

Preparatele hormonale și antagoniștii



Clasificarea glucocorticoizilor

I. pentru administrarea enterală –

- *cortizon acetat,*
- *prednison,*
- *metilprednisolon,*
- *dexametazonă,*
- *hidrocortizon acetat,*
- *prednisolon,*
- *triamcinolonă,*
- *betametazonă;*

II. Parenterală



A. Intravenoasă

- *hidrocortizon hemisuccinat,*
- *prednisolon hemisuccinat sau clorhidrat,*
- *metilprednisolon clorhidrat sau hemisuccinat,*
- *dexametazonă sodiu fosfat,*
- *betametazonă sodiu fosfat;*

B. intramusculară

- *hidrocortizon acetat,*
- *prednisolon acetat,*
- *metilprednisolon acetat și ciclopentilpropionat,*
- *triamcinolonă acetonid,*
- *plus cele pentru administrarea intravenoasă*

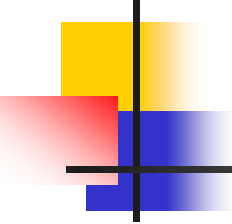
III. pentru utilizarea topică

(în otorinolaringologie, oftalmologie, dermatologie etc.):

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

■ **IV. pentru administrarea inhalatorie**

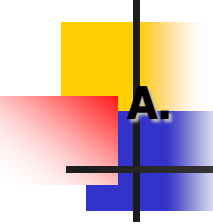
- *beclometazonă,* *budesonidă,*
- *flunisolidă* *fluticazonă.*



După durata acțiunii

- **scurtă** – $T_{0,5}$ în plasmă $\approx 90-120$ min., $T_{0,5}$ biologic – 8-12 ore:
 - *cortizon,* - *hidrocortizon;*
- **medie** – $T_{0,5}$ în plasmă ≈ 200 min., $T_{0,5}$ biologic – 12-36 ore
 - *prednison,* - *prednisolon,*
 - *metilprednisolon,* - *triamcinolonă;*
- **lungă** – $T_{0,5}$ în plasmă > 300 min., $T_{0,5}$ biologic – 36-54 ore :
 - *dexametazonă,* - *betametazonă*

