

REFERATE GENERALE

Clinica medicală Nr. I a I.M.F. Tg.-Mureș.
Conducător : Prof. Dr. Dóczy Pál

ACTH-ul ȘI CORTIZONUL IN PRACTICA MEDICALA

Dr. Szigeti Gyula

ACTH-ul și cortisonul au început să fie larg aplicate în urma apariției comunicării experiențelor clinice ale lui Hench (1949). Literatura problemei a ajuns azi să fie atât de bogată încât parcurgerea ei este aproape imposibilă.

ACTH-ul (hormonul adrenocorticotrop sau corticotrofinul) este hormonul de natură albuminoidă al lobului hipofizar. O serie întreaga de date experimentale dovedesc că efectul său biologic se datorește acțiunii sale stimulative asupra cortico-suprarenalei (Boland). Stimulează înainte de toate producerea glico-corticoizilor din zona fasciculată.

Cortisonul (17 hydroxy-11-dehidro-corticosteron, comp. E. Kendall) și hidrocortisonul (17 hidroxicorticosteron comp. F. Kendall) reprezintă grupul glicocorticoid, care are un rol preponderent în dirijarea metabolismului hidraților de carbon. Conform cunoștințelor noastre suprarenalele produc hidrocortison care are un efect de două ori mai puternic decât cortisonul, care este doar produsul metabolic al hidrocortisonului. Efectul acestor două substanțe este însă identic, ACTH-ul stimulează producția de hidrocortison, fapt pentru care, făcând abstracție de anumite cazuri, acești doi hormoni (ACTH și cortisonul) au același efect terapeutic.

Efectul ACTH-ului este accentuat de acidul adenosintrifosforic (*Olivi*), de vitamina C (*Dugal, Bartley, Villeaume*) de complexul vitaminic B, de insulină precum și de diferitele dizaharide.

Cortisonul are un efect multilateral: a) *Efectul metabolic. Prin împiedicarea folosirii zahărului periferic are un rol important în reglarea metabolismului hidraților de carbon. Prin accentuarea gliconeogenezei contribuie la mărirea glicemiei ridică conținutul în glicogen al ficatului, accentuează descompunerea proteinelor și dezamidarea acizilor aminăți. Asupra metabolismului mineralelor are un efect de cca 30 de ori mai mic decât asupra metabolismului hidraților de carbon. În cazul unei administrări mai îndelungate produce retenții de Na, Cl și apă, edeme și prin accentuarea eliminării de K cauzează simptome hipocalemice.*

b) *Efectul asupra celulelor și țesuturilor.* Produce eosinopenie, limfopenie, creșterea numărului de granulocite neutrofile și involuția sistemului limfatic. Scade permeabilitatea capilară, inhibă proliferarea țesutului conjunctiv. În felul acesta se explică acțiunea sa antiinflamatorică și diminuatore a granulației și cicatrizării. Favorizează regenerarea celulelor hepatice (*Giberti*) și stimulează producerea de suc gastric (*Sandweis*).

c) *Efectul imunologic:* Împiedică reacția antigen-anticorp, dar nu influențează manifestările cutanate alergice (*Rákóczy*). Împiedică formarea de anticorpi. Nu are un

efect antihistaminic, dar scade producția de histamină. Corectează disproteinemia. Micșorează în primul rând nivelul gamaglobulinic. Diminuează viteza de sedimentare a hematiilor (*Vereczkei*). Mărește capacitatea de coagulare a singelui (*Fekete*).

d) *Efectul enzimatic.* Micșorează activitatea hialuronidazei și permeabilitatea seroaselor.

Pe baza celor de mai sus, acționează asupra unor fenomene care formează baza simptomatică a multor afecțiuni deosebite din punct de vedere etiologic. Efectul său terapeutic, în majoritatea cazurilor este doar simptomatic și ca atare are un caracter trecător.

