Lijekovi sa ženskim spolnim hormonima

ANITA MARTINAC i BRANKA ZORC
Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Uvod

Spolne i rasplodne funkcije u žene mogu se podijeliti u dvije glavne faze: priprema tijela za začeće i trudnoću (1, 2). Obje funkcije su regulirane su-stavom spolnih hormona koji se sastoji od triju različitih hormonskih razina:
- gonadotropin-oslobađajući faktor (GRF),
- gonadotropni hormoni adenohipofize: folikul-stimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH),
- hormoni jajnika – estrogeni i gestageni (ženski spolni hormoni).

Izlučivanje hormona nije ravnomjerno nego varira u različitim fazama spolnog ciklusa, a regulirano je mehanizmom negativne povratne sprege (Slika 1) koji funkcionira na sljedeći način:
- smanjenje koncentracije estrogena i gestagena u plazmi aktivira receptore u hipotalamusu,
- otpušta se GRF koji krvotokom putuje do hipofize,
- hipofiza otpušta gonadotropne hormone koji potiču izlučivanje hormona iz jajnika.

![Diagram](https://example.com/diagram.png)

*Slika 1: Povezanost hormona mehanizmom povratne sprege*

Gonadotropin-oslobađajući faktor je dekapeptid, a njegova struktura pri-kazana je na Sliči 2. Gonadotropni hormoni hipofize su glikoproteini mole-
kulske mase od 20000 do 50000. Reguliraju seksualnu funkciju i kod žene i kod muškaraca. Kod žena FSH stimulira sazrijevanje folikula, a LH sintezu estrogena. LH je neophodan za završni razvoj folikula (ovulacija se bez njega ne može dogoditi, čak ni uz velike količine FSH). Treći gonatropni hormon, humani korionski gonadotropin (HCG), ne izlučuje hipofiza nego placenta.

Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

Slika 2: Gonadotropin-oslobadajući faktor (GRF)

**Prirodni ženski spolni hormoni**

Postoje dvije vrste spolnih hormona jajnika, estrogeni i gestageni (progestini). Velike količine tih hormona izlučuje žuto tijelo (*corpus luteum*) što je važno za pripremu maternice za implantaciju oplodene jajne stanice. Ako je jajna stanica oplođena i usadena u endometrij maternice onda sam endometrij počinje izlučivati velike količine hormona koji održavaju trudnoću i sprječavaju ljuštenje maternice.

Među estrogenima najvažniji je estradiol, a među gestagenima progesteron. Svi spolni hormoni su steroidne strukture (3). Ženski spolni hormoni su derivati estrana ili pregnana, s konfiguracijom prstenova cis/trans/trans, a muški derivati androstana (trans/trans/trans konfiguracija) (Slika 3).

![estrane](estrane.png)

![pregnane](pregnane.png)

![androstate](androstate.png)

*Slika 3: Osnove struktura spolnih hormona*

Estrogeni se razlikuju od ostalih steroidnih hormona po aromatičnom prstenu A. Na položaju C-3 tog prstena nalazi se fenolna skupina pa su estrogeni kiseliji od ostalih steroidnih hormona i mogu se lako izolirati. Tako su Doisy i Butenandt neovisno jedan o drugom, 1929. godine izolirali prvi seksualni hormon u kristalnom obliku, estron.

**Estrogeni hormoni**

U zdrave žene koja nije trudna veće količine estrogena izlučuju samo jajnici, a neznatne količine i kora nadubrežne žlijezde. U trudnoći goleme količine estrogena izlučuje posteljica. Žena u reprodukcijskom razdoblju iz-
lučuje oko 25–100 µg estrogena dnevno, ovisno o fazi ciklusa. Za vrijeme menopauze sekrecija estrogena se smanjuje na 5–10 µg dnevno.

U plazmi žene u znatnijim su količinama prisutna tri estrogena hormona: estradiol, estron i estriol (3). Njihove strukturne formule prikazane su na Slici 4.

![Slika 4: Prirodni estrogeni hormoni](image)

Najznačajniji estrogeni hormon jest estradiol. Jajnici izlučuju i male količine estrona, a estriol je oksidacijski produkt estradiola i estrona vrlo slabog djelovanja (80 puta slabijeg od djelovanja estradiola) koji nastaje pretežno u jetri.

