

**SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CU ACȚIUNE  
ASUPRA PROCESELOR METABOLICE**

**Capitolul XII. HORMONII**

**12.1. Generalități**

*Preparate hormonale* se numesc substanțele medicamentoase, obținute din glandele cu secreție internă a animalelor sau analogii lor sintetici, care exercită influență specifică asupra metabolismului și funcțiilor organismului.

Sistemul endocrin, grupul de glande cu secreție internă, împreună cu sistemul nervos formează un complexul neuroendocrin care asigură homeostaza organismului. El include trei nivele reglatorii: hipotalamusul; hipofiza; glandele endocrine periferice.

Hipotalamusul secretă polipeptide micromoleculare. Ultimele se elimină ca răspuns la stimulii nervoși și chimici, și se transportă spre adenohipofiză prin rețeaua capilară. Unele polipeptide pot să stimuleze, altele – să inhibe secreția hormonilor adenohipofizei. Din aceste considerente, primele au fost denumite *releasing-factori*, iar celelalte – *factori deprimanți*. Întrucât acești factori reglatori se secretă nemijlocit în sânge și ulterior în organul-țintă (adenohipofiza), ei sunt denumiți hormoni hipotalamici reglatori.

*Tabelul 45*

**Hormoni hipotalamici reglatori**

Hormoni hipotalamici	Hormonii adenohipofizei, secreția cărora se reglează
Adrenocorticotrop releasing hormon (ACTH-RH) Hormonii de creștere reglatori: <i>hormonul stimulant*</i> <i>hormonul deprimant (somatostatina)</i>	Adrenocorticotropina (HACT) Hormonul de creștere (somatotropina), insulina, glucagonul secretina
Hormonul reglator al hormonilor luteinizat și foliculostimulant* Hormonii reglatori ai hormonului melanostimulant: <i>hormonul stimulant*</i> <i>hormonul deprimant</i> Hormonii prolactinreglatorii: <i>hormonul stimulant*</i> <i>hormonul deprimant</i> Tireotrop releasing hormon (TSH-RH)	Hormonul luteinizat Hormonul foliculostimulant  melanotropină melanostatină Prolactină  Tireotropină (hormon tireotrop)

*Notă: \* „Releasing-factorii”*

Viteza secreției hormonilor hipotalamici reglatori și a hormonilor adenohipofizari, reglată de hipotalamus, este dirijată în concordanță cu mecanismul retrovers. Reducerea concentrației în sânge a hormonului adenohipofizar specific induce creșterea secreției hormonului hipotalamic corespunzător și viceversa. Creșterea sau diminuarea activității secretorii a sistemului hipotalamo-hipofizar este influențată de diverși factori interni și externi.

Nivelul secund al reglării complexului neuroendocrin prezintă adenohipofiza. Adenohipofiza secretă și elimină în sânge hormonii tropici, care controlează funcția multor glande endocrine.

Nivelul terțiar al reglării complexului neuroendocrin prezintă glandele endocrine periferice: tirodiene și paratirodiene, suprarenalele, testiculele, ovarele și pancreasul. Hormonii secretați de glandele endocrine funcționează în calitate de mediator chimic și transmit informația corespunzătoare într-un loc anume – organul-țintă. Originea și succesiunea proceselor survenite este determinată de structura hormonului și tipul celulei.

Există câteva **principii de clasificare** a preparatelor hormonale:

#### **I. După structura chimică:**

1. *Proteine și polipeptide* – toți hormonii hipotalamusului și hipofizei, glandei pancreatice (insulina, glucagonul), glandelor paratiroidiene (parathormonul, calcitonina).
2. *Compuși steroidieni* – hormonii suprarenalelor (mineralocorticoizii, glucocorticoizii) și glandelor sexuale (androgenii, estrogenii, progestinele).
3. *Derivații aminoacizilor* – hormonii stratului medular ai suprarenalelor (catecolaminele - adrenalina și noradrenalina), hormonii glandei tiroide (tiroxina și triiotironina).

#### **II. După mecanismul de interacțiune cu celulele:**

1. Hormonii steroidieni și parțial tirodieni (triiotironina și tiroxina). Substanțele din această grupă penetrează ușor membrana plasmatică și interacționează cu receptorii corespunzători din interiorul celulei. Pentru acțiunea lor este caracteristică restructurarea relativ îndelungată a metabolismului, determinată de influența asupra proceselor de transcripție în nucleu.
2. Hormonii polipeptidici și catecolaminele pătrund cu greu în interiorul celulei unde interacționează cu receptorii corespunzători de pe suprafața externă a membranei plasmatică. Efectul lor este mediat de mediatorii intracelulari (AMPc; GMPc), ionii de calciu. Acțiunea substanțelor din această grupă se instalează relativ repede, deoarece ea este indusă de activizarea enzimelor deja existente.

Preparatele hormonale se utilizează peroral (de exemplu, steroizii) sau parenteral (hormonii polipeptidici), inclusiv prin metoda implantării subcutanate (metiltestoronul).

Se dozează în unități de masă (tiroxina, androgenii, corticosteroizii) sau în unități de acțiune (insulina, corticotropina, parathormonul).

Din punct de vedere teoretic și practic, prezintă interes **preparatele antihormonale** – substanțe medicamentoase de origine sintetică care inhibă formarea și eliminarea hormonilor, sau intră în relații competitive cu ele. Preparatele antihormonale se utilizează în hiperfuncția glandelor endocrine corespunzătoare concomitent cu intervenția chirurgicală radicală (înlăturarea unei părți a organului) și, de asemenea, ca alternativă a terapiei radiante în asociere cu ea.

## 12.2. Hormonii hipotalamusului și hipofizei

### *Hormonii adenohipofizei*

Hormonilor adenohipofizei le revine un rol important în reglarea funcției incretorii a glandelor endocrine. Hormonii tropinici, concomitent cu influența asupra formării și secreției hormonilor endocrini „periferici”, pot exercita și alte tipuri de acțiune (tabelul 46). Sinteza și eliminarea hormonilor adenohipofizei este reglată, cum s-a menționat deja, de hormonii hipotalamusului. Pentru reglarea funcției adenohipofizei este caracteristic și principiul legăturii inverse: în cazul excesului hormonului corespunzător (sau analogului acestuia) în sânge se inhibă sinteza hormonului tropinic.

Unii din hormonii adenohipofizari se utilizează sub formă de preparate farmacologice în scopuri curative.

**Corticotropina** (preparatul hormonului adrenocorticotrop) este un ciclopeptid specific care conține 39 de aminoacizi și are o masă moleculară de 3500.

**Farmacocinetica.** Durata acțiunii preparatului este de circa 6 ore. Corticotropina este un stimulator fiziologic al funcției stratului cortical al suprarenalelor cu acțiune antialergică și antiinflamatorie; provoacă atrofia țesutului conjunctiv.

**Indicații.** Profilaxia atrofiei cortexului suprarenalelor, dezvoltării sindromului „Rebound” în terapia cu corticosteroide, în reumatism, poliartrite, maladii alergice.

**Contraindicații.** Decompensarea activității cardiace, maladii hepatice, renale, sarcină, diabet zaharat, ulcer gastric.

**Efecte adverse.** Acțiune diabetogenă, reține sodiul și apa, mărește TA, crește greutatea ponderală, elimină calciul din oase.

**Tirotropina** (preparatul hormonului tireotrop) este o glicoproteidă specifică cu masa moleculară de 24000-30000. Stimulează formarea și diferențierea epiteliului interfolicular al glandei tiroide și, de asemenea, eliberarea și pătrunderea în sânge a hormonilor ei – tironinelor iodate.

**Indicații.** Tirotropina se utilizează cu scop diagnostic în cazul inflamației acute și hipofuncției glandei tiroide.



Tabelul 46

**Caracteristica hormonilor adenohipofizei***(după V. M. Vinogradov, 1986)*

Hormonul	Locul de acțiune	Efectele principale	Indicații
Adrenocorticotropină (corticotropina)	Stratul cortical al suprarenalelor	Formarea și (sau) secreția corticosteroidelor	Insuficiența cortexului suprarenalelor ca urmare a administrării îndelungate a glucocorticoizilor
Tirotropină	Țesutul adipos Glanda tiroidă	Eliberarea lipidelor. Formarea și secreția hormonilor glandei tiroide.	Cu scop diagnostic în cazul inflamației acute și hipofunția glandei tiroide
Somatotropină (hormonul creșterii)	Țesutul adipos Intracelular	Eliberarea lipidelor. Creșterea oaselor și mușchilor, acțiune anabolizantă asupra metabolismului $Ca^{2+}$ , fosfatului și azotului, asupra metabolismului glucidelor și lipidelor; creșterea conținutului de glicogen în mușchi și cord	Stimularea regenerării în caz de cicatrizare lentă a plăgilor, ulcerelor, combustii, fracturi osoase, nanism hipofizar, osteoporoză
Luteotropină (prolactina)	Glanda mamară Corpul galben	Proliferarea și inițierea secreției laptelui. Proliferarea corpului galben. Stimularea secreției progesteronului	Hipogalactie
Hormonul luteinizant	Ovarele Testiculele	Luteinizare; secreția progesteronului. Dezvoltarea țesutului interstițial, secreția androgenilor	Criptorhism
Hormonul foliculostimulant	Ovarele Testiculele	Dezvoltarea foliculilor, secreția estrogenilor și menținerea ovulației. Dezvoltarea ductului deferent, spermatogeneza	Sterilitate, cauzată de insuficiența funcțională a ovarelor. Sterilitate, cauzată de insuficiența hipotalamo-hipofizară

**Hormonii neurohipofizei** – vazopresina și oxitocina – se sintetizează în nucleele supraoptice și paraventriculare ale hipotalamusului. Prin rețeaua nervoasă supraopticohipofizară ei ajung în lobul posterior al hipofizei, unde se depozitează. Ambii hormoni sunt octapeptide, cu un nucleu ciclic și un lanț lateral.