Pe lângă stimularea acțiunii cortico-suprarenalei ACTH-ul diminuează secreția de ACTH endogen, iar administrarea cortisonului împiedică producția endogenă de hidrocortison, respectiv cea de cortison.

Din cele expuse pînă acum reiese că administrînd cortison sau hidrocortison (și în cele ce urmează vom vorbi doar de cortison) sau stimulînd producerea endogenă de cortison prin introducerea de ACTH în organism se obține același efect terapeutic.

Preparatele medicamentoase și administrarea lor. Dată fiind natura albuminoidă a ACTH-ului se poate administra doar pe cale intravenoasă sau intramusculară. Eficacitatea lui se precizează înainte în mg, astăzi se determină în unități internaționale. Este descompus de enzimele din țesuturi fapt pentru care efectul ACTH-ului dizolvat în ser fiziologic și administrat pe cale intramusculară este relativ slab și durează doar 4–6 ore. Doza zilnică este de 50–100 U. I., care se administrează intramuscular din 6 în 6 ore, deci de 4 ori pe zi. ACTH-ul poate fi stabilizat cu ajutorul soluției precipitate de zinc insulin protamină (*Lélek, Cortrophin Z., Organon*), cu ulei de sesam, etc. Doza de 20 U. I. de ACTH cu efect întîrziat, administrată odată pe zi, din punct de vedere biologic este echivalentă cu doza de 100 U. I. de ACTH dizolvat în ser fiziologic, păstrîndu-și efectul timp de 24 ore (*Komor, Góth*). Efectul cel mai bun îl asigură perfuzia de ACTH, administrată intravenos. În acest caz doza de 8–10 U. I. de ACTH, administrat timp de 6–8 ore are un excelent efect terapeutic, fapt de care ne-am convins și în clinica noastră (*Quiring, Komor și Garos*). Doza de 1 U. I. ACTH administrată din oră în oră stimulează la maximum funcția corticosuprarenalei, fapt ce nu mai poate fi influențat de mărirea dozei (*Baylis, Macchi*). Pentru aceasta este inutil a administra o doză mai mare decît cea dată, deoarece aceasta ca și folosirea mai îndelungată (peste 2 săptămîni) a preparatului duce la epuizarea corticosuprarenalei, iar la încetarea tratamentului poate surveni o gravă insuficiență suprarenală. Pentru aceasta doza trebuie să fie treptat scăzută. Din cele expuse pînă acum reiese că administrarea concomitentă de vitamină C, complexul B, ATP și insulină completează efectul ACTH-ului și contribuie la eficacitatea tratamentului.

În clinica noastră am administrat 8–12 U. I. ACTH într-o soluție Ringer de 500 ml, sub forma unei perfuzii de 7–8 ore. Am completat perfuzia cu 50 ml de glucoză într-o concentrație de 33%, 3 g de vitamină C și cu o fiolă de Triphosphadent (CIF). În afară de aceasta bolnavul a mai primit subcutanat și 3×5 U. de insulină.

Rezultatele terapeutice au fost mult mai bune decît cele obținute în urma administrării a 25–50 U. I. pe cale intramusculară. Nu am constatat complicații în nici un caz. Înainte de începerea tratamentului în vederea

recunoașterii unei eventuale hipersensibilități am administrat bolnavului i.c. 0,1 ml ACTH.

Cortisonul (acetatul de cortison) se poate administra intramuscular și peroral. În cazul unei administrări îndelungate pe lângă efectele secundare se poate instala și obișnuința față de preparat. (Bunnin).

Hidrocortisonul descoperit în urma cortisonului pe lângă calea intramusculară și perorală mai poate fi administrat pe cale intraauriculară (*Bornstein, Holländer*) și sub forma unor perfuzii. Este de două ori mai eficient decât cortisonul.

