

Lijekovi sa ženskim spolnim hormonima

Martinac, Anita; Zorc, Branka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1999, 55, 355 - 368**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:817687>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Lijekovi sa ženskim spolnim hormonima

ANITA MARTINAC i BRANKA ZORC

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

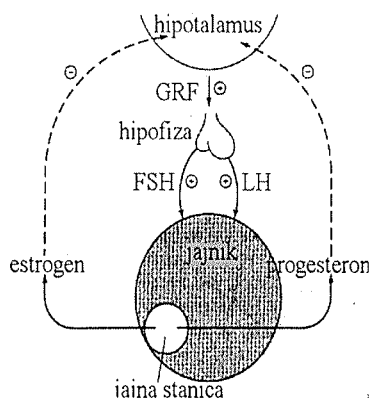
Uvod

Spolne i rasplodne funkcije u žene mogu se podijeliti u dvije glavne faze: priprema tijela za začeće i trudnoća (1, 2). Obje funkcije su regulirane sustavom 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.



Slika 1: Povezanost hormona mehanizmom povratne sprege

Gonadotropin-oslobađajući faktor je dekaeptid, a njegova struktura prikazana je na Slici 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 gonotropni hormon, humani korionski gonadotropin (HCG), ne izlučuje hipofiza nego placenta.

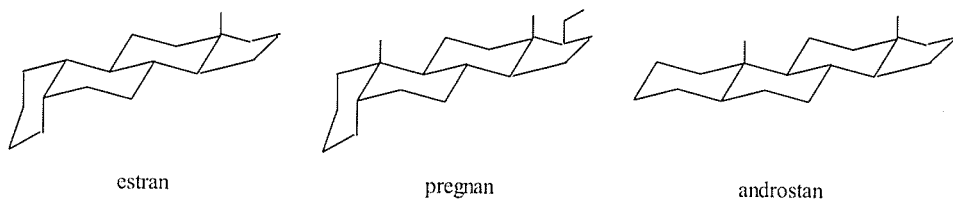
Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

Slika 2: Gonadotropin-oslobađajući 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 oplođene jajne stanice. Ako je jajna stanica oplođena i usađena 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).



Slika 3: Osnove struktura spolnih hormona

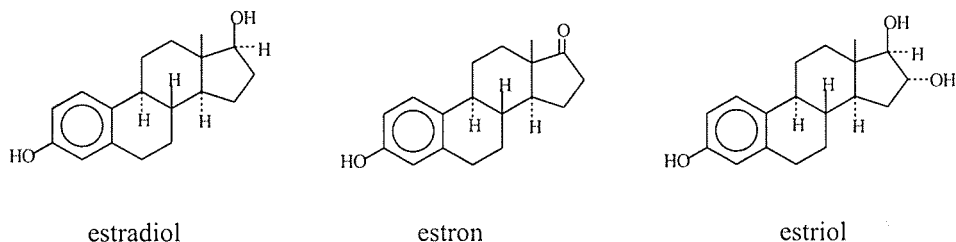
Estrogeni se razlikuju od ostalih steroidnih hormona po aromatičnom prstenu A. Na položaju C-3 tog prstena nalazi se fenolna skupina pa su estrogeni kiseliji od ostalih steroidnih hormona i mogu se lako izolirati. Tako su Doisy i Butenandt neovisno jedan o drugom, 1929. godine izolirali prvi seksualni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

Estrogeni hormoni

U zdrave žene koja nije trudna veće količine estrogena izlučuju samo jajnici, a neznatne količine i kora nadbubrežne žlijezde. U trudnoći goleme količine estrogena izlučuje posteljica. Žena u reproduktivskom 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.



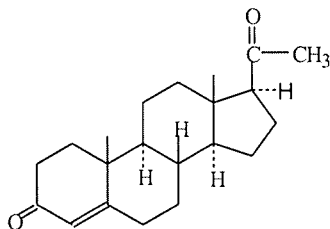
Slika 4: Prirodni estrogeni hormoni

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 povišuju apsorpciju kalcija i njegovo deponiranje u kostima. Zbog toga je u pubertetu rast žene ubrzan. Kako se pod utjecajem estrogena epifize dugih kostiju rano spajaju s dijafizama zaustavlja se daljnje povećanje visine. Osim toga, estrogeni uzrokuju odlaganje većih količina masti u potkožna tkiva 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

goj polovini ciklusa (20 mg progesterona dnevno). Za vrijeme trudnoće produkcija progesterona može iznositi i do 250 mg/dan.

Najvažnija funkcija progesterona je poticanje sekrecijskih promjena u endometriju koje pripremaju maternicu za implantiranje oplođenog jajašca. Isto tako potiče stvaranje sluzi u grliću maternice i povećava njenu viskoznost. Progesteron pospješuje sekrecijske promjene i u sluznici koja oblaže jajovode. Ti su sekreti važni za prehranu oplođenog jajašca koje se dijeli i nekoliko dana prolazi kroz jajovod prije nego se implantira. Nadalje, progesteron potiče razvoj režnjica i alveola dojke pa alveolarne stanice bujaju, povećavaju se i poprimaju sekrecijska obilježja. Odgovoran je, također, za povišenje bazalne tjelesne temperature za 0.4 °C.