**Oxitocina.** Începutul acțiunii preparatului, în cazul administrării intravenoase, se constată peste 1-2 min și durează 15-20 min. Ea mărește permeabilitatea membranelor pentru ionii de  $K^+$ , crește conținutul intracelular de  $Na^+$  și  $Ca^+$ , ce se soldează cu scăderea potențialului și creșterea excitabilității celulare, stimularea sistemului adenilatciclazic. Aceasta contribuie la creșterea contractibilității uterului, îndeosebi la finele sarcinii, și reducerea tonusului colului uterin.

**Indicații.** Insuficiența forțelor de contracție în timpul nașterii, atonia uterină, hemoragii uterine, operația cezariană.

**Contraindicații.** Necoresponderea dintre dimensiunile capului fătului și a filierilor genitale ale mamei, prezentare transversală sau oblică a fătului, iminența rupturii uterului, bazin îngust.

**Vazopresina.** Acțiunea preparatului se constată peste 30-45 min de la administrare. Stimulează formarea AMPc, fosforilează moleculele proteice, mărește reabsorbția apei prin membrana apicală, exercită acțiune reglatorie asupra reabsorbției apei de către tuburile distale ale rinichilor, reține ionii de  $Na^+$ ;  $Cl^-$ ; constrictă vasele și capilarele, mărește TA.

**Indicații.** Intră în componența pituitrinei.

**Efecte adverse.** Reține sodiul și apa, mărește tensiunea arterială.

**Pituitrina** este un preparat care conține oxitocină și vazopresină. Începutul acțiunii se instalează peste 2-3 min, durata – 15-20 min.

**Indicații.** Stimularea și amplificarea activității contractile a uterului, hemoragii uterine, involuția insuficientă a uterului după naștere sau avort, enurezis nocturn, diabet insipid.

**Efecte adverse.** Reține sodiul în organism, provoacă edeme, creșterea TA.

**Adiurecrina uscată** conține hormonul antidiuretic. Începutul acțiunii se declanșează peste 15-20 min și se menține 6-8 ore.

**Indicații.** Se utilizează în calitate de preparat antidiuretic în caz de enurezis nocturn.

**Contraindicații.** Maladiile căilor respiratorii, copii până la 3 ani.

**Efecte adverse.** Rinită alergică cronică, rezistență față de preparat.

### 12.3. Hormonii tiroidieni și preparatele antitiroidiene

Funcția principală a glandei tiroide constă în sinteza, depozitarea și eliberarea hormonilor tiroidieni, L-tiroxina ( $T_4$ ) și L-triiodtironina ( $T_3$ ). Aceste structuri hormonale intervin în procesul de creștere și dezvoltare celulară, în procesele

metabolice energogeneratoare și în menținerea în limite normale a nivelului termic.

Sinteza și eliberarea hormonilor tiroidieni se realizează conform următoarelor secvențe:

- captarea iodului de către celulele foliculare;
- oxidarea iodului și iodarea reziduurilor tirozinice din tireoglobulină;
- cuplarea structurilor mono- și diiodate în tiroxină și triiodtironină;
- eliberarea structurilor hormonale din tireoglobulină.

În practica medicală sunt utilizate următoarele preparate hormonale ale glandei tiroide: **tiroxina**, **liotironina** (*Triiodtironina clorhidrat*), **tireoidina**.

Hormonii tiroidieni interacționează cu receptori specifici, aceștea fiind situați la nivelul a trei organite celulare: membrană, mitocondrii și nucleu. Numărul receptorilor este semnificativ la nivelul ficatului, rinichiului, cordului, adenohipofizei, pulmonului și intestinului, structuri cu reactivitate marcată față de hormonii tiroidieni.

Hormonii tiroidieni produc creșterea consumului de oxigen și a ratei metabolismului.

Cea de la urmă are consecințe evidente în hipertiroidism, când, pentru suplinirea necesităților calorigene se catabolizează proteinele și lipidele endogene, cu diminuarea masei musculare și apariția osteoporozei.

**Efecte ale hormonilor tiroidieni asupra sistemului nervos central.** Insuficiența tiroidiană instalată la nou-născut determină cretinismul, caracterizat prin întârziere mintală ireversibilă și oprimarea creșterii, dificultăți în gândire, bradikinezie.

Hipertiroidismul se asociază cu neliniște, iritabilitate, anxietate și tulburări psihice de tip skizoid, paranoid sau depresiv.

**Efecte cardiovasculare ale hormonilor tiroidieni.** Hormonii tiroidieni produc creșterea presiunii sanguine, fiind vizate în principal valorile tensiunii sistolice, și a frecvenței cardiace. Consumul de oxigen al cordului este amplificat, ceea ce poate facilita apariția crizelor anginoase sau declanșarea aritmiilor.

**Corelații cu sistemul nervos simpatic.** Unele dintre manifestările hiperreactivității tiroidiene, în special cele cardiovasculare și nervoase, se aseamănă cu cele determinate de hipertonia simpatică. Un număr considerabil de cercetări au încercat să clarifice existența unei corelații de tip sinergic între hormonii tiroidieni și catecolamine. Unele date sunt în favoarea ideii că în hipertiroidism eliberarea catecolaminelor este amplificată, astfel încât efectele nervoase ale hormonilor tiroidieni s-ar datora stimulării sistemului reticulat activator ascendent ca urmare a creșterii centrale de noradrenalină liberă. Se consideră, de asemenea, că administrarea hormonilor tiroidieni crește numărul de receptori  $\beta$ -adrenergici sau sensibilitatea lor.



Ameliorarea simptomatologiei din hipertiroidism prin administrarea de  $\beta$ -blocante sau neurosimpatolitice constituie un argument în favoarea existenței interrelației dintre hormonii tiroidieni și catecolamine.

**Indicații terapeutice:** hipotiroidism – cretinismul și mixedemul.

### Preparatele antitiroidiene

Substanțele medicamentoase cu acțiune tireostatică se utilizează în cazul hiperfuncției glandei tiroide. Aceste preparate inhibă diverse verigi ale biosintezei hormonilor tiroidieni. Ele se folosesc pentru tratamentul conservativ al hipertiroidismului.

**Tiamazolul** (*Mercazolil<sup>®</sup>*). Acțiunea se face resimțită peste 20-30 min de la administrare, iar perioada de înjumătățire constituie 6 ore.

**Farn:acoc:in:amia.** Reduce sinteza tiroxinei, elimină iodurile din glanda tiroidă, reduce activitatea enzimelor care contribuie la transformarea iodurilor în iod; inhibă activitatea citocromoxidazei și peroxidazei. Sulfurul din componența preparatului blochează sistemele enzimatic.

**Indicații.** Diverse forme de gușă toxică.

**Contraindicații.** Sarcină, alăptare, leucopenie.

**Iodura de potasiu.** Ionii de iod sunt captați și depozitați în glanda tiroidă, unde participă la sinteza tiroxinei și triiodtironinei. Iodura de potasiu înlătură deficitul de iod din organism. Surplusul de iod blochează secreția de tirotropină hipofizară și, concomitent, scade sensibilitatea glandei tiroide față de ea. Drept consecință, se constată inhibarea biosintezei hormonilor tiroidieni.

**Indicații.** Profilaxia și tratamentul gușei endemice, carența de iod.

**Contraindicații.** Iodism, ulcer gastric, maladii inflamatorii ale organelor respiratorii, tuberculoză pulmonară.

**Reacții adverse.** Reacții alergice, iodism, acutizarea ulcerului gastric.

## 12.4. Hormonii pancreatici și antidiabeticele orale

**Pancreasul**, glandă anexă a tubului digestiv, posedă atât funcție exocrină, legată de producerea și eliberarea de enzime digestive (tripsină, elastază, amilază, lipază etc.), cât și endocrină, cu rol în eliberarea direct în sânge a unor hormoni cu rol esențial în metabolismul intermediar.

Hormonii secretați de pancreasul endocrin sunt produși de diferite tipuri de celule, printre care și cele aproximativ un milion de celule Langerhans pancreatice. Printre acestea se numără: insulina, glucagonul, somatostatina și polipeptidul pancreatic. **Insulina**, secretată de celulele  $\beta$ -pancreatice, reprezintă principalul hormon glucoreglator implicat în reglarea metabolismului glucidic. Suplimentar, exercită o serie de efecte și asupra metabolismului lipidic și protidic.

**Mecanismul de acțiune.** Insulina se leagă de receptorii specifici situați la nivelul membranelor celulare ale majorității țesuturilor (excepție fac sistemul nervos central și elementele figurate sanguine, lipsite de astfel de receptori).

Receptorul insulenic este constituit din două subunități,  $\alpha$  și  $\beta$ , cu roluri diferite: subunitatea  $\alpha$  reprezintă situsul de recunoaștere a insulinei și cuplează hormonul, pe care îl prezintă subunității  $\beta$ ; subunitatea  $\beta$  conține tirozinkinază, o enzimă a cărei concentrație crește cu acest prilej, fapt ce conduce la o fosforilare a subunității  $\beta$  și a altor proteine membranare. Prin acest proces, care joacă rol de „mesaj secund”, are loc translocarea intracelulară a unor proteine, printre care și transportul glucozei.

**Efectele insulinei asupra metabolismului glucidic.** Insulina determină hipoglicemie prin intensificarea procesului de glicogenogeneză hepatică și musculară, ca urmare a stimulării glicogensintetazei și inhibarea fosforilazei, la care se adaugă stimularea glicolizei hepatice și scăderea glicogenolizei, a ketogenezei și gluconeogenezei.

