestrol (50 mg/zi) sau estrogeni conjugați (30 mg/zi) care sunt administrate la timp scurt după actul sexual.**
- **preîntâmpină implantarea ovulului fecundat prin exfolierea rapidă a endometrilului.**
- **Eficacitatea este înaltă dacă administrarea se face în primele 3 zile de la contact pe o durată de 5 zile.**

Anticoncepționalele ce conțin exclusiv progestative.

- Principalele progestative utilizate cu acest scop sunt: **linestrenol, levonorgestrel, noretisteron în doze mici.**
- sunt o alternativă a anticoncepționalelor combinate când acestea sunt contraindicate (accidente tromboembolice, hipertensiune arterială, lactație, dereglări metabolice).
- Contraceptivele ce conțin progestative sunt administrate:
 - **oral (minipils-ca anticoncepționale postcoitale),**
 - **injectabil (formele retard pe termen scurt sau lung),**
 - **implante subcutanate (asigură o eliberare constantă și mică de progestativ pe o durată până la câțiva ani)**
 - **implante untrauterine (eliberează lent progestativ).**

Anticoncepționalele

Contraindicațiile

absolute :

- **graviditatea;**
- **tumori maligne estrogen dependente (glandele mamare, endometriul etc.) ;**
- **boli tromboembolice ;**
- **maladii cardiovasculare ;**
- **sângerări uterine nediagnosticate ;**
- **afecțiuni hepatice grave.**
-

relative :

dereglări ale metabolismului lipidic;
diabetul zaharat; obezitate;
tumori benigne de sân și uter;
litiaza biliară;
insuficiența renală;
insuficiența hepatică moderată;
la femei după 30 ani cu
maladii cardiovasculare

Anticoncepționalele

Reacțiile adverse

Componentul estrogenic:

- gastralgii, greață, vomă,
- cefalee,
- hipertensiune arterială (retenția Na^+ , H_2O),
- dereglări hepatice și colestază, adenoame hepatice,
- tromboflebite și tromboembolii,
- tensiunea sânilor, edeme, sângerări uterine,
- alopecie, fotosensibilizare,
- amenoree după medicație prelungită.

Componentul progestativ:

- cefalee, greață, vomă,
- sângerări menstruale,
- tensiunea sânilor;
- creștere ponderală,
- depresie,
- scăderea libidoului, acnee.

PREPARATELE ANTIHORMONALE

Antiestrogenii:

- clomifen (clostilbegit, clomid etc.) tamoxifen (tamifen, zitazoniu.)
- toremifen (fareston) raloxifen aminoglutetimida
- Anastrozol letrozol vorozol formestan exemestan

Antiprogestativele:

- mifepriston (mifegina) - onapriston

Antiandrogenii:

- ciproteron acetat (androcur etc) - flutamid (flucinom, eulexin)
- nilutamid (anandron) - finasterid - Diane – 35 - Serenoa repens (permixon)

Anticorticoizii:

- metiraponă - aminoglutetimidă - mitotan (lisodren)

PREPARATELE ANTIHORMONALE

Antitirodiennele: - tiamazol (mercazolil) - propiltiouracil -
preparatele iodului - percloratul de potasiu etc.

Inhibitorii secreției prolactinei:

- bromocriptină - lizurid (lizenil) - hinagolid - cabergolida
pergolid

Inhibitorii sintezei hormonului luteinizant (LH):

- megestrol - buserelină

**Inhiborii hormonului foliculostimulant, și hormonului
luteinizant (FSH și LH):**

- danazolul
- Analogii somatostatinei:
- octreotid lanreotid somatostatină.

Antagoniștii aldosteronului:

- spironolactonă - eplerenonă

Anticorticoizii

Clasificarea

- 1. Inhibitorii neselectivi ai sintezei corticosteroizilor** (gluco- și mineralocorticoizilor)
– metirapona, aminoglutetimida, ketoconazol, trilastan., mitotan
- 2. Blocantele receptorilor corticosteroizilor:**
glucocorticoizilor – mifepriston;
mineralocorticoizilor – spironolactona
- 3. Preparatele cu acțiune toxică asupra corticosuprarenalelor** – mitotan.

Anticorticoizii

Mecanismul de acțiune

- **A. Inhibiția sintezei corticosteroizilor** → inhibă diferite hidroxilaze (izoenime ale citocromului P-450) ce participă la sinteza corticosteroizilor:
- **B. acțiune citotoxică.**
 - Mitotanul exercită o toxicitate selectivă asupra celulelor normale și tumorale ale corticosuprarenalelor → ↓ concentrației glucocorticoizilor și metaboliților lor în sânge și urină.
- **C. Blocarea receptorilor**
 - Mifepristonul în doze mari blochează receptorii glucocorticoizilor → preîntâmpinarea inhibării reglării după tip feed back negativ a axului hipotalamus-hipofiză-corticosuprarenale, → ↑ secundară a secreției endogene de ACTH și cortizol.
 - spironolactona, eplerenona blochează receptorii mineralocorticosteroizi → antagonizarea efectului aldosteronului

Anticorticoizii

Indicațiile

- Cu scop diagnostic pentru testarea capacității adenohipofizei de a secreta corticotropină (metirapon);
- Sindromul Cușing cu hipercorticism prin neoplasm suprarenal sau tumori care secretă ACTH-ectopic (metirapon, aminoglutetimida, mitotan, mifepriston, trilastan);
- Boala Cușing (aminoglutetimida, ketoconazol);
- Cancer mamar la femei după menopauză (aminoglutetimida);
- Tratamentul paliativ al cancerului prostatei cu metastaze (aminoglutetimida);
- Tumori ce conțin receptori pentru glucocorticoizi;
- Hiperaldosteronismul primar și secundar (spironolactona).