Najvažnija funkcija estrogena je poticanje proliferacije stanica i rasta tkiva spolnih organa, kao i ostalih tkiva vezanih za razmnožavanje. Pod njihovim utjecajem u razdoblju puberteta ženski spolni organi i dojke mijenjaju svoja obilježja pa se od dječjih pretvaraju u organe odrasle žene. Nadalje, estrogeni povećavaju osteoblastičnu aktivnost i povisuju apsorpciju kalcija i njegov deponiranje u kostima. Zbog toga je u pubertetu rast žene ubrzan. Kako se pod utjecajem estrogena epifize dugih kostiju rano spajaju s dijaftizama zaustavljaju se daljnje povećanje visine. Osim toga, estrogeni uzrokuju odlaganje većih količina masti u potkožno tkivo i povećavaju prožiljenost kože.

**Gestageni hormoni**

Najvažniji gestageni hormon je progesteron. Kemijski je srodan kortikosteroidima, a od njih se razlikuje samo po nedostatku hidroksilne skupine na položaju C-21 (Slika 5) (3). Osim njega jajnici izlučuju i male količine 17α-hidroksiprogesterona koji ima iste učinke. U zdrave žene koja nije trudna progesteron se izlučuje u znatnijim količinama iz žutog tijela samo u dru-

![Slika 5: Progesteron](image)
goy polovini ciklusa (20 mg progesterona dnevno). Za vrijeme trudnoće pro-
dukcija progesterona može iznositi i do 250 mg/dan.

Najvažnija funkcija progesterona je poticanje sekrecijskih promjena u
endometriju koje pripremaju maternicu za implantiranje oplodenog jajašća. Isto tako potiče stvaranje sluzi u grlicu maternice i povećava njenu visko-
znost. Progesteron pospešuje sekrecijske promjene i u sluznici koja oblaže jajovode. Ti su sekreti važni za prehranu oplodenog jajašća koje se dijeli i nekoliko dana prolazi kroz jajovod prije nego se implantira. Nadalje, pro-
getheron potiče razvoj režnjića i alveola dojke pa alveolarne stanice bujavaju, povećavaju se i poprimaju sekrecijska obilježja. Odgovoran je, također, za po-
višenje bazalne tjelesne temperature za 0.4 °C.

Biosinteza ženskih spolnih hormona

Biosinteza spolnih hormona uglavnom polazi iz kolesterola, a djelomice i
izravno iz acetil-CoA. Estrogeni nastaju iz androgena, uglavnom testoster-
ona i androstendionna. Glavni korak u toj sintezi je oksidativno cijepanje C-19
metilne skupine multienzimskim kompleksom koje uzrokuje aromatizaciju
prstena A. Biosinteza progesterona može se zbivati u žutom tijelu, jajniku,
placenti, kori nadbubrežne žlijezde i testisima.

Metabolizam estrogena i gestagena

Estrogeni hormoni podliježu oksidativnim promjenama u jetri (3, 4). Oks-
sidativni metabolizam uključuje hidroksilaciju na položaju 2 ili na položaju
16. Dominanta je 2-hidroksilacija, a nastali katehol estrogeni imaju nizak
afinitet za receptore estrogena. Produkt hidroksilacije estrona, 2-hidroksi-
estron, može djelovati kao antiestrogen kod tumora dojki. Suprotno tome, 16
α-hidroksilacijom nastaju estriol i 16α-hidroksiestrion koji se vežu za recep-
tore estrogena i biološki su aktivni (Slika 6).

Osim hidroksilaciji estradiol i estron podliježu i dehidrataciji kao i ko-
njugaciji s glukuronidima i sulfatima. Prvim prolazom se metabolizira više
od 90% oralno unešenog estradiola. Zbog toga se u terapijske svrhe uglav-
nom primjenjuje estriol, a u menopauzi konjugirani ili esterificirani estrogeni.

Progesteron se također metabolizira u jetri. Najvažniji metaboliti su pre-
gnandiol, pregnenolon i alopregnandiol koji se izlučuju urinom u obliku glu-
kuronida (3).