**Efectele insulinei asupra metabolismului proteic.** Insulina are efect anabolizant la nivel muscular. Ea intensifică sinteza proteică prin creșterea transportului transmembranar al aminoacizilor (mai ales a valinei, leucinei, izoleucinei) și prin încorporarea lor în noi proteine ca urmare a creșterii activității ribozomale. Se mai adaugă scăderea gluconeogenezei hepatice, care este, în parte, consecința scăderii concentrației plasmatice a aminoacizilor circulanți, datorată penetrării crescute a acestora în țesutul muscular.

Deficitul insulenic determină scăderea sintezei proteice, cu distrofii musculare, creșterea eliminărilor urinare de uree și bilanț azotat negativ.

**Efectele insulinei asupra metabolismului lipidic.** Insulina determină acumularea lipidelor în țesutul adipos. Prin intensificarea glicolizei hepatice, insulina determină creșterea concentrației de acetil CoA, cu intensificarea sintezei intracelulare de acizi grași, consecutiv aparând o creștere a cantității de trigliceride în țesutul adipos.

**Manifestările clinice ale deficitului de insulină.** Absența insulinei în organism este incompatibilă cu viața, iar deficitul de insulină conduce la apariția diabetului zaharat. Există două forme clinice de diabet zaharat: insulinodependent (diabet zaharat tip I) și non-insulinodependent (diabet zaharat tip II).

Caracteristicile diabetului zaharat tip I sunt diminuarea severă a insulinei circulante, incapacitatea celulelor  $\beta$  pancreatice de a secreta insulina ca răspuns la hiperglicemie și creșterea nivelului plasmatic al glucagonului. În această formă de diabet zaharat tratamentul constă în administrarea de insulină.

Tipul II de diabet zaharat apare mai frecvent la adulți și se caracterizează obișnuit prin obezitate și prin utilizarea inadecvată a insulinei sau rezistență tisulară crescută la aceasta. Acest tip de diabet zaharat presupune în principal tratament dietetic pentru corectarea greutateii corporale, și antidiabetice orale. La insulină se recurge mai rar.



**Efecte adverse:**

- hipoglicemie (cea mai frecventă reacție adversă imediată);
- tulburări distrofice la locul administrării;
- reacții alergice la tratamentul cu preparate nepurificate de insulină;
- rezistența la insulină.

Insulina obținută din glanda pancreatică a bovinelor și porcinelor asigură efect curativ relativ de scurtă durată. Adăugând la insulină proteină micromoleculară stabilizantă (protamina) zinc, tampon fosfat sau acetat, sau bază polimerică (polivinilpirolidon micromolecular), se obțin preparate insulinice cu efect durabil (depo-preparate).

Tabelul 47

**Clasificarea preparatelor insulinice după durata de acțiune**

Denumirea preparatului	Dinamica acțiunii		
	începutul, min	maximală, ore	durata, ore
<i>cu debut rapid și durată scurtă de acțiune</i>			
Insulină injectabilă	15-30	2-4	6
Suinsulină (actrapid <sup>®</sup> )	15-30	2-4	5-7
<i>cu durată medie a acțiunii</i>			
Insulină zinc suspensie amorfă pentru injecții	60-90	5-7	10-12
Insulindez	60-90	3-5	10-14
Insulină zinc-protamin pentru injecții	120-240	6-12	16-20
<i>cu debut lent și efect prelungit</i>			
Insulină zinc	90-120	5-7	20-24
Insulină zinc cristalină suspensie injectabilă	360-480	12-18	30-36
Insulină protamin suspensie injectabilă	120-240	8-12	18-30
Insulină zinc protamin suspensie injectabilă	360-480	12-17	24-30

**Indicații.** Utilizarea terapeutică principală a preparatelor insulinice este diabetul zaharat. Dozele se stabilesc individual, în concordanță cu gravitatea maladiei, starea bolnavului și conținutul de glucoză în urină (1 UA de hormon la 2-5 g de glucoză eliminată cu urina). Preparatele cu efect prelungit (depo-insulinele) se administrează în așa mod, încât efectul hipoglicemic maxim să coincidă cu perioada glucozuriei și hiperglicemiei maxime. Aceste preparate se administrează dimineața, pe nemâncate. Dozele mici de insulină (5-8 UA) se utilizează în calitate de hormon anabolizant în caz de cașexie, furunculoză, gestoza, ulcer gastric, hepatite și alte maladii în combinație cu alimentație proteo-glucidică intensă și administrarea glucozei. În practica psihiatrică insulina se indică în scopul dezvoltării șocului hipoglicemic în diverse forme de schizofrenie.

### Antidiabetice orale

**Antidiabeticele orale** sunt substanțe capabile să readucă la normal nivelul crescut al glicemiei. Sunt utilizate în tratamentul diabetului zaharat tip II al adultului obez, care necesită mai puțin de 40 UI insulină în zi și care nu poate fi echilibrat exclusiv prin regim alimentar. În această categorie intră derivații de sulfonuree și biguanidele.

Efectul hipoglicemiant al derivaților de sulfoniluree se exercită prin mai multe mecanisme. La nivel pancreatic, sulfanilamidele antidiabetice determină creșterea eliberărilor de insulină din celulele  $\beta$ -pancreatice și scăderea producției de glucagon de către celule. Extrapancreatic ele produc potențarea acțiunii insulinei la nivelul țesuturilor țintă prin creșterea numărului de receptori celulari specifici pentru insulină.

#### Clasificarea derivaților sulfonilureei

1. **De generația I:** carbutamidă (Bucarban<sup>R</sup>), tolbutamidă (Butamid<sup>R</sup>).
2. **De generația II:** glibenclamidă (Maninil<sup>R</sup>), glicvidonă (Glurenorm<sup>R</sup>), gliclazidă (Predian<sup>R</sup>, Diabeton<sup>R</sup>), clorpropamidă.

Antidiabeticele orale se deosebesc după particularitățile farmacodinamice. Spre exemplu, derivații sulfonilureei din generația a doua nu potențează acțiunea insulinosecretorie a glucozei organismului față de preparatele din prima generație.

**Tolbutamida** este o sulfamidă antidiabetică cu efect hipoglicemiant de durată scurtă (4-8 ore). Preparatul exercită acțiune atât la nivel pancreatic, cât și extrapancreatic. Este eficient doar pe fondalul activității funcționale neafectate a glandei pancreatice. Blochează canalele  $K^+$ -ATP-azice ale celulelor  $\beta$  din insulele Langerhans. Depolarizează membranele celulelor  $\beta$ , deschide canalele  $Ca^{2+}$  potențialdependente, mărind nivelul de calciu în interiorul celulei, contribuie la eliminarea insulinei din celulele  $\beta$ -pancreatice. Stimulează proliferarea celulelor insulare, inhibă secreția glucagonului. Tolbutamida se prescrie bolnavilor, necesitatea nictemerală a cărora nu depășește 40 unități de insulină.

**Contraindicații.** Stare precomatoasă și comatoasă, vârsta pediatrică și juvenilă, sarcină, perioada de alăptare, maladii infecțioase acute, maladii hepatice, renale și hematopoietice.

**Efecte adverse.** Erupecii cutanate, dispepsie, modificarea tabloului sanguin, este posibilă dezvoltarea rezistenței.

**Clorpropamida.** Se metabolizează lent, se elimină preponderent pe cale renală. Perioada de înjumătățire constituie 24-40 ore, ceea ce permite administrarea preparatului o dată în zi. Doza trebuie mărită treptat.

**Efecte adverse.** Sunt mai frecvente decât la tolbutamidă (tulburări gastro-intestinale, cefalee, vertij, slăbiciune musculară, icter, leucopenie). Utilizarea preparatului nu tolerează consumul de alcool, deoarece pot apărea bufeuri de căldură, dispnee, uneori simptome de bronhospasm.

**Glibenclamida** (*Manini<sup>R</sup>*, *Euglucon<sup>R</sup>*) este o sulfamidă antidiabetică de a doua generație, cu potență mare și risc mai redus de apariție a efectelor adverse. Glibenclamida inhibă agregarea plachetară, exercită, de asemenea, acțiune hipocolesterolemică.

### Biguanidele antidiabetice

Sunt indicate în tratamentul diabetului zaharat insulino-independent (tip II) al adultului obez. Din această clasă fac parte **buformina** (*Glibutid<sup>R</sup>*) și **metformina** (*Siofor<sup>R</sup>*).

**Mecanismul de acțiune.** Biguanidele scad nivelul crescut al glicemiei prin acțiune extrapancreatică, ele determinând scăderea absorbției intestinale a glucozei, creșterea legării insulinei de receptorii specifici, stimularea utilizării extrapancreatice a glucozei, scăderea gluconeogenezei hepatice și scăderea nivelului plasmatic al glucagonului. Efectul hipoglicemiant al biguanidelor antidiabetice nu este dependent de funcționarea celulelor  $\beta$ -pancreatice. Biguanidele nu influențează glicemia normală. Ele posedă și capacitatea de a scădea excesul ponderal în diabetul obez prin efect anorexigen și prin scăderea concentrației plasmatică a trigliceridelor și lipoproteidelor cu densitate joasă, au efect fibrinolic și antiagregant plachetar slab.

**Reacții adverse.** Cel mai frecvent biguanidele determină tulburări gastro-intestinale (anorexie, gust metalic, greață, vomă, dureri abdominale, diaree). Cea mai redutabilă reacție adversă care apare frecvent la metformin este acidoza lactică manifestată prin nivel plasmatic al acidului lactic peste 3,5 mmol/l, crampe musculare, astenie marcată, dureri abdominale, colaps și comă.