După intensitatea efectului



A. **puțin active** (unitate de activitate = 20-25 mg);

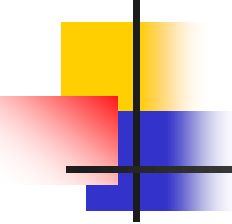
- cortizon, hidrocortizon

B. **active** – (unitate de activitate = 4-5 mg);

- prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă

C. **foarte active** (unitate de activitate = 0,5 -0,75 mg).

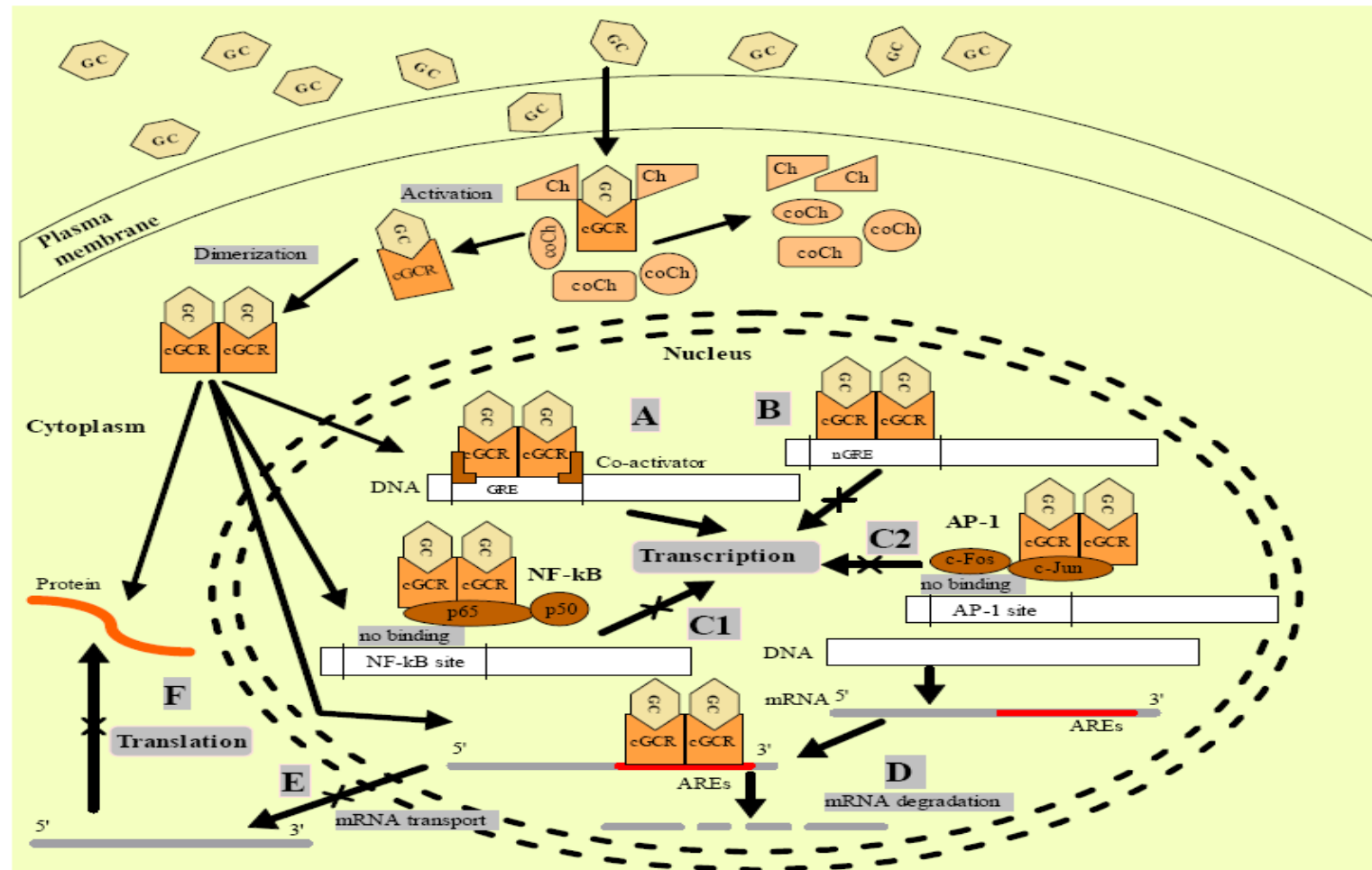
- dexametazonă, betametazonă



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.