Polusintetski i sintetski spolni hormoni

Derivati estrogena

Prirodni estrogeni (estradiol i estriol) rjeđe se upotrebljavaju u terapiji
jer primjenjeni parenteralno djeluju kratko, a kod peroralne primjene njihova
učinkovitost je preniska (3). Češće se upotrebljavaju derivati estradiola, u
prvom redu esteri: estradiol-benzoat, estradiol-valerat, estradiol-undecilat i
estradiol-cipionat. Ti esteri se polagano apsorbiraju i izlučuju te zbog toga djeluju dugo. Primjenjuju se intramuskułarno, a estradiol-valerat se može koristiti i peroralno.

Uvođenjem etinilne skupine na položaj C-17 estradiola nastaje etinilestradiol koji se neznatno metabolizira u jetri. Zbog toga je njegova aktivnost kod peroralnog uzimanja velika. Etinilestradiol i mestranol (3-metil eter etinilestradiola), najčešće su upotrebljavani estrogeni. U upotrebi je i srodnı eter, kvinestrol (Slika 7).

Osim ovih estrogenih preparata u upotrebi je i estramustin. Estramustin je prolijev, fosfat koji se bioaktivira hidrolizom (Slika 8). Pripada skupini citostatika, derivata duškovog iperita, a upotrebljava se u terapiji karcinoma prostate.
Osim steroidnih estrogena postoje i oralno djelotvorni estrogeni nestero-
idne strukture čije je farmakološko djelovanje vrlo slično djelovanju estra-
diola (3). To su dietilstilbestrol (DES) i njegovi derivati (Slika 9). S obzirom
da je dokazano da žene čije su majke za održavanje trudnoće dulje vrijeme
upotrebljavale visoke doze DES-a češće oboljevaju od karcinoma genitalnih
organa, većina derivata dietilstilbestrola je poučena iz upotrebe. Izuzetak je
fosfestrol, difosfatni prolijek dietilstilbestrola. Danas se koristi isključivo u
terapiji karcinoma prostate, a prije se primjenjivao kod hipogonadizma, kas-
tracije, disfunkcije jajnika i, u nekim slučajevima, kod karcinoma dojke.

**Indikacije i kontraindikacije estrogenih preparata**

Estrogeni hormoni primjenjuju se u sljedećim slučajevima (3, 5):
- hipoploplazija maternice i sekundarni efekti hipoploplazije (dismenoreja),
- svi oblici disfunkcije jajnika, kirurške i radijacijske ovarijektomije,
- nedostatak estrogena za vrijeme menopauze,
- primarna i sekundarna amenoreja (primjena u cikličkim dozama u
  kombinaciji s gestagenima),
- oralna kontracepcija.

Doze variraju od slučaja do slučaja i ovise o indikaciji. Kao estrogen
nadomjesna terapija prije i poslije menopauze te kod ovarijektomije peroralno
se mogu uzimati esteri estradiola ili mikronizirani estradiol (0,3–1,25 mg/dan).
Transdermalno se estrogen daje u puno manjim dozama jer je tim načinom
primjene izbjegnut prvi prolaz kroz jetru te je bioraspoložljivost veća. Osim što mogu ukloniti simptome menopauze (valovi vrućine, vaginalna atrofija), estrogeni spriječavaju osteoporozu. Kod primjene estrogenskih preparata moguće su sljedeće nuspojave: povećani rizik od tromboembolije, atrofija jajnika (kod jako duge primjene), debljanje, mučnina, retencija natrija, pojava edema i hiperpigmentacija kože.

Estrogeni preparati su kontraindicirani u sljedećim slučajevima:
- karcinom dojke i estrogen-ovisna neoplazija,
- vaginalno krvarenje nepoznate etiologije,
- moguća trudnoća,
- predispozicije za tromboflebitis i trombozu,
- teško oštećenje jetre,
- srpasta anemija.

Derivati gestagena

Kao i prirodni estrogeni hormoni, progesteron primjenjen parenteralno djeluje kratko, a peroralno slabo. Polusintetski derivati produljenog djelovanja dobiveni su hidroksilacijom na položaju C-17 i naknadnom esterifikacijom, a derivati povećane aktivnosti uvođenjem dvostrukih veze između C-6 i C-7 i metilne skupine ili klora na položaj C-6. Oralno aktivni gestageni priređeni su uvođenjem etinilne skupine na položaj C-17 testosterona. Povećanjem broja atoma ugljika na testosteronu s 19 na 21, pojačava se gestageno djelovanje, iako su neka androgena svojstva zadržana. Noretisteron (noretidron), norgestrel i linestrenol, koji su derivati 19-nortestosterona također su oralno aktivni gestageni s nekim androgenim svojstvima. Na Slici 10 prikazane su strukture polusintetskih gestagenih hormona.