**Contraindicații.** Sarcină, perioada de alăptare, vârsta juvenilă, maladii infecțioase, afecțiuni hepatice, renale și hematopoietice grave.

Tabelul 48

#### Caracteristica comparativă a biguanidelor și derivaților sulfonilureei

Indicii	Derivați ai	
	sulfonilureei	biguanidelor
Necesitatea în insulină endogenă pentru manifestarea efectului	Da	Nu
Intensificarea eliberării insulinei, stimularea regenerării glandei pancreatice	Da	Nu
Nivelul insulinei în sânge	Crește	Scade
Potențarea acțiunii tisulare a insulinei	Nu	Da
Reducerea conjugării insulinei cu proteinele plasmatic	Da	Nu
Inhibiția glucogenezei	Da	Da
Lipogeneza	Crește	Scade
Greutatea corpului	Crește	Scade
Lactatul plasmatic	Fără schimbare	Crește
Efecte adverse	Rar	Des



## 12.5. Hormonii stratului cortical al suprarenalelor

La nivelul cortexului suprarenal se sintetizează un număr mare de structuri steroidiene care se eliberează ulterior în circulația sanguină. În esență, hormonii corticosuprarenalelor se clasifică în trei mari grupe: hormoni glucocorticoizi, mineralocorticoizi și sexuali. În cazul insuficienței stratului cortical al suprarenalelor se dezvoltă boala Addison care se manifestă prin slăbiciune, apatie, hipotermie, hipotensiune, hipoglicemie, hiperpigmentarea pielii și mucoaselor, diminuarea metabolismului bazal, reducerea conținutului de sodiu și de clor și creșterea concentrației potasiului în lichidele organismului.

În cazul hiperfuncției stratului cortical apare maturizarea sexuală precoce, preponderent de tip muscular (virilism adrenogenital), aldosteronism, sindrom Itenco-Cushing. Deseori se constată cazuri cu patologie mixtă.

Din **glucocorticoizi** fac parte: hidrocortizonul, cortizonul, prednisolonul, triamcinolonul, betametazona, dexametazona etc.

### *Efectele farmacologice:*

- *Efectele fiziologice:* glucocorticoizii generează o gamă largă de efecte care vizează funcționalitatea majorității tipurilor de celule ale organismului. Astfel, ei sunt implicați în metabolismul glucidic, protidic, lipidic, participă la menținerea balanței hidro-electrolitice, asigură funcționalitatea normală a sistemului cardiovascular, nervos, imunitar, renal, endocrin și a musculaturii scheletice.
- *Efectele asupra metabolismului glucidic:* glucocorticoizii au capacitatea de a stimula procesul de gluconeogeneză hepatică, atingându-se o rată de 6-10 ori mai mare față de normal. În acest sens, ei stimulează influxul aminoacizilor din compartimentul extracelular în celulele hepatice, efect precedat de facilitarea mobilizării acestora din țesuturile extrahepatice. La nivel hepatic, glucocorticoizii induc transcripția sistemelor enzimatic implicate în metabolizarea aminoacizilor prin gluconeogeneză (fosfoenolpiruvat carboxikinază, glucozo-6-fosfatază, fructozo-2,6-fosfatază și unele transaminaze). Ca urmare a stimulării gluconeogenezei și a activității glicogensintetazei, se înregistrează o creștere marcată a depozitării hepatice de glicogen. Pe de altă parte, cantitatea de glicogen din diverse structuri extrahepatice rămâne neinfluențată sau chiar scade, ceea ce denotă existența unei diferențieri evidente a acțiunii glucocorticoizilor asupra hepatocitului și a altor structuri celulare.

Glucocorticoizii reduc rata utilizării celulare a glucozei prin mecanisme încă incomplet utilizate. Captarea tisulară a glucozei este diminuată, probabil ca urmare a translocării sistemului transportator specific de la nivel membranar în citosol.

Rezultatul net al tuturor acestor acțiuni este creșterea nivelului glicemiei, efect care vizează protecția structurilor tisulare glucozo-dependente de inanție.

- *Efecte asupra mecanismului protidic:* glucocorticoizii reduc capitalul proteic al tuturor celulelor prin favorizarea proceselor catabolice. Sunt vizate cu predilecție țesuturile limfoid, conjunctiv, muscular și pielea. La copii, intensificarea catabolismului proteic indusă de administrarea unor doze de glucocorticoizi explică oprimarea procesului de creștere, efect care nu este contracarat de către hormonii de creștere.

Glucocorticoizii se opun procesului de captare intracelulară a aminoacizilor, ceea ce duce la creșterea concentrației plasmatice a acestora. Toate aceste efecte exclud țesutul hepatic. La acest nivel, glucocorticoizii acționează în sensul intensificării captării aminoacizilor plasmatici de către hepatocit, cu intensificarea sintezei de proteine și ARN; de asemenea, este stimulată conversia aminoacizilor în glucoză prin gluconeogeneză.

- *Efecte asupra metabolismului lipidic:* glucocorticoizii promovează mobilizarea acizilor grași la nivelul țesutului adipos cu creșterea concentrației lor plasmatice. Acest efect este consecința activității de tip permisiv, prin care glucocorticoizii intensifică procesul de lipoliză în adipocite, indus de catecolaminele  $\beta_1$ -adrenomimetice și hormonul de creștere. În acest fel, sistemele metabolice energogeneratoare se pot orienta spre utilizarea preponderentă a acizilor grași în loc de glucoză.

O altă consecință a administrării glucocorticoizilor în doză crescută și pe o perioadă îndelungată este redistribuirea țesutului adipos cu creșterea depozitelor la nivelul cefei, regiunii supraclaviculare și feței, asociată cu diminuarea depozitelor la nivelul membrelor. Această particularitate de distribuție nu beneficiază încă de o explicație certă. O ipoteză enunțată în acest sens acceptă existența unei reactivități diferite față de insulină a adipocitelor tronculare și a celor de la nivelul membrelor, secreția căreia este stimulată de hiperglicemia indusă de glucocorticoizi. Corespunzător acestei ipoteze, adipocitele tronculare sunt mai sensibile față de acțiunea lipoformatoare a insulinei, în timp ce adipocitele periferice răspund mai ales la acțiunea factorilor lipolitici, facilitată la rândul ei de către glucocorticoizi.

În cazul utilizării inadecvate a glucozei prin lipsa insulinei, glucocorticoizii favorizează generarea de corpi cetonici, prin stimularea lipolizei și mobilizarea acizilor grași. Pe de altă parte, glucocorticoizii au efect antiketogenic în situația în care aportul de glucoză este deficitar – deși utilizarea celulară a acesteia este normală. Ca urmare, glucocorticoizii promovează procesul de gluconeogeneză, asigurând o cantitate suficientă de glucoză și anihilând astfel mobilizarea acizilor grași, cu prevenirea acidocetoziei.

- *Efecte asupra bilanțului hidro-electrolitic:* glucocorticoizii acționează într-o manieră similară aldosteronului în sensul facilitării reabsorbției sodiului



la nivelul tubului contort distal și al tubului colector, concomitent cu eliminarea de ioni de potasiu și de hidrogen. În cazul cortizolului, intensitatea acestui efect este de 20 de ori mai mică decât cea a aldosteronului. Unii dintre glucocorticoizii sintetici sunt lipsiți practic de efecte pe plan hidroelectrolitic.

Glucocorticoizii cresc funcția de filtrare glomerulară și de secreție tubulară. Ei sunt implicați în creșterea valorilor presiunii sanguine, înregistrată în cursul hipercorticismului sau al administrării excesive de glucocorticoizi, inclusiv a celor lipsiți de activitate mineralocorticoidă. În general, hipertensiunea arterială secundară excesului de glucocorticoizi, este rezistentă la restricția de sare.

Pe lângă efectele asupra cationilor monovalenți și asupra apei, glucocorticoizii intervin și în metabolismul calciului. În acest sens, ei inhibă absorbția intestinală a ionilor de calciu și stimulează excreția acestui ion la nivel renal, cu diminuarea globală a capitalului de calciu, osteoporoză și osteomalacie.

- *Efecte cardio-circulatorii:* în insuficiența renală acută, administrarea glucocorticoizilor reprezintă maniera terapeutică cea mai eficientă pentru redresarea funcției cardiovasculare. De asemenea, glucocorticoizii sunt indicați în tratamentul șocului posthemoragic, endotoxic, anafilactic, posthemoragic. În aceste situații, mineralocorticoizii nu sunt eficienți.

Glucocorticoizilor li se atribuie și un efect de tip inotrop pozitiv, iar prezența receptorilor specifici la nivel miocardic a fost demonstrată la mai multe specii. De asemenea trebuie luată în considerare capacitatea glucocorticoizilor de a crește reactivitatea vasculară față de factorii vasopresori. Pacienții cu sindrom Cushing prezintă capacitate mărită de creștere a valorilor tensiunii sanguine.

- *Efecte sanguine și asupra țesutului limfoid:* glucocorticoizii reduc numărul bazofilelor, eozinofilelor, monocitelor și limfocitelor circulante. Acest efect apare la 4-6 ore de la administrarea unei doze de hidrocortizon și se menține aproximativ 24 de ore. Fenomenul se datorează redistribuirii periferice și nu celulare.

Glucocorticoizii produc involuția țesutului limfoid, cu scăderea numărului de limfocite în timus, ganglionii limfatici și splină. Diviziunea limfocitară este de asemenea diminuată. Ulterior, țesutul conjunctiv reticular degenerază, cu diminuarea masei structurii limfoide.