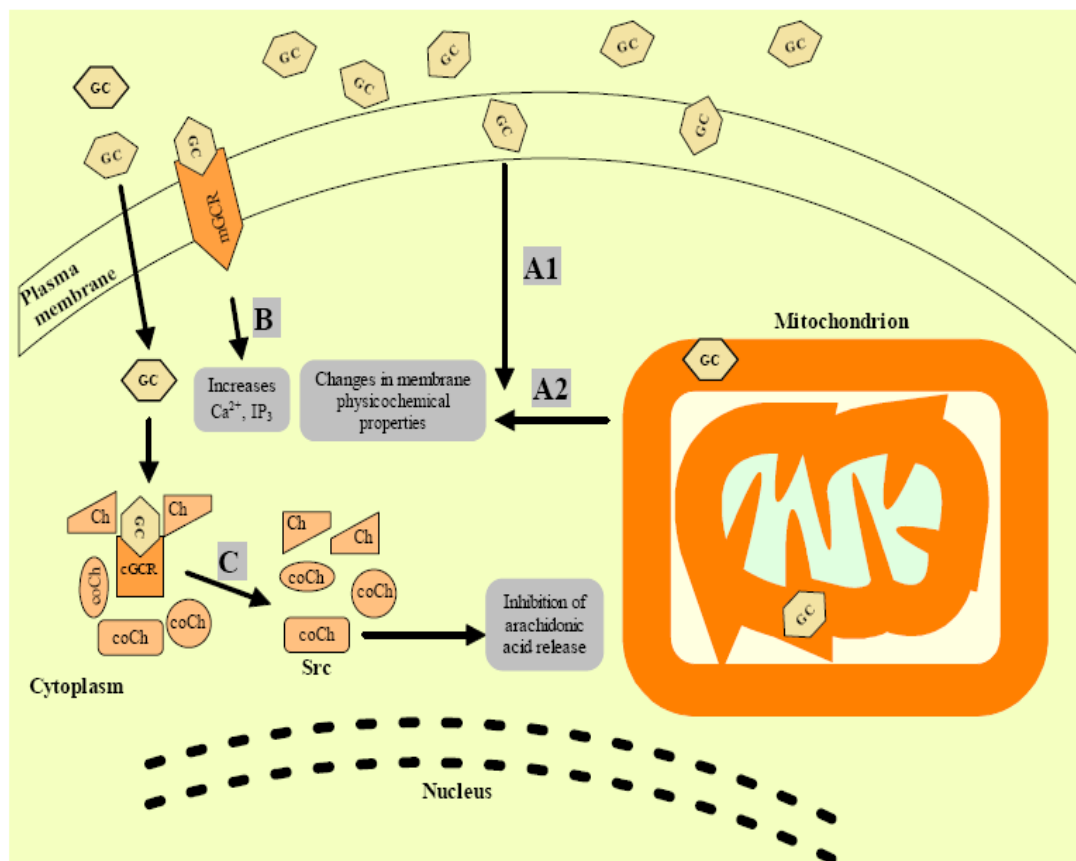
Mecanismeale genomrice ale glucocorticoizilo



Mecanismele non-genomice ale glucocorticoizilor

Mecanisme non-genomice:

Hormonii glucocorticoizi pot acționa: nespecific la nivelul membranei plasmatică sau mitocondriale (interferând cu transportul protonilor și al cationilor) (A1 și A2); specific prin legarea de un receptor membranar urmată 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).



Indicațiile.

- cu scop de substituție în :

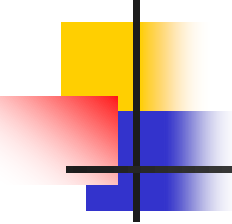
- *insuficiența corticosuprarenală acută (primară și/sau secundară)*
- *insuficiența corticosuprarenală cronică;*

- cu scop de supresie în:

- *disfuncția (hiperplazia) congenitală a corticosuprarenalelor;*

- cu scop diagnostic:

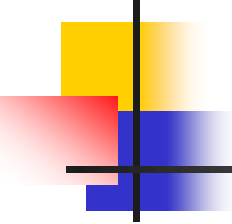
- *diagnosticul și diagnosticul diferențial al sindromului Cușing.*



cu scop farmacodinamic (paliativ) în:

A. maladiile reumatice

- **1. Maladiile sistemice ale țesutului conjunctiv (colagenoze):**
 - *lupusul eritematos disseminat;*
 - *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;*



Cu scop farmacodinamic

■ C. Maladiile hepatice și digestive

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

■ D. Afecțiunile oftalmice

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

Cu scop farmacodinamic

■ E. Bolile alergice

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

■ F. Tumori

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

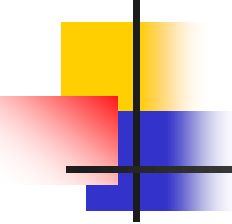
■ G. Alte afecțiuni

- - 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.

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%, dexta- 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 hidro cortizon și prednisolon.
- glucocorticoizii sintetici se inactivează mai lent ca cei naturali.
- Frecvența administrării de 4 ori pe zi pentru hidro cortizon, 2-3 ori/zi pentru prednison, prednisolon, metilprednisolon, și odată pe zi pentru triamcinolonă, dexametazonă și betametazonă.