Indikacije za primjenu gestagenih hormona su (2, 3, 5):
- polimenoreja,
- dismenoreja i predmenstrualne tegobe,
- endometrioza,
- kontracepcija,
- karcinom maternice i bubrega,
- odgađanje početka menstruacije,
- sklerodermija,
- prevencija cističke hiperplazije endometrija kod nadomjesne terapije estrogenima.

**noretisteron-acetat**  **norgestrel**  **gestoden**

**medroksiprogesteron-acetat**  **megestrol-acetat**  **medrogeston**

**hidroksiprogesteron-kapronat**  **ciproteron-acetat**  **norgestimat**

**linestrenol**  **desogestrel**  **alilestrenol**

*Slika 10: Polusintetski gestageni hormoni*
<table>
<thead>
<tr>
<th>Lijek</th>
<th>Ljekovita tvar</th>
<th>Ljekoviti oblik</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Cilest</td>
<td>norgestimat etinilestradiol</td>
<td>tablete</td>
</tr>
<tr>
<td>Climen</td>
<td>estradiol ciproteron</td>
<td>dražeje</td>
</tr>
<tr>
<td>Cyclo-Menorette</td>
<td>etinilestradiol-valerat estriol levonorgestrel</td>
<td>dražeje</td>
</tr>
<tr>
<td>Cyclo-Progynova</td>
<td>estradiol dl-norgestrel</td>
<td>dražeje</td>
</tr>
<tr>
<td>Dabroston</td>
<td>didrogesteron</td>
<td>tablete</td>
</tr>
<tr>
<td>Depo-Provera</td>
<td>medroksiprogesteron</td>
<td>injekcijska suspenzija</td>
</tr>
<tr>
<td>Diane-35</td>
<td>ciproteron etinilestradiol</td>
<td>dražeje</td>
</tr>
<tr>
<td>Dienoestrol-Ortho</td>
<td>dienestrol</td>
<td>vaginalna krema</td>
</tr>
<tr>
<td>Estrofem</td>
<td>estradiol</td>
<td>tablete</td>
</tr>
<tr>
<td>Estrofem forte</td>
<td>estriol</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Estracom</td>
<td>estradiol</td>
<td>transdermalni flasteri</td>
</tr>
<tr>
<td>Estraderm TTS 25, 50, 100</td>
<td>estradiol</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Estragest TTS 0.25/50</td>
<td>estradiol noretisteron</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gynodian depo</td>
<td>prasteron estradiol</td>
<td>injekcijska otopina</td>
</tr>
<tr>
<td>Kliogest</td>
<td>estradiol noretisteron</td>
<td>tablete</td>
</tr>
<tr>
<td>Minulet</td>
<td>etinilestradiol gestoden</td>
<td>dražeje</td>
</tr>
<tr>
<td>Primolut-Nor-5</td>
<td>noretisteron</td>
<td>tablete</td>
</tr>
<tr>
<td>Progynova</td>
<td>estradiol</td>
<td>dražeje</td>
</tr>
<tr>
<td>Provera</td>
<td>medroksiprogesteron</td>
<td>tablete, granule</td>
</tr>
<tr>
<td>Stediril</td>
<td>etinilestradiol dl-norgestrel</td>
<td>dražeje</td>
</tr>
<tr>
<td>Stediril-d</td>
<td>etinilestradiol levonorgestrel</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Stediril-m</td>
<td>etinilestradiol levonorgestrel</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Trinovum</td>
<td>noretisteron etinilestradiol</td>
<td>tablete</td>
</tr>
<tr>
<td>Trisequens</td>
<td>estradiol</td>
<td>tablete</td>
</tr>
<tr>
<td>Trisequens forte</td>
<td>estriol noretisteron</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Tri-Stediril</td>
<td>etinilestradiol levonorgestrel</td>
<td>dražeje</td>
</tr>
<tr>
<td>Vagifem</td>
<td>estradiol</td>
<td>vaginalne tablete</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Neki derivati progesterona imaju i antiandrogeni učinak, npr. ciproteron. Ciproteron-acetat se upotrebljava u terapiji karcinoma prostate i nenormalne ili patološki povećane seksualnosti muškaraca, te ponekad, kod dječaka za sprječavanje preranog puberteta. Kod žena se ciproteron upotrebljava
u kombinaciji s estrogenima za liječenje hirzutizma, akni i sebo reje te u hormonskoj kontracepciji kod žena s povišenom koncentracijom androgena.