- *Efecte asupra sistemului nervos central:* pe fondul insuficienței corticosuprarenaliene din boala Addison, pot să apară manifestări de natură psihiatrică: apatie, sindrom depresiv, iritabilitate, psihoze. Pe traseul EEG se remarcă diminuarea ritmului undelor alfa. Tratamentul substitutiv poate diminua aceste aspecte.

Glucocorticoizii pot determina modificări de comportament, euforie, agitație, creșterea activității motorii, insomnie. În unele situații poate apare anxietatea, sindromul depresiv, manifestările psihotice. Nevrozele și psihozele au o incidență



notabilă la bolnavii cu sindrom Cushing. Experimental, cantitățile crescute de glucocorticoizi scad pragul de declanșare a convulsiilor; de asemenea, este menționată creșterea notabilă a frecvenței crizelor convulsive în epilepsie.

- *Efecte asupra musculaturii striate:* insuficiența corticosuprarenaliană se asociază cu diminuarea funcționalității musculaturii striate și apariția rapidă a fatigabilității. Aceste efecte sunt consecința perturbării balanței hidroelectrolitice, a metabolismului glucidic și a tulburărilor circulatorii. Funcționarea normală a musculaturii striate necesită prezența glucocorticoizilor în concentrații permissive.

Excesul de glucocorticoizi produce, la rândul său, disfuncționalități musculare, însoțite de hipopotasemie. Administrarea cronică de glucocorticoizi produce „miopatie cortizonică”, ca urmare a intensificării metabolizării aminoacizilor din structurile proteice musculare, aceștia fiind utilizați ulterior în procesul de gluconeogeneză.

- *Efectul antiinflamator, imunosupresor și antialergic:* glucocorticoizii au capacitatea de a preveni sau reduce procesul inflamator ca răspuns la diferiți factori care declanșează această reacție, dintre care enumerăm factorii mecanici, fizici, infecțioși, imunologici.

Deși nu vizează direct agentul cauzal, glucocorticoizii, prin capacitatea marcată de oprire a manifestărilor inflamației, beneficiază de o largă utilizare clinică, numărându-se printre cei mai utilizați agenți farmacologici.

Instituirea efectului antiinflamator al glucocorticoizilor este asigurată prin mai multe mecanisme. Astfel, glucocorticoizii diminuează permeabilitatea endoteliului capilar, cu reducerea extravazării lichidiene și proteice și, deci, a formării exsudatului în zona afectată.

Vasodilatația, ca răspuns la stimulul proinflamator, este diminuată, datorită capacității glucocorticoizilor de a stabiliza granulațiile mastocitare și de a inhiba sinteza și eliberarea histaminei. Suplimentar, glucocorticoizii cresc reactivitatea vasculară, potențând efectul vasoconstrictor al catecolaminelor.

Integritatea membranei celulare este protejată de glucocorticoizi, care, în doze corespunzătoare, inhibă acțiunile directe ale toxinelor, enzimelor proteolitice și factorilor mecanici asupra acestei componente celulare.

Glucocorticoizii stabilizează membrana lizozomală, împiedicând astfel eliberarea enzimelor din clasa acil-hidrolazelor (ribonucleaze, fosfataze, dezoxiribonucleaze, collagenaze, glicozidaze, catepsină), implicate în generarea kininelor, prostaglandinelor și altor structuri proinflamatoare, ceea ce conduce la împiedicarea progresiei ciclului inflamator. Glucocorticoizii inhibă activitatea fosfolipazei A<sub>2</sub>, cu reducerea sintezei de prostaglandine și leucotriene și, implicit, a răspunsului inflamator. De asemenea, ei inhibă activitatea ciclooxigenazei și indirect implicarea eicosanoizilor în favorizarea inflamației. Proliferarea fibroblastică, reacție reparatorie postinflamatorie, este drastic deprimată de glucocorticoizi.

Producția de anticorpi scade numai prin administrarea dozelor mari de glucocorticoizi. Interacțiunea antigen-anticorp nu este afectată de către glucocorticoizi, în timp ce răspunsul la intervenția acestui complex este net diminuată. Glucocorticoizii, în doze mari, inhibă, de asemenea, reacția de hipersensibilitate mediată celular. Acțiunea imunosupresoare și antialergică a glucocorticoizilor este strâns corelată cu efectele antiinflamatoare nespecifice.

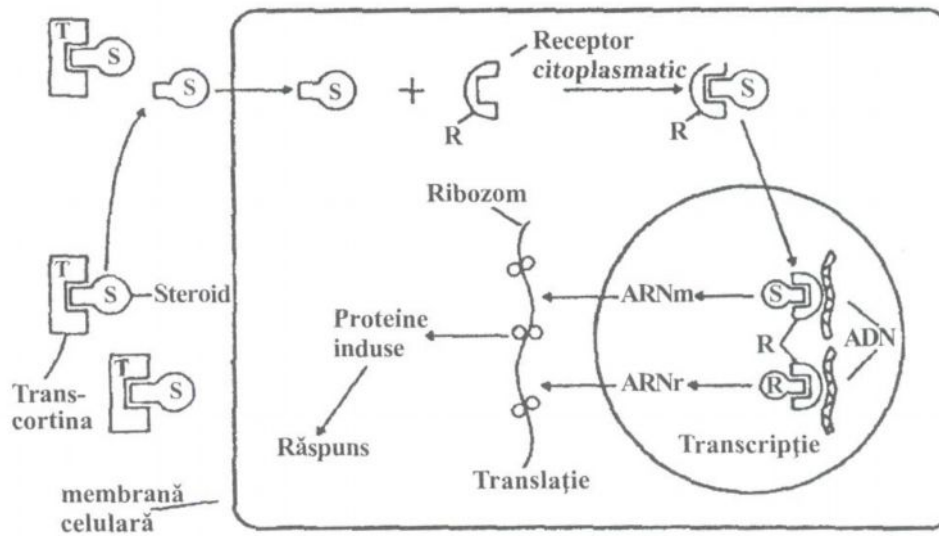


Fig. 8. Mecanismul de acțiune al glucocorticoizilor.

**Utilizările terapeutice ale glucocorticoizilor.** În complex cu alte preparate medicamentoase și metode terapeutice, glucocorticoizii se utilizează în tratamentul multor stări patologice acute și cronice.

1. *Boala Addison* (insuficiența suprarenală acută). În această patologie glucocorticoizii servesc drept preparate de substituție.
2. *Maladii inflamatorii acute și cronice, inclusiv maladiile sistemice ale țesutului conjunctiv* (colagenoze) – artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, periarteriită nodulară, sclerodermie, reumatism ș.a.; monoartrite de diversă etiologie, afecțiuni oftalmice și dermatologice de origine inflamatorie.
3. *Reacții alergice grave* – șoc anafilactic, edem angioneurotic, boala serului, astm bronșic, status astmatic.
4. *Șoc traumatic septic, combustional și cardiogen*. Glucocorticoizii prezintă un component important, dar nu decisiv în tratamentul complex și profilaxia acestor stări critice.

5. *Traume cranio - cerebrale, ictus.*
6. *Infecții bacteriene și virale acute*, care decurg cu febră înaltă și intoxicație.
7. *Maladii hepatice* – hepatita epidemică, acutizarea patologiei cronice cu trecerea posibilă în ciroză, necroză hepatică subacută.
8. *Aspirația conținutului gastric.* Glucocorticoizii se administrează în scopul inhibiției reacției inflamatorii în pulmoni și preîntâmpinării formării abcesului.

**Efecte adverse.** Complicațiile corticoterapiei sunt prezentate în tabelul 49.

Tabelul 49

## Complicațiile corticoterapiei

Aparate și sisteme	Efecte adverse
Osteomuscular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• miopatie</li> <li>• osteoporoză (tasare vertebrală, fracturi)</li> <li>• necroză aseptică osoasă</li> </ul>
Digestiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ulcerăție peptică</li> <li>• hemoragie gastrică</li> <li>• perforație intestinală</li> <li>• pancreatită</li> </ul>
Neuropsihic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sindrom depresiv sau maniacal</li> <li>• psihoze</li> </ul>
Oftalmologic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cataractă subcapsulară posterioară</li> <li>• glaucom</li> </ul>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertensiune arterială</li> </ul>
Renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• retenție de sodiu și apă (edeme)</li> <li>• depleție de potasiu</li> <li>• alcaloză hipokaliemică, hipocloremică</li> </ul>
Metabolic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diabet steroid</li> <li>• agravarea diabetului zaharat</li> <li>• comă hiperosmolară noncetonică</li> <li>• hiperlipidemie, obezitate centripetă</li> </ul>
Endocrin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• încetinirea fenomenului de creștere</li> <li>• amenoree secundară</li> <li>• supresia sistemului hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenal</li> </ul>
Inhibiția proceselor fibroblastice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• întârzierea refacerii tisulare, atrofia țesutului subcutanat, teleangiectazii, purpură, striuri cutanate, hipertricoză</li> </ul>
Supresia sistemului imunitar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• favorizarea infecțiilor microbiene, virale, fungice, parazitare, cu reactivarea leziunilor tuberculoase</li> </ul>



### Mineralocorticoizii

Mineralocorticoizii sunt hormoni steroidieni care acționează preponderent asupra metabolismului electroliților. Sinteza și pătrunderea lor în sânge este reglată nu de corticotropine, dar de concentrația ionilor de potasiu, sodiu și de către angiotensină. Mineralocorticoizii contribuie la retenția sodiului, clorului și apei în organism și intensifică eliminarea potasiului, crește hidrofilia țesuturilor, tensiunea arterială și, de asemenea, tonusul musculaturii scheletice. Influența mineralocorticoizilor asupra metabolismului glucidic și proteic este neînsemnată. Reprezentantul mineralocorticoizilor este **dezoxicorticosteronul acetat (DOXA)**. Preparatul este un analog sintetic al mineralocorticoidului cortexului suprarenalelor.