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

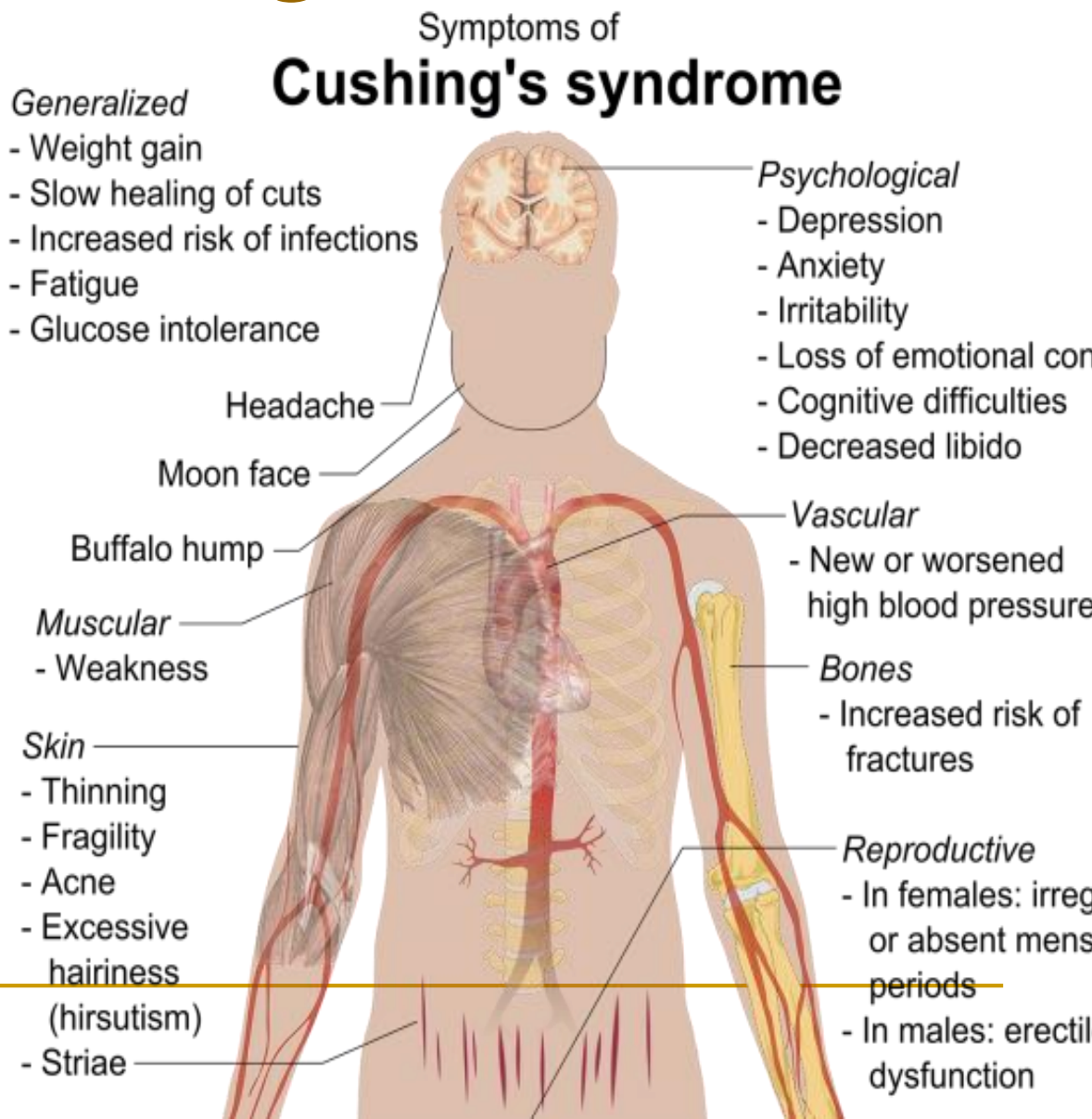
Reacțiile adverse ale glucocorticoizilor