Kod primjene gestagenih preparata rijetko se pojavljuju nuzdjelovanja ukoliko se unose fiziološke doze (npr. za regulaciju ciklusa). Nakon duže upotrebe mogu se javiti psihološki simptomi kao i inhibicija ovulacije, gubitak libida, glavobolja, mučnina, povraćanje, napetost, bol u prisima i debljanje. Gestageni koji imaju i androgeni učinak ne smiju se primjenjivati za vrijeme trudnoće jer postoji rizik od nepoželjnog učinka na ženski fetus. Kontraindikacije za sve gestagene su teško oštećenje jetre i tromboemboličke bolesti.

U Tablici 1 dan je prikaz lijekova koji sadrže prirodne ili polusintetske ženske spolne hormone (6).

**Oralni kontraceptivi**

Najveći problem kod oralnih kontraceptiva bio je pronaći pogodnu kombinaciju estrogena i gestagena koja uspješno suzbija ovulaciju, uz što manja nuzdjelovanja. Današnji oralni kontraceptivni pripravci su jako blizu donje granice doze hormona koja još uvijek spriječava začeće uz veliki postotak sigurnosti pa ih smatramo najpouzdanijim sredstvima kontracepcije. U Tablici 2 uspoređena je pouzdanost kontracepcije oralnim hormonskim preparatima s ostalim metodama kontracepcije (2).

**Tablica 2.**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Metoda kontracepcije</th>
<th>Broj trudnoća na 100 žena godišnje</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>oralni kontraceptivi (kombinarani preparati)</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>oralni kontraceptivi (sami gestageni)</td>
<td>2-3</td>
</tr>
<tr>
<td>intrauterini ulošći</td>
<td>1-6</td>
</tr>
<tr>
<td>dijafragme sa spermicidnom kremom ili gelom</td>
<td>2-20</td>
</tr>
<tr>
<td>kondom</td>
<td>3-36</td>
</tr>
<tr>
<td>spermicidne pjene</td>
<td>2-29</td>
</tr>
<tr>
<td>spermicidni gelovi i kreme</td>
<td>4-36</td>
</tr>
<tr>
<td>periodička apstinecija</td>
<td>1-47</td>
</tr>
<tr>
<td>kalendarska metoda</td>
<td>14-47</td>
</tr>
<tr>
<td>temperaturna metoda</td>
<td>1-20</td>
</tr>
<tr>
<td>metoda sluzi</td>
<td>1-25</td>
</tr>
<tr>
<td>bez kontracepcije</td>
<td>60-80</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Prema sadržaju oralni kontraceptivi mogu se podijeliti na kombinirane preparate koje sadrže estrogene i gestagene hormone i »mini pilule« koje sadrže samo gestagene hormone (2, 3).

**Kombinirani preparati**

U upotrebi su dvije vrste kombiniranih preparata. Jedni sadrže konstantne količine estrogena i gestagena, a drugi su višefazni s konstantnom količinom estrogena i varijabilnom količinom gestagena. Preparati se razlikuju
i prema količini hormona. Tablete s malim dozama hormona sadržavaju 30 do 35 μg etinilestradiola što osigurava kompromis između toksičnosti pro-
uzrokovane velikom dozom estrogena i krvarenja uzrokovanoj premalom ko-
ličinom. Preparati s normalnim dozama hormona sadrže 50 μg etinilestradi-
ola. S oziroma da su djelotvorni kao i preparati s niskim dozama hormona sve
manje se koriste. Postoje i proizvodi koji sadrže više od 50 μg estrogena
(obično mestranola). Pripadaju najranije proizvedenim preparatima i gotovo
se ne upotrebljavaju.