În combinație cu glucocorticoizii și clorura de sodiu (4-10 g în zi) mineralocorticoizii se administrează în boala Addison și după înlăturarea suprarenalelor. Ei se indică, de asemenea, în caz de hipofuncție tranzitorie a suprarenalelor (addisonism), în caz de miastenie, șoc și traume. Contraindicațiile utilizării lor sunt: hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, afecțiuni hepatice și renale.

**Aldosteronul** este secretat ca răspuns la scăderea efectivă a volumului de sânge circulant, așa cum se întâmplă după depleția de sodiu, hemoragie sau deshidratare. În astfel de situații este stimulată eliberarea reninei de către sistemul juxtaglomerular renal, care transformă angiotensinogenul, o  $\alpha_2$  globulină, în angiotensină I, aceasta fiind, la rândul ei, convertită în angiotensină II prin intervenția enzimei de conversie. Pe lângă efectul vasoconstrictor, angiotensina II stimulează zona glomerulară a corticosuprarenalei și amplifică astfel secreția de aldosteron.

La nivelul corticosuprarenalei angiotensina II este transformată în angiotensină III, care facilitează, la rândul său, secreția de aldosteron. În același sens acționează hiperpotasemia și hiponatriemia.

**Mecanismul de acțiune:** mineralocorticoizii interacționează cu receptorii specifici situați în citoplasma celulelor țintă și, în special, la nivelul tubilor colectori. Cortizolul are, de asemenea, afinitate pentru acești receptori.

**Fludrocortizonul** ( $9\alpha$ -fluorohidrocortizon) este un corticosteroid care generează efecte comune mineralo- și glucocorticoizilor. Se administrează concomitent cu glucocorticoizii în boala Addison, adrenalectomie totală și în formele de hipoplazie adrenală congenitală, cu pierdere de sodiu. De asemenea, fludrocortizonul este considerat ca agent de primă elecție în tratamentul hipotensiunii ortostatice. Fludrocortizonul este contraindicat bolnavilor cu insuficiență cardiacă congestivă sau cu tendință la retenție hidrosalină.

### Antagoniștii mineralocorticoizilor

Actualmente în practica medicală se întrebuițează antagoniștii mineralocorticoizilor care concurează pentru receptorii celulari specifici (*spirinolactona*) sau care inhibă biosinteza și secreția lor (*Cloditan<sup>R</sup>* și *Amfenon<sup>R</sup>*). Se utilizează în caz de aldosteronism primar și secundar în calitate de preparate diuretice (natriuretice), în tratamentul complex al sindromului edemațial din cadrul aldosteronismului secundar.

### 12.6. Hormonii sexuali

În componența preparatelor din această grupă sunt incluse produsele secreției interne a glandelor sexuale feminine și masculine – hormonii estrogeni, gestageni și androgeni și, de asemenea, substituenții lor sintetici. Hormonii sexuali naturali au structură steroidă. În organismul feminin ei se sintetizează în celulele foliculilor, corpului galben și placentei; la bărbați – în celulele interstițiale ale testiculelor și, de asemenea, în stratul cortical al suprarenalelor. Funcția endocrină a glandelor sexuale feminine și masculine și placentei este reglată de gonadotropinele adenohipofizare.

**Estrogenii** sunt principalii hormoni care determină apariția și dezvoltarea caracterelor sexuale primare și secundare feminine și, în același timp, participă la menținerea în normă a funcției de reproducere. Producând modificări în epiteliul multistratificat al endometrului, caracteristice pentru faza proliferativă a ciclului menstrual, estrogenii pregătesc uterul pentru implantarea oului fecundat. Estradiolul și alți estrogeni influențează toate tipurile de metabolism și depozitarea fosfaților și sărurilor de calciu în oase. Ei dilată arterele coronare, stimulează eritropoeza și intensifică creșterea părului.

#### *Clasificarea estrogenilor:*

##### **A. Estrogeni steroidieni:**

1. Etinilestradiolul (Microfolină<sup>R</sup>);
2. Estronul (Foliculină<sup>R</sup>);
3. Estradiolul (Ovestin<sup>R</sup>, Menorest<sup>R</sup>);

##### **B. Estrogeni nesteroidieni:**

1. Hexestrol (Sinestrol<sup>R</sup>);
2. Dietilstilbestrolul (Estrobeme<sup>R</sup>);
3. Dimestrolul (Depot-Cyren<sup>R</sup>);

**Estradiolul**, primul și cel mai activ hormon ovular, și alți estrogeni (estronul, estriolul) se formează în procesul biotransformării lui în ficat. În baza estrogenilor naturali se obțin compuși pentru utilizare orală (spre exemplu, etinilestradiolul).

O mare importanță practică prezintă compușii nesteroidieni multipli, cum sunt: **hexestrolul, dietilstilbestrolul** etc. Acești estrogeni sintetici, prin activitatea lor specifică, nu numai că nu cedează celor naturali, dar deseori îi depășesc. Stabilitatea înaltă a acestor preparate permite administrarea lor orală. Spre deosebire de estrogenii naturali, sunt distruși rapid în ficat și sunt utili doar pentru administrarea parenterală. Estrogenii sintetici sunt tolerați bine de către bolnavi și nu generează fenomene indezirabile. În scopul prelungirii efectului curativ, preparatele estrogenice se injectează subcutanat sau intramuscular în soluții uleioase, deseori sub formă de esteri cu acid propionic.

**Indicații.** Estrogenii se utilizează după înlăturarea ovarelor sau în cazul abolirii funcției lor endocrine la începutul menopauzei. Estrogenii, sub formă de supozitoare vaginale, se indică în tratamentul vaginitei gonoreice și senile. Dozele mari de estrogeni inhibă secreția laptelui, ceea ce face posibilă utilizarea lor în hipergalactie. Estrogenii măresc sensibilitatea uterului față de stimulenții contractibilității sale, datorită cărui fapt sunt folosiți pentru crearea fondalului hormonal în stimularea medicamentoasă a travaliului. La bărbați estrogenii generează atrofia prostatei, dozele mari fiind eficiente în tratamentul cancerului de prostată. Mecanismul acțiunii antineoplazice a estrogenilor este determinat de antagonismul lor cu androgenii și de inhibiția eliminării hormonului luteinizant de către adenohipofiză, care stimulează la bărbați biosinteza testosteronului. În cancerul mamar preparatele estrogenice sunt puțin efective. Estrogenii nesteroidieni (*dietilstilbestrolul*) exercită efect spasmolitic și sunt eficienți în tratamentul endarteriitei obliterante și ulcerului gastric.

### Antagoniștii estrogenilor

În practica ginecologică sunt folosite pe larg preparatele cu acțiune antiestrogenică.

**Clomifenul** este un preparat antiestrogenic de structură nesteroidiană. În hipoestrogenemie manifestă acțiune estrogenică moderată, iar în hiperestrogenemie acționează în calitate de antiestrogen. Blochează receptorii estrogenilor în hipotalamus și ovare, stimulând, în doze mici, secreția gonadotrofinelor (foliculostimulantă, luteinizantă) și a prolactinei și, implicit, ovulația. În doze mari inhibă secreția gonadotrofinelor. Nu are efect progestogen, nici androgen.

**Indicații.** Inducția ovulației în disfuncția ovariană, anovulatorie și sterilitatea provocată de ea, metroragii disfuncționale, amenoree dishormonală, galactoree, oligospermie.

**Contraindicații.** Sarcină, afecțiuni hepatice severe, hemoragii uterine de genăză neclară, tumori maligne sau benigne ale organelor sexuale, bolile organice ale sistemului nervos central, chistul ovarian.



**Efecte adverse.** Hipertrofia ovarelor și hiperestrogenemie, dureri abdominale, menoragii. La bărbați – dureri testiculare. Fenomene dispeptice, vertij, cefalee, depresie, irascibilitate, tulburări ale somnului. Înroșirea pielii cu senzație de căldură, sporire ponderală, complicații tromboembolice, căderea părului, poliurie, sarcină plurifetală.

### Hormonii gestageni

**Hormonii gestageni (progestagene)** sau **progestinele** sunt produși secreției interne a corpului galben, ai stratului cortical al suprarenalelor și ai testiculelor.

Reprezentanții hormonilor gestageni sunt: progesteronul, etisteronul (Pregnin<sup>R</sup>), noretisteronul (Norcolut)<sup>R</sup>, allilestrenolul (Turinal<sup>R</sup>).

Hormonul natural al corpului galben, **etisteronul**, este instabil și eficient doar în administrare parenterală. Analogul lui semisintetic, pregninul, este de câteva ori mai puțin activ, însă este eficient în cazul administrării orale.

**Progesteronul** și analogii lui sintetici favorizează hiperplazia intensă a glandelor endometrului, reducând sensibilitatea miometrului față de oxitocină, inhibă activitatea contractilă a uterului, contribuie la dezvoltarea placentei și stimulează proliferarea alveolară în glandele mamare. Progesteronul, metaboliții și analogii săi sintetici, suprimă biotransformarea medicamentelor în microsomi hepatici, amplifică acțiunea diureticelor.

**Etisteronul (Pregnin<sup>R</sup>)** prezintă analogul sintetic al progesteronului și se administrează sublingval. Se absoarbe bine de mucoasa cavității bucale și intestinului subțire. După activitate cedează progesteronului de 5-15 ori. Concentrația maximă în plasma sanguină se constată peste 30-45 min. Durata acțiunii 12-16 ore.

**Indicații.** Dereglarea funcției testiculelor, insuficiența funcției corpului galben. În caz de avort habitual și în iminență de avort, preparatul este contraindicat.