**edeme (retenția apei și sărurilor, majorarea
VSC);**

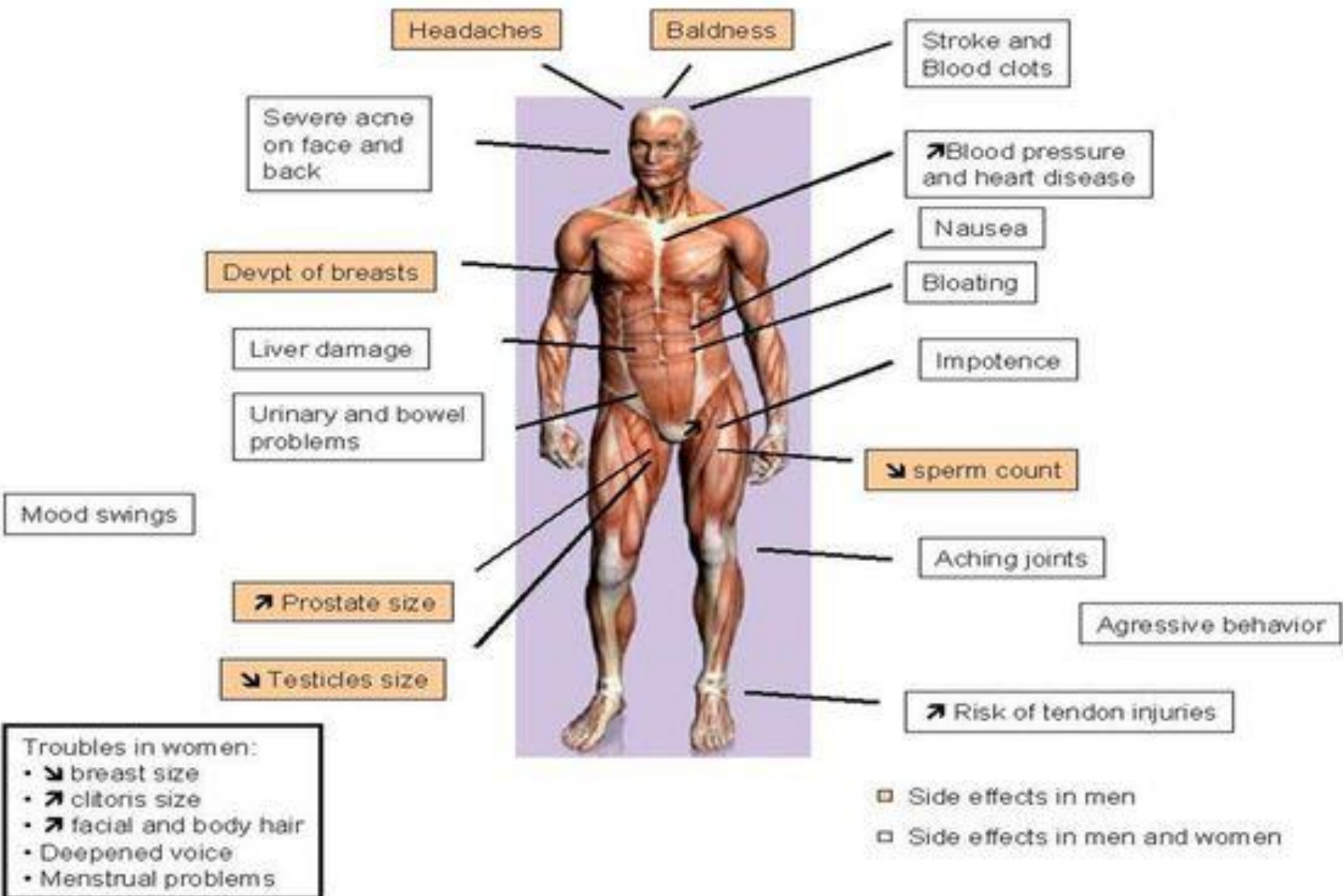
- **hipokaliemie; hiperglicemie (diabet steroid);**
- **osteoporoză (fracturi patologice ale coastelor, coloanei vertebrale);**
- **necroze aseptice a vaselor; miopatii;**
- **vasculite;**
- **generalizarea sau acutizarea infecțiilor cronice;**