Prin modificarea moleculei de hidrocortison preparat pe cale sintetică se pot fabrica preparate mult mai eficiente. Un asemenea preparat este 9-alfa-fluorohidrocortisonul („Fluorineff“) care este de 8—10 ori mai tare decât cortisonul, dar care din cauza însemnatului său efect mineralcorticoid poate să provoace serioase simptome secundare. În privința aplicabilității lui nu s-a format încă o parere unitară (*Hill-Vincent, Villa și Ballabio*). Efectul antiflogistic al metacortandracinului (prednison, meticorten) și al metacortandronului este de 3—4 ori mai mare decât al hidrocortisonului, dar influențează cu atât mai puțin metabolismul mineralelor. În schimb cauzează tulburări gastrointestinale mult mai des decât cortisonul. Față de acești hormoni sintetici nu se dezvoltă o obișnuință (*Coste, Robecchi, Dordeck, Margolis, Ballet*).

Doza zilnică de cortison este de 100—300 mg administrată fie peroral în trei fracțiuni zilnice, fie în 1—2 injecții intramusculare, în 8—10 zile scăzându-se această doză la 100 mg. Pentru menținerea efectului se administrează zilnic 25—50 mg (Büchler).

Doza de hidrocortison este $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ a celei de cortison. Putem obține un efect rapid și considerabil aplicând o perfuzie intravenoasă de 100—200 mg în timp de 6—8 ore.

ACTH-ul se aplică mai ales în cazul tratamentelor scurte, cortisonul în cazul celor mai lungi. Este o regulă, ca timp mai îndelungat (peste 10—15 zile) să nu se mai administreze doze mari de cortison. Pentru menținerea efectului arătat este suficientă doza amintită. În timpul unui tratament mai lung cu cortison activitatea corticosuprarenalei scade, fapt pentru care se încheie fie cu o cură de câteva zile de ACTH fie cu scăderea treptată a dozelor.

O doză mică de desoxicorticosteron asociată cu vitamina C duce în mod reactiv la formare de hidrocortison (*Verzár*). Aceasta a fost aplicată cu succes de *Wittlinger* în tratamentul artritei reumatoide.

Indicații. Faptul că hormonii amintiți își exercită efectul numai în timpul administrării, că în urma întreruperii tratamentului starea premergătoare revine peste câteva zile, săptămâni, în cazuri mai rare peste câteva luni, trebuie avut mereu în vedere. Dozarea permanentă nu a devenit cu totul inofensivă nici datorită hormonilor noi, obținuți pe cale sintetică. Pentru aceasta aplicarea lor este indicată în cazul acelor boli acute în tratamentul cărora ne putem aștepta și la înlăturarea agentului provocator al bolii, (de exemplu bolile autoagresive) se mai recomandă aplicarea lor în cazul unor boli cronice puseul cărora ascunde pericolul morții, ca de exemplu, în stările astmatice, și în sfârșit se mai utilizează ca o terapie de substituție în cazul insuficiențelor hipofizare (ACTH) sau suprarenale

(cortison). Gruparea indicațiilor o facem pe baza referatului lui *Hench* susținut la congresul medicilor de boli interne la Stockholm în 1954.

A) *Indicațiile principale* sînt: unele insuficiențe hipofizare (boala lui *Simmonds*) sau suprarenale (cortisonul în boala lui *Addison*, dacă efectul DOCA-ului nu este satisfăcător sau în sindromul *Waterhouse-Fridrichsen*).

Tot aici intră anemiile hemolitice, stările astmatice, bursita reumatică acută, eritemul medicamentos, faza incipientă a periartritei nodoase, artrita temporală, reumatismul acut cu o cardită amenințătoare, tireoidita acută nepurulentă, bolile de ochi alergice sau inflamatorii.

B) *Indicațiile facultative* sînt: poliartrita cronică gravă, nefroza lipoidică din tinerețe, purpura trombopenică acută, boala serului, delirul tremens.

C) *Indicațiile limitate* sînt: leucemia acută și pemfigusul.

D) *Indicațiile dubioase* sînt în sclerodermie, psoriază, scleroză multiplă.

E) *Cortisonul (nu ACTH!!!) cu antibiotice* este indicat în cazul unor infecții bacterogene acute cu colaps grav, pentru evitarea insuficienței suprarenale toxice se aplică timp de 4—7 zile.