**Contraindicații.** Afecțiuni hepatice, renale, cancerul glandei mamare, tendință spre trombogeneză.

**Allilestrenolul (Turinal<sup>R</sup>)** se absoarbe activ de mucoasa cavității bucale și intestinului subțire. Concentrația maximală în sânge se constată peste 30-45 min. Durata acțiunii – 12-16 ore. După activitate cedează progesteronului de 5 ori.

**Indicații.** Gestagenii naturali și sintetici se utilizează pentru profilaxia iminenței de avort și a avortului habitual în cazul hipofuncției corpului galben. Sunt eficienți în tratamentul menoragiilor disfuncționale și, de asemenea, în cazul amenoreei primare și secundare, endometriozei și anexitei cronice. În calitate de preparate de substituție, gestagenii se folosesc în perioada climacterică și după înlăturarea chirurgicală a ovarelor.

**Efecte adverse.** Acțiunea nefastă a gestagenilor se manifestă prin tumefierea glandelor mamare, creșterea volumului lichidului extracelular, creșterea ponderală și cefalee. Dozele mari de gestageni, administrate femeilor însărcinate, pot exercita acțiune embriotoxică sau teratogenă, generând simptomele virilismului.

### Hormonii androgeni

Androgenii constituie veriga principală în mecanismul funcționării sistemului sexual la bărbați. La baza structurii lor se află glucidul ciclic – androstanul. Efectele specifice ale androgenilor se realizează la interacțiunea cu citoreceptorii sensibili ai organelor efectoare.

Reprezentanții hormonilor androgeni sunt: *testosteronul propionat*, *testenatul*, *tetrasteronul (Sustanon – 250<sup>R</sup>)*, *metiltestosteronul*, *Testobromleclit<sup>R</sup>*.

**Testosteronul** este un hormon anabolizant care stimulează metabolismul. Ameliorează apetitul, favorizează retenția calciului și azotului în organism, stimulează organele hematopoetice și spermatogeneza, mărește greutatea corpului. În perioada creșterii și maturizării sexuale, testosteronul controlează formarea caracterelor sexuale masculine secundare: creșterea corpului, distribuția lipidelor, modificarea vocii și, de asemenea, particularitățile caracterului.

Întrucât se distruge rapid în tractul digestiv, testosteronul se administrează doar parenteral (subcutanat). Analogii lui sintetici, **testeronul propionat** și **metiltestosteronul**, se disting prin stabilitate mai mare. Testosteronul propionat în doze mari inhibă spermatogeneza și funcția hormonală a testiculelor. Stimulează libidoul (atracția sexuală) și activitatea sexuală. Acțiunea preparatului se instalează peste 2-4 ore și se menține 2-3 zile.

**Testenatul** prezintă un preparat androgen cu acțiune prolongată: este eficient în decurs de 4-6 zile. **Metiltestosteronul** este analogul sintetic al testosteronului pentru administrare orală și sublingvală. Activitatea androgenă este mai slabă decât a testosteronului de 3-4 ori.

**Indicații.** Androgenii se indică în cazul hipofunției glandelor sexuale masculine (eunucoidism), în cazul dereglării capacității de fecundare, climacteriul masculin și impotență. Hormonii sexuali masculini exercită efect curativ în stadiile precoce ale hipertensiunii arteriale, în formele neurotice ale angorului pectoral, anemii. În practica ginecologică, androgenii, în calitate de remedii care inhibă funcția endocrină a hipofizei, sunt indicați în climacteriul patologic. Pentru întreruperea lactației se prescrie metiltestosteron. Efectul curativ benefic al androgenilor se constată, de asemenea, în cazul cancerului mameelonului, tumorilor maligne avansate a glandei mamare și ovarelor. Mecanismul acțiunii antineoplazice al androgenilor se explică prin antagonismul concurent al lor cu estrogeni și prin deprimarea eliminării gonadotropinelor hipofizare, care stimulează biosinteza estrogenilor în ovare.

Dozele mari de androgeni generează la bărbați inhibiția spermatogenezei și atrofia testiculelor, iar la femei – dereglarea ovulației, ciclului menstrual, fenomenele masculinizării. Contraindicația administrării lor prezintă cancerul prostatei.

### Antagoniștii androgenilor

Prin transformarea structurală a moleculei hormonilor sexuali masculini, se obțin compuși cu proprietăți antiandrogene. Aceste substanțe medicamentoase interacționează cu androgenii la diverse etape ale metabolismului lor, inhibă activitatea enzimelor antrenate la biosinteza androgenilor, previn interacțiunea lor cu receptorii proteinelor citoplasmatică sau ale cromatinei nucleare.

**Indicații.** Antiandrogenii se utilizează topic în unele forme de alopeție la bărbați pentru profilaxia și tratamentul acneei și seboreei la adolescenți, în caz de maturare precoce și hipertrofie benignă a prostatei. Întrucât antiandrogenii inhibă spermatogeneza și provoacă atrofia testiculelor, se utilizează în calitate de preparate contraceptive pentru bărbați.

Dintre preparatele antiandrogenice este utilizat pe larg **ciproteronul** (andocur), care poate fi administrat oral și topic sub formă de unguent. Un alt preparat antiandrogenic contemporan este **prostessul**, care spre deosebire de ciproteron, practic este lipsit de efecte adverse. Se livrează sub formă de capsule.

## 12.7. Contraceptivele

După stabilirea în anii 1955-1956 a capacității hormonilor sexuali de a inhiba fecundarea, ei au început să fie utilizați drept de **preparate contraceptive perorale**. Astăzi în calitate de contraceptive se folosesc hormoni gestageni sau androgeni în asociere cu estrogenii.

### Clasificarea contraceptivelor

#### I. Preparate estrogen-gestagenice combinate:

1. *Monofazice*: ovidon (Norgestrel<sup>R</sup>), Righevidon<sup>R</sup>, Diane-35<sup>R</sup>, Non-Ovlon<sup>R</sup>, Femoden<sup>R</sup>, Marvelon<sup>R</sup>, Microginon-28<sup>R</sup>, Silest<sup>R</sup>.
2. *Bifazice*: Anteovin<sup>R</sup>, Neo-Eunomin<sup>R</sup>.
3. *Trifazice*: Tri-Regol<sup>R</sup>, Trisiston<sup>R</sup>, Tricvilar<sup>R</sup>, Trinovum<sup>R</sup>, Milvane<sup>R</sup>.

#### II. Microdoze de gestageni (mini-pili):

Continuin<sup>R</sup>, Norgestrel<sup>R</sup>, Microlut<sup>R</sup>, linestrenol (Excluton<sup>R</sup>).

#### III. Postcoitale: levonorgestrel (Postinor<sup>R</sup>).

#### IV. Preparate ce conțin progestine cu acțiune prolongată (depocontraceptive):

medroxiprogesteron (Depo-Provera<sup>R</sup>), levonorgestrel (Norplant<sup>R</sup>).



Acțiunea contraceptivă a hormonilor estrogeni și gestageni se realizează la diferite niveluri. Stopând pătrunderea în sânge a releasing-factorilor și gonadotropinelor hipofizare și inhibând sistemul hipotalamo-hipofizo-ovarian, contraceptivele blochează ovulația. Modificând endometriul, preparatele contraceptive creează condiții nefavorabile pentru implantarea oului fecundat. Ele modifică de asemenea, structura epiteliului vaginal și compoziția mucusului uterin. Creșterea viscozității acestui mucus și reducerea conținutului de acid sialic în el împiedică mobilizarea și penetrarea spermatoizilor în ovul.

Componentul gestagen principal al contraceptivelor gestagen-estrogenice este **levonorgesterul**, care depășește după activitate pregninul și, care acționează la nivelul receptorilor fără transformări metabolice preventive, iar componentul estrogen prezintă etinilestradiolul – preparat estrogen foarte eficient. Se utilizează, de asemenea, și alte preparate sintetice gestagene și estrogenice.

**Preparatele monofazice** conțin anumite cantități de gestageni și estrogeni. Ele se administrează peroral în decurs de 21 zile, începând cu ziua a cincea a ciclului menstrual, cu o întrerupere de 7 zile cu utilizarea ulterioară după aceeași schemă. După suspendarea administrării comprimatelor, reacția de tip menstrual survine peste 1-4 zile. În cazul apariției hemoragiei în perioada folosirii preparatelor se face o întrerupere de 7 zile, după care administrarea preparatului se continuă. Apariția hemoragiei repetate indică necesitatea unor investigații ginecologice. După suspendarea completă a preparatului, în ovare se restabilește ovulația și poate surveni sarcina.

Preparatele monofazice se utilizează, de asemenea, în tratamentul endometriozei, hemoragiilor uterine disfuncționale, amenoreei, sindromului climacteric și altor maladii ginecologice.

**Preparatele bi – și trifazice** se disting prin faptul că sunt livrate sub formă de seturi de comprimate, care conțin diferite cantități de gestageni și estrogeni și se utilizează în concordanță cu evoluția fiziologică a ciclului menstrual. Ele conțin mai puțini hormoni, influențează într-o măsură mai mică asupra proceselor metabolice (conținutul lipidelor, coagulabilitatea sângelui), provoacă mai puține fenomene dispeptice. Modul de administrare este similar cu cel al preparatelor monofazice, cu excepția începutului administrării – din prima zi a ciclului menstrual.

Preparatele bi – și trifazice se folosesc, de asemenea în tratamentul unor maladii ginecologice: algodismenoree, oligoamenoree, pentru tratamentul de substituție în cadrul sindromului climacteric.

**Preparatele cu microdoze de gestageni** conțin cantități minimale de gestagen, necesar pentru contracepție. Ele se utilizează în cazul când sunt contraindicate preparatele gestagen-estrogenice combinate.