Reacțiile adverse ale glucocorticoizilor

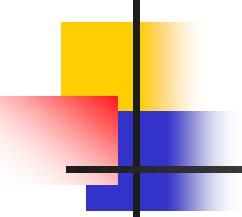
- sindrom rebound (hipocorticism acut);
- sindromul de lipsă; ulcer gastric și duodenal;
- atrofia pielii, striuri, echimoze, leziuni purpurice;
- excitație, insomnie, tulburări neurotice sau psihotice;
- glaucom cortizonic; cataractă steroidică;
- sindrom Cushing iatrogen (redistribuirea țesutului adipos la trunchi și față);



The Side Effects Of Steroid Use



Clasificarea preparatelor estrogenilor



■ Naturali:

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

■ Steroizi semisintetici:

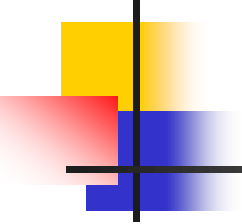
- etinilestradiol
- mestranol

■ Nesteroidieni sintetici:

- hexestrol (sinestrol)
- dietilstilbestrol
- benzeestrol
- megestrol.

■ preparate combinate

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



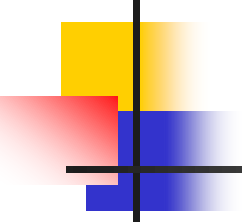
Estrogenii

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 epitelului vaginal.
- estrogenii împreună cu progstativale contribuie la descuamarea epitelului endometriului 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.

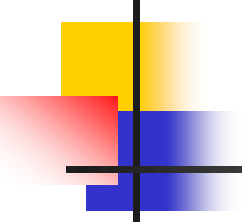
Estrogenii



Hormonii femenini sunt responsabili de:

- maturarea organelor sexuale
- dezvoltarea caracterelor secundare
- 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.

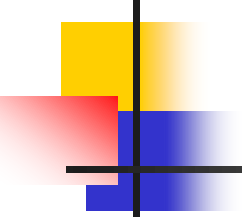
Estrogenii



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 colesterolului.
- 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 hirsutizm 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.
- **deriglări neurologice** – cefalee, iritabilitate, depresie, deriglări de somn, apatie, adinamie.
- **dereglări sexuale** –
la femei: sângerări uterine periodice sau interminstruale neregulate, tensiune mamară, modificarea libidoului, cloasmă, candidoză vaginală, hiperplazie anormală a endometriului, carcinom endometrial.
la bărbați: ginecomastie, scăderea libidoului, atrofie testiculară.
- **efecte teratogene** – melformații 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*)

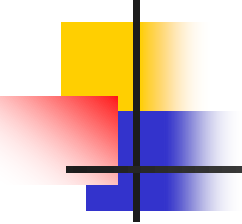
- *etisteron* - *desogestrel*
- *noretisteron* - *noretinodrel*
- *levonorgestrel* – *alilestradiol*

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 și se rarefiază 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 mamare.



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

a) creșterea nivelului bazal al insulinei

b) crește răspunsul insulinic asupra conținutului glucozei în sânge

c) nu influențează semnificativ toleranța la glucide.

d) contribuie la activarea acțiunii insulinei de depozitare a glucozei în ficat

e) stimularea lipoproteinlipazei cu depunerea grăsimelor

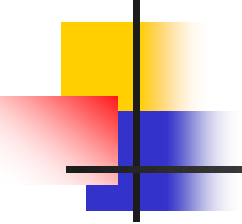
f) o diminuare a nivelului HDL.

g) pot micșora concentrația în sânge a mai multor aminoacizi

h) crește excreția azotului prin urină.

k) reduce absorbția natriului prin antagonism cu aldosteronul la nivelul tubilor renali (distali și coleotori) (de exemplu, în graviditate).

l) 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

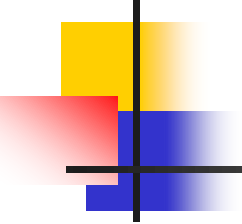
depind de geneză progestativelor.