Avînd în vedere nevoile practicii medicale de toate zilele, în cele ce urmează vom vorbi de rezultatele terapeutice la care ne putem aștepta în bolile cele mai frecvente.

a) *Febra reumatică acută*. Sub influența tratamentului cu cortison sau ACTH simptomele articulare dispar, bolnavul devine afebril, viteza de sedimentare a hematiilor devine normală (*Brockner-Mortensen, Coste*). Tahicardia, zgomotul sistolic nu se mai observă, EKG devine negativă. Cortisonul este deci primul medicament cunoscut pina acum, care influențează cardita reumatică într-o măsură atît de mare. *Dordeck și Gluck, Villa și Balabio* consideră ca fiind foarte eficace în special metacortandracinul. În febra reumatoidă este necesar un tratament de 6—8 săptămîni (în prima săptămîină zilnic 2—300 mg, apoi doza de menținere de 50—100 mg pe zi. Asupra rezultatelor tardive a hormonoterapiei nu s-a format încă o părere unitară. În această privință nu oferă speranțe prea optimiste raportul acelei comisii care a observat 487 de bolnavi sub 16 ani suferind de febră reumatoidă în trei centre din S.U.A., Anglia și Canada. Bolnavii au fost împărțiți în trei grupe avînd același efectiv și timp de 6 săptămîni s-a aplicat la fiecare grupa doar un tratament de ACTH cortison, respectiv de aspirină. La grupele la care s-a aplicat tratamentul hormonal s-a observat ameliorarea rapidă, deja descrisă. Dar după un an, la bolnavii tratați cu aspirină și hormoni s-au putut constata cam în același % leziuni cardiace.

b) *Observațiile clinice* privind tratamentul hormonal al artritei reumatoidă, sînt tratate pe larg de *Nesterov, Milcu, Bakos* și colaboratorii săi, *Máté, Kolla, Iegorova*. Aici vom trata problema doar din cîteva puncte de vedere. Cortisonul influențează în primul rînd modificările exudative, nu are un efect vizibil asupra anchilozărilor. Dacă nu putem asigura aprovizionarea continuă și de lungă durată cu medicament, atunci tratamentul steroidian nu are prea multă importanță. În consecință, în tratamentul bolnavului de artrită reumatoidă în nici un caz nu putem să excludem celelalte procedee terapeutice. Aplicarea cortisonului este indicată mai ales în fazele incipiente cu simptome exudative și în timpul recidivelor acute.

Conform observațiilor noastre, acei bolnavi care suferă de ani de zile de artrită reumatoidă în urma tratamentului hormonal prezintă ameliorări neînsemnate. Efectul terapeutic la care ne putem aștepta în aceste cazuri este doar diminuarea durerilor și accentuarea moderată a mobilității articulațiilor.

Unii autori (*Greit*) consideră favorabilă, alții (*Hench*) ca ineficace asocierea tratamentului hormonal cu aur.

Milcu, Nestorov și Iegorova publică date interesante privind eficacitatea cortisonului în cazul acceselor de gută.

În cazul de artroză nici hidro cortisonul administrat intraarticular (*Bornstein*) nu produce ameliorări decât în 7% a cazurilor.

c) *Bolile alergice.* *Hench* aplică tratamentul hormonal în cazurile de stări astmatice neinfluențabile cu alte procedee terapeutice. Conform observațiilor lui *Irwin* administrarea timp de 8—10 zile a ACTH-ului produce o stare asimptomatică la bolnavii suferind de un astm grav.

Am tratat mai mulți bolnavi de ai noștri cu ACTH administrat fie intramuscular, fie în perfuzii. Într-un caz am utilizat ACTH retard.

Superioritatea perfuziei intravenoase față de administrarea intramusculară a fost dovedită de cazul unuia dintre bolnavii noștri suferind de stare astmatică, care a devenit cu totul asimptomatic în a treia zi a tratamentului cu ACTH (10 U. I. pe zi). La o lună după încetarea curei bolnavul încă nu avea acuze.