Se utilizează, de asemenea, **preparate postcoitale**, care conțin progestine. Astfel de preparat este **postinorul**. Se recomandă femeilor care au contacte sexuale rare (nu mai des de 4 ori în lună). Administrarea preparatului (câte 1 comprimat), imediat după raportul sexual previne sarcina.

În proces de cercetare se află așa-numitele „depo-contraceptivele” sub formă de injecții intramusculare (medroxiprogesteronul) și implante subcutanate (levonorgestrelul). S-a constatat că la administrarea acestor preparate deseori survin dereglări ale ciclului menstrual.

Toate preparatele contraceptive trebuie să fie administrate cu prescripție medicală și sub supravegherea strictă a medicului.

Utilizarea contraceptivelor perorale poate fi însoțită de diverse **efecte adverse**: riscul apariției complicațiilor tromboembolice, creșterea tensiunii arteriale, fenomene dispeptice, dereglări neuro-psihiice (cefalee, accese de migrenă etc.) depresie, dereglarea metabolismului glucidic și lipidic, creștere corporală, dereglarea funcției glandei tiroide, scăderea libidoului, reducerea lactației, apariția hemoragiilor uterine spontane, tulburarea funcției hepatice, formarea calculilor biliari și dezvoltarea icterului colestatic etc.

**Contraindicațiile** utilizării contraceptivelor perorale sunt: sarcina, predispunere la tromboembolie, dereglarea circulației arteriale și venoase, arteriite, flebite; hepatite acute și cronice, ciroză hepatică; enzimopatii, tumori benigne și maligne, diabet zaharat, lactație, nevroze, psihoze, hipertensiune arterială. Se va administra cu precauție în caz de epilepsie, scleroză difuză, migrenă, hiperpigmentația pielii.

## 12.8. Anabolizantele steroidiene

Anabolizantele steroidiene au fost obținute prin modificarea structurii chimice a androgenilor cu diminuarea pronunțată a proprietăților lor hormonale și menținerea în acest mod a activității anabolizante caracteristice lor. Anabolizantele favorizează retenția azotului, sulfului și fosforului în organism în cantități optime pentru sinteza proteinelor, de asemenea stimulează formarea corpilor imuni. Intensificând fixarea calciului în țesutul osos, preparatele anabolizante intensifică vindecarea fracturilor.

Din această clasă fac parte următoarele preparate: *metandienon* (*Metandrostenolon<sup>R</sup>*), *nandrolon fenilpropionat* (*Fenobolin<sup>R</sup>*), *nandrolon decanoat* (*Retabolil<sup>R</sup>*), *silabolin*, *metandriol* (*Metilandrosteniol<sup>R</sup>*).

**Nandrolonul fenilpropionat** (*Fenobolin<sup>R</sup>*) exercită acțiune anabolizantă, intensifică sinteza proteinelor, mărește masa mușchilor scheletici, greutatea corporală generală, mărește pofta de mâncare, amplifică procesele de regenerare. Reține azotul, fosforul și calciul în organism. După administrare parțială, efectul se instalează peste 2 zile și durează 7-15 zile.

**Nandrolonul decanoat** (*Retaboli<sup>®</sup>*) este similar fenobolinului după mecanismul de acțiune, însă exercită acțiune androgenică și virilizantă mai puțin pronunțate și mai prelungită, decât fenobolinul (până la 3 săptămâni).

**Silabolul** exercită acțiune anabolizantă îndelungată (10-14 zile) și posedă activitate androgenică moderată.

**Metandriolul** (*Metilandrosteronol<sup>®</sup>*) manifestă efect anabolizant pronunțat concomitent cu acțiune androgenică mai potențată decât la preparatele nominalizate. Din aceste considerente, pentru a evita complicațiile posibile, trebuie administrat sub supravegherea medicului.

**Indicațiile preparatelor anabolizante.** Stări distrofice și astenice, cașexie, convalescență trenantă, după traume grave, intervenții chirurgicale, boli infecțioase, de osteoporoză și maladii cardiovasculare (angor pectoral, insuficiență cardiacă). În cazul tratamentului eficient cu anabolizantele steroidiene se ameliorează apetitul și starea generală a organismului, crește masa musculară și greutatea corporală, se accelerează calcificarea oaselor.

**Efecte adverse.** O complicație severă a farmacoterapiei cu anabolizante steroidiene este sporirea volumului lichidului extracelular, ceea ce prezintă pericol pentru bolnavii cu hipertensiune arterială și maladii cardiace, hepatice. La femei sunt posibile dereglări ale ciclului menstrual și fenomene de virilism. Preparatele manifestă o acțiune hepatotoxică. În cazul administrării fără prescripție medicală, pot surveni dereglări de micțiune, colită cronică, diaree.

**Contraindicații.** Cancerul prostatei, prostatită acută și cronică, afecțiuni hepatice, renale, sarcină, lactație.

Tabelul 50

## Preparate hormonale

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Corticotropină Corticotropinum	Flacoane a câte 10; 20; 30; 40 UA	Intramuscular câte 10- 20 UA de 3-4 ori în zi.
2.	Oxitocină Oxytocinum	Fiole a câte 1 ml (5 UA), 2 ml (10 UA)	Intravenos câte 5 UA în 500 ml soluție glucoză 5 %. Intramuscular câte 0,2-2 UA.
3.	Adiurecrină Adiurecrinum	Flacoane a câte 5 ml (1 ml 20 UA)	De picurat în cavitatea nazală câte 2-3 picături (4-6 UA) de 2-3 ori în zi.
4.	Pituitrină Pituitrinum	Fiole a câte 1 ml (5 UA)	Subcutanat, intramuscular câte 3-5 UA.
5.	Tireoidină Thyroidinum	Pulbere Comprimate a câte 0,05 g	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi.



1	2	3	4
6.	Triiodtironină clorhidrat Triiodthyronini hydrochloridum	Comprimate a câte 0,00002 și 0,00005 g	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi.
7.	Mercazolil Mercazolilum	Comprimate a câte 0,005 g	Peroral câte 1-2 comprimate de 3-4 ori în zi.
8.	Insulină Insulinum pro injectionibus	Flacoane a câte 5 ml (40 UA) și 10 ml (80 UA)	Subcutanat, intramuscular câte 4-10 UA.
9.	Insulină zinc- suspensie Suspensio zinc- insulinum	Flacoane a câte 5 ml (40 UA în 1 ml).	Subcutanat, intramuscular câte 4-10 UA.
10.	Glibenclamidă Glibenclamide	Comprimate a câte 0,005 g	Peroral câte 1-2 comprimate 1-2 ori în zi.
11.	Glibutid Glibutide	Comprimate a câte 0,05 g	Peroral câte 1 comprimat de 2-3 ori în zi.
12.	Dezoxicortico- steron acetat Desoxycortico- steroni acetat	Comprimate pentru utilizare sublingvală a câte 0,005 g. Fiole 1 ml soluție uleioasă de 0,5 %.	Intramuscular câte 1 ml 1 dată în zi, sublingval câte 1 comprimat.
13.	Hidrocortizon Hydrocortisonum	Unguent de 1% în tuburi a câte 10 g	Topic de 2-3 ori în zi.
14.	Prednisolon Predinsolonum	Comprimate a câte 0,005 g și 0,001 g. Fiole 1 ml (0,03g). Picături oftalmice a câte 5 ml (soluție 0,3 %). Unguent de 0,5 % - 10 și 20 g.	Peroral câte 1-2 comprimate de 3-4 ori în zi; intramus- cular, intravenos câte 1 ml.
15.	Dexametazon Dexamethasonum	Comprimate a câte 0,0005 g. Fiole 1 ml (0,004 g).	Peroral câte 1-2 comprimate de 2-4 ori în zi.
16.	Triamcinolon Triamcinolonum	Comprimate a câte 0,004 g.	Peroral câte 1-2 comprimate de 2-4 ori în zi.
17.	Flumetazon pivalat Flumethasoni pivalas	Unguent de 0,02 % – 15 g.	De aplicat topic unguent de 0,02 %.

## Continuarea tabelului 50

1	2	3	4
18.	Beclometazon dipropionat Beclometasoni dipropionas	Aerosol pentru inhalații.	Inhalator (1 doză – 50 mcg).
19.	Etinilestradiol Aethynilestradiolum	Comprimate a câte 0,00001 și 0,00005 g.	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi.
20.	Sinestrol Sinestrolum	Comprimate a câte 0,001g. Fiole de 0,1% și 2 % – 1 ml soluție uleioasă.	Intramuscular câte 1 ml. Peroral câte 1-2 comprimate de 2-3 ori în zi.
21.	Progesteron Progesteronum	Fiole 1 ml – soluție uleioasă de 1 %; 2,5 %	Intramuscular câte 1-2 ml.
22.	Turinal Turinal	Comprimate a câte 0,005 g.	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi.
23.	Estron Oestronum	Fiole a câte 1 ml – 0,05% și 0,1% soluție uleioasă (5000 și 10000 UA în 1 ml).	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi. Intramuscular câte 1 ml.
24.	Testosteron propionat Testosteroni propionas	Fiole 1 ml soluție uleioasă de 1 % și 5 %	Intramuscular câte 1 ml.
25.	Retabolil Retabolil	Fiole 1 ml soluție uleioasă de 5 %	Intramuscular câte 1 ml 1 dată în 3 săptămâni.
26.	Fenobolin Phenobolinum	Fiole 1 ml soluție uleioasă de 1 % și 2,5 %	Intramuscular câte 1 ml o dată în 7-10 zile.
27.	Metandrostenolon Methandroste- nolonum	Comprimate a câte 0,001 și 0,005 g.	Peroral câte 1 comprimat 1-2 ori în zi.