Peroralni kontraceptivi s varijabilnim dozama hormona su bifazični ili
trifazični, ovisno o broju varijacija doza kroz mjesečni ciklus. Koncipirani su
tako da se smanji sveukupni unos hormona uz jednaku sigurnost kontracep-
cijskog djelovanja. Kombinirani oralni kontraceptivi se uzimaju 21 dan men-
strualnog ciklusa (od 5. do 24. dana). Nakon toga slijedi tjedan dana bez uzi-
manja kontraceptiva kada se javlja krvarenje. Zbog kombinacije estrogena i
gestagena takvi proizvodi blokiraju oslobađanje i FSH i LH (mehanizmom
negativne povratne sprege) što ima za posljedicu zastoj u razvoju folikula i
izostanak ovulacije. Estrogeni inhibiraju oslobađanje FSH, a gestageni oslo-
bađanje LH i izravno djeluju na maternicu stvaranjem endometrija nepo-
voljnog za implantaciju oplodene jajne stanice. Osim toga gestageni hormoni
povećavaju debljinu sluznice cerviksa što umanjuje mogućnost spermija da
stigne do maternice i jajovađa gdje se zbiva oplodnja. Estrogeni također sta-
biliziraju endometrij kako se ne bi pojavilo neželjeno krvarenje te potencira-
ju djelovanje gestagena. Sve to umanjuje mogućnost koncepcije i implantacije
oplođenog jajašca.

Gestageni kontraceptivi

Kontraceptivi koji sadrže samo gestagene razvijeni su ranih osamdesetih
godina zbog sumnje da dugo uzimanje estrogena može biti štetno. Gestageni
kontraceptivi utječu na endometrij maternice i cervikalnu muku na već
spomenuti način. Kako ne sadrže estrogene folikul ipak može sazrijeti pa ti
kontraceptivi nisu toliko pouzdani kao kombinirani preparati. Preporučuju
se ženama kod kojih se javljaju vrlo izražena nuzdjevanja kod upotrebe
kombiniranih kontraceptiva.

Neželjeni učinci oralnih kontraceptiva

Kod uzimanja kontraceptiva kombiniranog tipa moguće su nuspojave
slične onima u ranoj trudnoći, a pripisuju se djelovanju estrogena. Jalova se
mučnina, povremeno povračanje, glavobolja, vrtoglavica i neugodan osjećaj u
prisma. Smanjenjem doze estrogena ublažavaju se nuspojave, ali se poveća-
va rizik od neželjenog krvarenja. Upotreba oralnih kontraceptiva može uzro-
kovati debljanje, depresiju i veću sklonost vaginalnim infekcijama. Te nus-
pojave su češće kod primjene gestagenih kontraceptiva.

Oralni kontraceptivi značajno utječu na kardiovaskularni sustav i faktor
su rizika u nastanku ateroskleroze, tromboembolije, srčanog udara, visokog
krvnog tlaka, neravnoteže lipoproteina i kolesterola. Što je doza estrogena
manja, manji je i rizik od tih komplikacija. Nadalje, oralni kontraceptivi mogu utjecati na nastanak šećerne bolesti te na razvoj fetusa ukoliko se uzmaju u vrijeme trudnoće. Utjecaj kontraceptiva na metabolizam ugljikohidrata se smatra zanimarivim i bezopasnim ukoliko se koriste kontraceptivni niskih doza hormona. Također se smatra da takvi kontraceptivi ne povećavaju rizik od tumorskih bolesti, nego suprotno, smanjuju rizik od raka maternice i jajnika za 50%.

Nakon prestanka uzimanja kontraceptiva potrebno je nekoliko mjeseci za ponovno uspostavljanje normalnog ciklusa jer su funkcije hipotalamausa, hipofize i jajnika kroz dulje razdoblje bile potisnute. Prema statističkim podacima oralni kontraceptivi nemaju utjecaj na plodnost ni tijek trudnoće nakon prestanka primjene.

Općenito se smatra da pušenje povećava sve rizike za vrijeme upotrebe oralnih kontraceptiva. Treba odabrati onaj proizvod koji ima najmanju količinu estrogena i još uvijek ne uzrokuje neželjeno krvarenje. Osobe s visokim krvnim tlakom i sklopošću prema migreni moraju biti pod posebnom kontrolom tijekom upotrebe oralnih kontraceptiva, a žene starije od 35 godina trebaju izbjegavati njihovu primjenu.

Upotreba oralnih kontraceptiva je kontraindicirana kod sljedećih oboljenja (stanja):
- tromboflebitis, tromboembolije, cerebralne vaskularne bolesti, bolesti koronarnih arterija,
- oслabljena funkcija jetre, žutica,
- tumor prsa ili maternice,
- genitalno krvarenje,
- trudnoća, sumnja na trudnoću,
- urođeno povišena koncentracija colesterola ili lipida,
- ovisnost o nikotinu.