În cazul administrării intramusculare doza de 25 U. I. a avut un efect relativ slab, și am ajuns la realizarea unei stări asimptomatice a treia sau a patra zi doar prin administrarea dozei de 50 U. I.

Konia și Schmidt la majoritatea bolnavilor cu astm tratați pe cale hormonală, în decurs de o lună au constatat recidive.

Date amanunțite privind tratamentul cu ACTH și cortison al bolilor alergice au fost publicate de *Rákóczy*.

d) *Bolile sistemului hemotopoetic.* Conform afirmațiilor lui *Hans. Wintrobe și Meyer* în cazul anemiilor hemolitice acvitate și a purporelor trombopenice prin tratamentul cu cortison se pot obține vindecări, iar în formele congenitale remisii. În boala lui *Werlhof* administrarea de ACTH și cortison, duce la ameliorări, numărul trombocitelor ajungând la o valoare normală și astfel splenectomia se poate executa fără risc.

În cazul leucemiilor limfoide cronice administrarea hormonului ameliorează situația bolnavului, dar nu ne putem aștepta la un rezultat durabil (*Bernard*).

De tratamentul hormonal al leucemiilor acute s-au preocupat mulți autori. Astfel, *Heilmeyer, Begemann* (acesta din urmă a utilizat 3000 mg de cortison săptăminal, *Truhaut, Wintrobe* au atins un rezultat bun mai ales în tratamentul formelor limfoidice. Remisiunea este rară în formele monocitare și mieloblastice acute.

În clinica noastră am tratat cu ACTH și cortison mai mulți bolnavi suferind de leucemie acută. Constatările noastre sînt în concordanță cu cele din literatură. În cele mai multe cazuri administrarea hormonului timp de 10—15 zile a dus la dispariția tuturor semnelor clinice, tabloul sanguin periferic a devenit normal, dar mielograma a rămas aproape neschimbată. Peste două, trei luni după întreruperea tratamentului au reapărut toate simptomele. În acest caz provocarea remisiei a fost mai grea, durata ei fiind doar de două, trei săptămîni. La cea de a doua recidivă decesul nu a putut fi împiedicat nici prin tratamentul cu ACTH.

Administrarea cortisonului duce la remisii în cazurile de limfogranulomatoză (*Mach*) sindrom Besnier-Boeck-Schaumann și în boala lui Brill-Symmers.

Angyán prin tratamentul cu ACTH a ajuns la vindecarea unui caz de agranulomacitoză, iar *Schwartzmann* la o îmbunătățire temporară. Efectul s-a produs probabil datorită suprimării reacției antigen-anticorp auto-agresive cauzate de substanțele toxice (sulfamide, etc.).

f) *Bolile endocrine*. Printr-un tratament cu ACTH sau cortison bolnavii suferind de tireotoxicoze grave, pot fi bine pregătiți pentru strumectomie. Prin tratamentul postoperator de 5—6 zile se previne criza tireotoxică (*Schlike*). După *Krieskemper* toate acestea se pot explica prin aceea că cortisonul diminuează secreția de hormoni a glandei tiroide, dar probabil nu influențează sinteza de tiroxină.

Decour a observat că sub influența perfuziei de ACTH exoftalmia malignă scade.

Vines și *Appel* comunică rezultatele bune în legătură cu tratamentul de 1—2 ani cu cortison a unui caz de pseudo-hermafroditism feminin.

Ca un tratament substituițional, 12,5 mg de cortison pe zi duce la o stare asimptomatică bolnavii suferind de boala lui Addison. Prin tratament cu ACTH asociat cu administrarea celorlalți hormoni ai lobului hipofizar anterior se obțin rezultate bune în boala lui Simmonds.

g) *Bolile infecțioase*. În bolile infecțioase acute, dacă acestora li se asociază și o insuficiență a corticosuprarenalei, cortisonul poate duce la o ameliorare vizibilă. *Hench*, *Büchler* socotesc cortisonul ca tratamentul cel mai eficient în sindromul Waterhouse-Friderichsen.