Clasificarea antiestrogenilor

A.modulatori ai receptorilor estrogenici:

- antagoniști „puri” ai receptorilor
 - clomifen;
- modulatori selectivi
 - tamoxifen, toremifen, raloxifen;

B.inhibitori ai sintezei estrogenilor:

- Neselectivi
 - aminoglutetimida;
- Selectivi:
 - steroizi: exemestan, formestan;
 - nesteroidi: anastrozol, vorozol, letrozol.

Antiestrogenii

Indicațiile

- cancer mamar la femei după menopauză (tamoxifen, toremifen, anastrozol, letrozol, exemestan);
- cancerul endometriului (tamoxifen);
- cancerul prostatei cu rezistență la alte preparate (tamoxifen);
- melanomul ce conține receptori estrogenici (tamoxifen);
- ❖ sterilitate anovulatorie (disfuncția ovarelor – clomifen, tamoxifen);
- ❖ metroragii disfuncționale (clomifen);
- ❖ amenoree disgonadotropă, amenoree secundară sau oligomenoreea marcată (clomifen);
- ❖ oligospermie (clomifen);
- ❖ galactoree (clomifen);
- ✓ sindromul ovarelor sclerozate (Stein-Levental) (clomifen);
- ✓ diagnosticul funcției gonadotrope a hipofizei (clomifen);
- ✓ osteoporoză (raloxifen, tamoxifen);
- ❑ diagnosticul funcției sistemului hipotalamohipofizar la bărbați ;
- ❑ insuficiența androgenică și oligospermia la bărbați (clomifen);
- ❑ ca protector în afecțiunile cardio-vasculare (reduce nivelul colesterolului, lipoproteinelor de densitate mică (LDL)).

ANTIPROGESTATIVELE

Efectele

- **deciduale ce duce la desprinderea ovulului fecundat.**
- **↑ sintezei prostaglandinelor în miometriu și sensibilizarea lui la acțiunile stimulative ale contracției.**
- **relaxează de asemenea colul uterin ce facilitează expulsia ovulului fecundat.**
- **întârzierea maturării foliculilor, iar ovulația va avea loc mai tardiv.**
- **folosirea periodică (săptămânal) sau permanentă inhibă ovulația în majoritatea cazurilor.**
- **dereglează transformarea secretorie a miometrului și provoacă menstruația peste câteva zile cu o durată de 1-2 săptămâni.**
- **blochează și receptorii glucocorticoizilor (crește ACTH și corticosteroizii în sânge) și androgenilor.**

ANTIPROGESTATIVELE

Indicațiile

- **Întreruperea sarcinii la începutul ei sau provocarea avortului:**

Alte indicații

(legate de antagonizarea progesteronului și GC):

- ❖ **endometrioză,**
- ❖ **miomul uterin,**
- ❖ **moartea fătului în trimestrul III,**
- ❖ **cancerul de sân și alte cancere ce conțin receptori pentru progesteron și corticosteroizi,**
- ❖ **sindromul Cushing.**
- ❖ **Anticoncepționale postcoital (mifepriston)**

ANTIANDROGENII

Clasificarea

- Antagoniștii fiziologici – **estrogenii, progestativele;**
- Antagoniștii competitivi cu androgenii pentru receptori (blocantele receptorilor)
 - **ciproteron acetat, serenoa reperens, flutamid, nilutamid, bicalutamid, diane-35, spironolactona;**
- Antagoniștii ce interferează sinteza testosteronului și altor androgeni (inhibitorii 5-alfa-reductazei)
 - **finasterid, serenoa reperens;**
- Inhibitorii gonadelor (analogii gonadoliberinei)
 - **goserelina, buserelina, nafarelina, leuprorelina.**

ANTIANDROGENII

Indicațiile.

- **Combaterea deviațiilor sexuale cu hipersexualitate;**
- **combaterea sexualității psihopatrice de natură hormonală;**
- **hipertrofia, adenomul și cancerul de prostată;**
- **pubertate precoce idiopatică la băieței;**
- **preîntâmpinarea fenomenelor de virilizare, hirsutism excesiv, alopecie androgenică, formele severe de acnee și seboree la femei;**
- **ca anticoncepționale.**

Mulțumesc pentru atenție !

Rădăcinile învățaturii
sunt amare, iar roadele
ei sunt dulci

ARISTOTEL