1. progesteronul natural poate produce:

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

2. Progestativele de sinteză provoacă cu o frecvență variată:

- deriglări digestive: greață, vomă, epigastrolgii, icter colestatic;
- tulburări neurologice: cefalee, iritabilitate, stări depresive;
- Simptome androgenice și anabolizante: virilizarea fetusului
femenin și mulformații 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:**

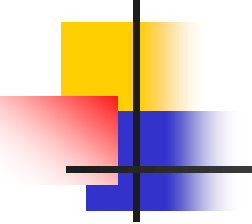
- acetat, propionat, fenilpropionat, enantat, decanoat, undecilat, izocaproat*

- b) **pentru administrarea perorală:**

- *metiltestosteron* - *mesteroloc*)

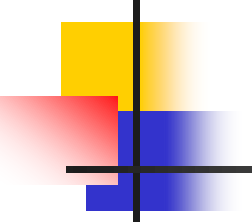
- c) **preparate combinate:**

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



Preparatele androgenilor

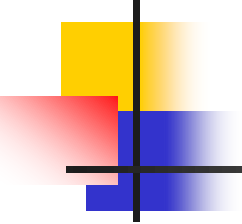
- **A. specifice (hormonale sau virilizante) B. anabolizante.**
 - A. Efecte specifice.**
- maturarea organelor genitale, creșterea organelor genitale externe și a prostatei
- dezvoltarea caracterelor sexuale secundare
- comportamentul sexual al bărbaților
- dezvoltarea musculaturii de tip masculin,
- 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.

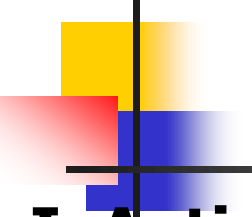
*La băieți pot surveni:

- 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 (excluton),
Norgestrel (aret)

Anticoncepționale –depo Medroxiprogesteron (depo-provera)

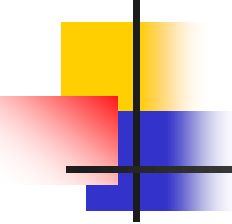
Anticoncepționale postcoitale Levonogestrel (postinor)

Anticoncepționale – implante subcutanate Levonogestrel (norplant)

Anticoncepționale intrauterine Levonogestrel (mirena)

IV. Anticoncepționale vaginale

- Benzalconiu clorid (farmatex)
- Nonoxinol (conceptrol, sterelin, patentex oval)



Anticoncepționalele

Mecanismul de acțiune.

- Contraceptivele estroprogestative inhibă funcția 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.**

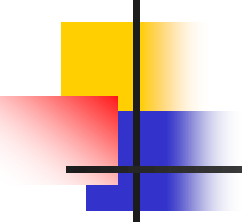
Anticoncepționalele trifazice:

- **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

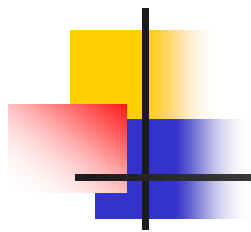
Componentul estrogenic:

- gastralgii, greață, vomă,
- cefalee,
- hipertensiune arterială (retenția Na⁺, H₂O),
- 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 (parlodel, serocriptina etc) - lizurid (lizenil) -
hinagolid (norprolac) - cabergolida pergolid

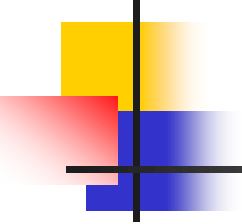
Inhibitorii sintezei hormonului luteinizant (LH):

- megestrol - buserelină

**Inhiborii hormonului foliculostimulant, și hormonului
luteinizant (FSH și LH):** - danazolul (danol, danovan)

Analogii somatostatinei: octreotid lanreotid somatostatină.