Gros și *Tilling* tratând bolnavi de tifos abdominal grav (24 cazuri) și pneumonie au observat, că în urma administrării timp de 6—48 ore de antibiotice combinate cu cortison, febra a scăzut și s-au înregistrat rapide ameliorări subiective. *Michel* a tratat meningita tuberculoasă cu medicamente tuberculostatice și cu cortison. Cei 8 bolnavi observați de el au devenit asimptomatici din punct de vedere clinic, și doar la doi dintre ei lichidul c. r., numărul celulelor și glucoza au rămas ceva mai ridicate. *Bickel* relatează despre rezultate similare, spune că sub influența tratamentului combinat vindecarea este foarte rapidă, sechelele sînt rare.

Pe baza datelor acestui autor prin tratamentul hormonal asociat cu cel antibiotic se pot obține rezultate excelente în tuberculoza pulmonară gravă. Conform observațiilor lui *Fortier* ACTH-ul și cortisonul au un bun efect în I și a II-a fază a trichinozei influențînd în mod favorabil miosita.

h) *Bolile tractului gastro-intestinal*. Conform datelor lui *Legorova* și *Atabek* tratamentul hormonal are o influență benignă asupra colitei ulceroase.

Datele privind tratamentul cu ACTH, cortison al hepatitei virotice sînt contradictorii. După *Heilmeyer* efectul rezultă din gliconeogeneza accentuată și depozitarea de glicogen hepatic, precum și din acțiunea antiinflamatorie.

Heilmeyer și *Wildhirt* susțin că ACTH-ul și cortisonul diminuează nivelul bilirubinei serice, scurtează durata bolii, îmbunătățește probele funcționale ale ficatului. Amîndoi autorii sînt de părere că un tratament cu cortison depășind 10 zile duce la degenerescența grăsoasă a ficatului. *Müller* recomandă ACTH-ul și cortisonul numai în cazul sindromului de icter mecanic

persistent, în cazuri precomatoase sau în cazuri de distrofie hepatică incipientă sau instalată.

i) *Diverse maladii.* Prader și Fanconi, Hench, Büchler relatează despre involuția sindromului nefrotic și a edemelor sub influența cortisonului.

Grober utilizează cortisonul în hiponatremiile postoperatorii, postdiareice și posthiperemeticе, alții l-au utilizat cu succes în șocul chirurgical.

Contraindicații. ACTH-ul și cortisonul sînt contraindicați în insuficiența renală și cardiacă, exceptînd-o pe cea cardiacă din cursul carditei reumatismale acute precum și boala hipertensivă. De asemenea constituie o contraindicație unele forme de tuberculoză pulmonară, cu mențiunea că în acest domeniu încă nu a fost spus ultimul cuvînt.

O altă contraindicație există în domeniul maladiilor ulcerose, unele infecții latente, infecții de focar, cit și anumite forme de psihoză. Diabetul nu constituie o contraindicație prin sine însuși dar se vor lua măsuri în vederea ridicării dozei zilnice de insulina.

Măsuri obligatorii de securitate :

a) Pentru prevenirea pierderilor de potasiu se vor administra zilnic pentru fiecare 100 de gr de cortison, în afara maladiei lui Addison, cîte 1—2 gr de clorură de potasiu. b) Din cauza pericolului edemației se va pune un accent deosebit pe măsurarea greutateii corporale, pe lîngă respectarea unui regim sărac în clorură de sodiu. c) Regimul va fi bogat în albumine și calorii. Determinarea săptămînală a tensiunii arteriale și a unei eventuale glicozurii este obligatorie. d) În cazul administrării în procese infecțioase, tratamentul antibacterian va fi deosebit de energic. e) Existența unor acuze gastrice în anamneză necesită excluderea înainte de tratament a eventualității unui ulcer gastric, de teama unei perforații. Este foarte importantă executarea zilnică a unui examen clinic chiar făcînd abstracție de această bănuială. f) În cazul unui tratament de lungă durată se va administra doar cortison. În faza terminală a tratamentului se vor reduce dozele în mod progresiv, sau se va administra 2—3 zile ACTH.