**Alternativni hormonski kontraceptivi**

Postoji nekoliko učinkovitih hormonskih metoda kontrole začeća za žene koje ne žele upotrebljavati oralne kontraceptive (2). To su:
- injekcijski gestageni hormoni dugog djelovanja,
- implantacijski gestageni dugog djelovanja.

Najznačajniji injekcijski gestagen dugog djelovanja je medroksiprogesteron-acetat. Upotrebljava se u dozama od 150 mg, svakih 3 do 6 mjeseci, intramuskularno. Spriječava izlučivanje LH hormona u sredini ciklusa što utječe na zadebljanje cervikalne mukoze i onemogućava razvoj endometrija maternice. Takvom vrstom kontracepciji u organizam se ne unose estrogeni pa se održava normalna aktivnost FSH hormona i sazrijevanje folikula. Sigurnost od neželjene trudnoće kao i nuspojave otprilike su jednake kao i kod upotrebe peroralnih preparata (krvarenje, debljanje, depresija, glavobolje). Nakon prestanka primjene tog kontraceptiva potrebno je oko osam mjeseci da se medroksiprogesteron-acetat potpuno eliminira iz organizma. Kroz to
vrijeme traje i uspostavljanje normalnog menstrualnog ciklusa pa je tada i plodnost nepredvidiva.

Implantacijski gestageni dugog djelovanja sadrže norgestrel (levonorgestrel) (2). Implant se sastoji od šest savitljivih silikonskih cjevčica napunjeneh gestagenom koje se implantiraju u potkožno tkivo nadlaktice. Iz njih se tijekom pet godina polagano otpušta hormon. Po potrebi implant se može odstraniti i prije. Nuspojave su slične kao kod upotrebe gestagenih oralnih kontraceptiva (npr. nepravilna krvarenja).

Estrogen and progestin drugs

by A. Martinac and B. Zorc

summary — Estrogens and progestins are steroid hormones secreted by ovaries and placenta. Their release is regulated by the hypothalamic-pituitary system. Estrogens stimulate the growth of the female sex organs and lead to the development of the primary and secondary sex characteristics and progestins initiate the change from the proliferative phase to the secretory phase of the uterus, inhibit luteinizing hormone release and maintain pregnancy.

Natural estrogens and progestins (estradiol, estrone, estriol and progesterone) have short activity after parenteral administration and low efficacy after oral administration. That is a reason why numerous derivatives are developed. Orally-active estrogens are prepared by introducing an ethinyl group at the C-17 position of estradiol or by additional transforming of C-3 hydroxyl to an ether group. Peroral progestins result from introducing an ethinyl group at the C-17 position of testosterone or by modification of progesterone molecule (hydroxylation at the C-17 position and subsequent esterification, a double bond between C-6 and C-7 and a methyl group or a chlorine at the C-6 position).

Estrogens are indicated for uterine hypoplasia and its secondary effects, all forms of ovarian failure, particularly after surgical or radiation ovariectomy, estrogen deficiency during menopause, amenorrhea, inhibition of lactation and oral contraception. Progestins are indicated for uterine hypoplasia, glandular cystic hyperplasia of the uterine mucosa, prolonged bleeding with anovulatory cycles, polymenorrhea, dysmenorrhea, premenstrual discomfort, endometriosis, mastodynia, mastopathy, advanced uterine and mammary carcinoma, oral and alternative methods of hormonal contraception, combined with estrogens or alone and to alter the timing of menstruation. Ethinyl estradiol and mestranol are the most commonly used estrogens. Progestins used in therapy are: norethisterone (norethindrone) acetate, norgestrel, gestodene, hydroxyprogesterone capronate, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, chloromadinone acetate, lynestrenol, desogestrel and allylestrenol. Estrogens are contraindicated for breast cancer and estrogen dependent neoplasm, undiagnosed vaginal bleeding, suspected pregnancy, thromboembolic disorders, increased risk of stroke and in the case of severe liver function impairment. Progestins which have androgenic actions are contraindicated during pregnancy since they pose a risk for masculinizing a female foetus. Contraindications for all progestins are severe liver disease and thromboembolic diseases.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia)
Literatura – References


(Primljeno 4. V. 1999.)