Antagoniștii aldosteronului: - spironolactonă - eplerenonă



Anticorticoizii

Clasificarea

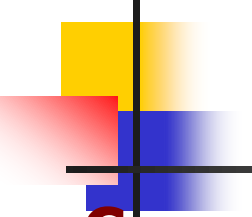
- **1. Inhibitorii neselectivi ai sintezei corticosteroizilor** (gluco- și mineralocorticoizilor)
– metirapona, aminoglutetimida, ketoconazol, trilastan., mitotan
- **2. Blocantele receptorilor corticosteroizilor:**
glucocorticoizilor – mifepriston;
mineralocorticoizilor – spironolactona
- **3. Preparatele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

Anticorticoizii

Mecanismul de acțiune

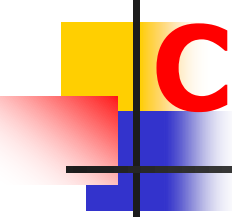
- **A. Inhibiția sintezei corticosteroizilor** → inhibă diferite hidroxilaze (izoenime ale citocromului P-450) ce participă la sinteza corticosteroizilor:
- **B. acțiune citotoxică.**
 - Mitotanul (diclordifenildicloracetat) exercită o toxicitate selectivă asupra celulelor normale și tumorale ale corticosuprarenalelor → ↓ 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:

- antagoniștii „puri” ai receptorilor – clomifen (clostilbegit, clomid);
- modulatori selectivi – tamoxifen (tamifen, zitaziniu), toremifen (fareston), raloxifen;

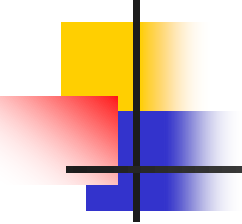
B. inhibitori ai sintezei estrogenilor:

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

Antiestrogenii

Indicațiile

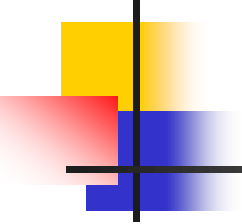
- cancer mamar la femei după menopauză (tamoxifen, toremifen, anastrozol, letrozol, exemestan);
- cancerul endometriului (tamoxifen);
- cancerul prostatei cu rezistență la alte preparate (tamoxifen);
- melanomul ce conține receptori estrogenici (tamoxifen);
- sterilitate anovulatorie (disfuncția ovarelor – 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

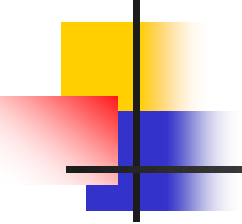
- **deciduale ce duce la desprinderea ovulului fecundat.**
- **↑ sintezei prostaglandinelor în miometriu și sensibilizarea lui la acțiunile stimulative ale contracției.**
- **relaxează de asemenea colul uterin ce facilitează expulsia ovulului fecundat.**
- **întârzierea maturării foliculilor, iar ovulația 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

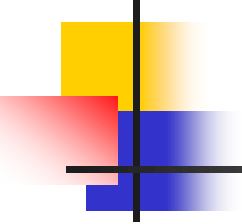
- Întreruperea sarcinii la începutul ei sau provocarea avortului:
 - **Alte indicații** (legate de antagonizarea progesteronului și glucocorticoizilor):
- endometrioză,
- miomul uterin,
- moartea fătului în trimestrul III,
- cancerul de sân și alte cancere ce conțin receptori pentru progesteron și glucocorticoizi,
- sindromul Cushing.
- Anticoncepționale postcoital (mifepriston)



ANTIANDROGENII

Clasificarea

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



ANTIANDROGENII

Indicațiile.

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