Toxicitate și complicații. Prin natura sa albuminoidă ACTH poate deveni un antigen și administrarea lui repetată poate fi întovărășită de fenomene alergice manifestate mai ales în cea de a zecea zi. Forgács și Wilson au observat un șoc proteinic în cursul perfuziei. În literatura care ne-a fost accesibilă Hill și Swinburn relatează despre un singur caz mortal în legătură cu administrarea intramusculară a ACTH-ului. Din aceste motive înaintea administrării intravenoase a ACTH-ului se va face întotdeauna o probă intracutană. Pentru prevenirea fenomenelor alergice se pot administra în prealabil antihistaminice.

Administrarea de durată a ACTH ului poate duce la hipertrofia suprarenalei manifestată sub forma sindromului lui Kushing. Alteori se poate observa o epuizare a glandei suprarenale care în momentul întreruperii tratamentului poate duce la tulburări grave sau chiar la moarte.

Administrarea îndelungată a cortisonului reduce producerea endogenă de ACTH și frînează activitatea suprarenalei. Din aceste motive întreruperea bruscă a tratamentului comportă același pericol al insuficienței suprarenale.

După părerea lui *Genne* toxicitatea ACTH-ului și cortisonului este identică și se manifestă după cum urmează:

Prin retenția de sodiu și apa pot să apară edeme. În cazul unei decompensări parțiale aceasta se agravează. Pierderea de potasiu provoacă astenie, hipotonie și modificări electrocardiografice caracterizate prin turtirea undei T și alungirea perioadei QT. Mobilizarea excesivă a calciului poate provoca osteoporoză manifestată prin fracturi spontane, mai ales la bătrâni.

Tulburarea în metabolismul hidraților de carbon și al proteinelor se manifestă în hiperglicemie, glicozurie și adipozitate cu față buhăită. Tensiunea arterială crește, uneori tratamentul produce la femei virilism.

Din cauza supraproduției de suc gastric apar de multe ori dureri calmate doar prin alcaline, alteori s-a semnalat apariția unui ulcer gastric sau recidiva lui. *Sandweis*, *Sakka* au observat în cursul terapiei cu cortison și ACTH perforații gastrice asimptomatice.

Ațiunea de accentuare a coagulării produsă prin cortison poate să producă complicații trombotice. Mulți — din aceste motive — administrează concomitent anticoagulante.

Producerea de anticorpi diminuează, fapt pentru care au fost semnalate pneumonii insidioase asimptomatice, chiar mortale în lipsa unui tratament antibacterian (Komor).

Barnard precum *Villa* și *Ballabio* au observat micoze în cursul tratamentului. Și noi am observat în cazul unui bolnav tratat cu ACTH și antibiotice, suferind de leucemie, apariția unei micoze foarte grave.

Delay și mulți alți autori ne informează asupra unor manifestări psihice determinate de ACTH și cortison. Ei citează ca manifestări frecvente cazuri de euforie, logoree, excitabilitate și insomnie. În 1—10% a cazurilor se citează psihoze grave, depresii, chiar fenomene de confuzie mintală.

După părerea lui *Hench* toate aceste manifestări au un caracter reversibil.

Posibilitățile terapeutice date de aceste două medicamente au schimbat prin eficacitatea lor salvatoare, așa cum rezultă și din acest scurt referat, pronosticul multor afecțiuni. Stabilirea indicațiilor impune însă multă prudență, iar conduita de tratament necesită o îndelungată experiență.

Primită la redacție în ziua de 22 decembrie 1955.

Datele bibliografice vor fi puse de către autor la dispoziția celor interesați.