Biosinteza ženskih spolnih hormona

Biosinteza spolnih hormona uglavnom polazi iz kolesterola, a djelomice i izravno iz acetyl-CoA. Estrogeni nastaju iz androgena, uglavnom testosterona i androstendiona. 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). Oksidativni 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 16 α -hidroksiestron koji se vežu za receptore estrogena i biološki su aktivni (Slika 6).

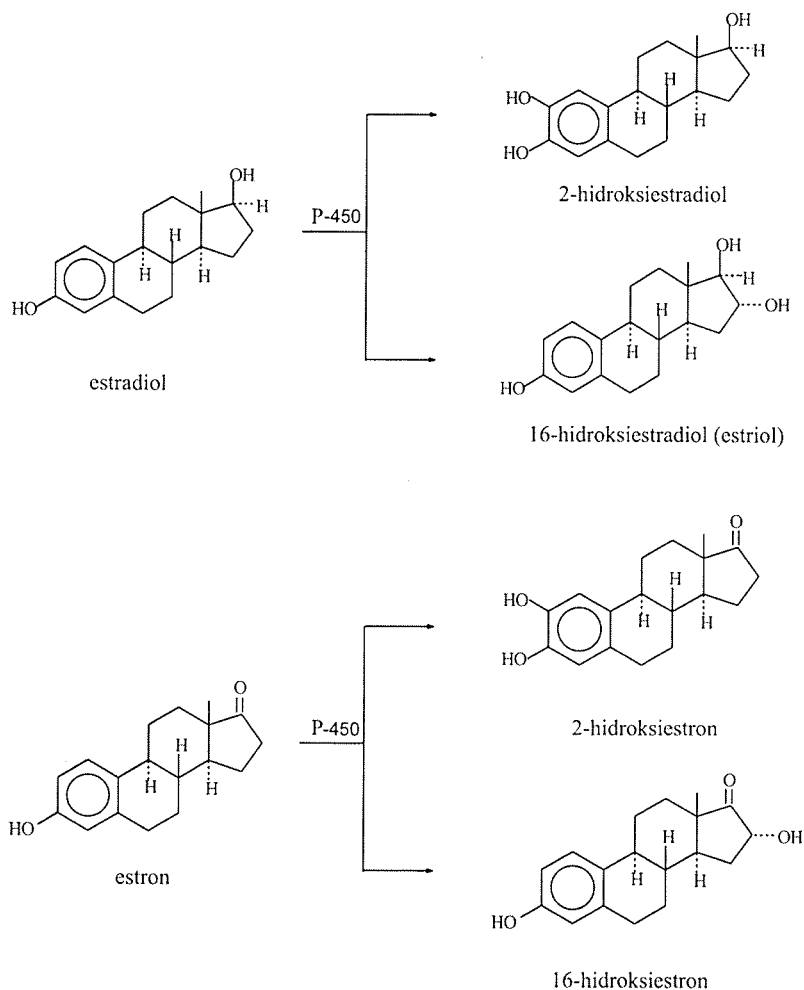
Osim hidroksilaciji estradiol i estron podliježu i dehidrataciji kao i konjugaciji s glukuronidima i sulfatima. Prvim prolazom se metabolizira više od 90% oralno unešenog estradiola. Zbog toga se u terapijske svrhe uglavnom primjenjuje estriol, a u menopauzi konjugirani ili esterificirani estrogeni.

Progesteron se također metabolizira u jetri. Najvažniji metaboliti su pregnandiol, pregnenolon i alopregndiol koji se izlučuju urinom u obliku glukuronida (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

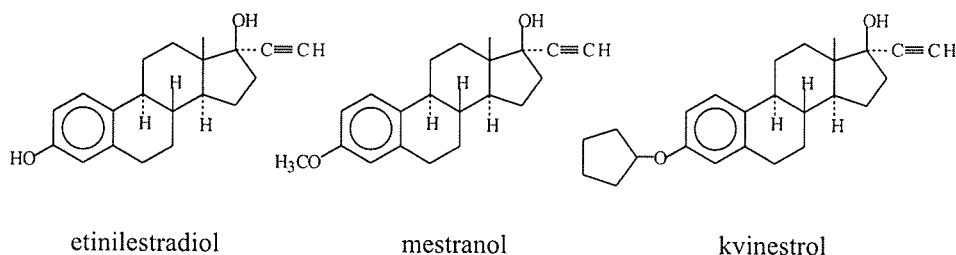


Slika 6: Metabolizam estrogena

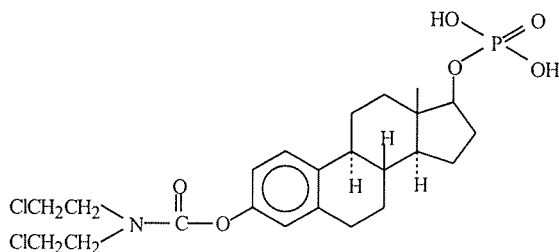
estradiol-cipionat. Ti esteri se polagano apsorbiraju i izlučuju te zbog toga djeluju dugo. Primjenjuju se intramuskularno, a estradiol-valerat se može koristiti i peroralno.

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 srodni eter, kvinestrol (Slika 7).

Osim ovih estrogenih preparata u upotrebi je i estramustin. Estramustin je prolijek, fosfat koji se bioaktivira hidrolizom (Slika 8). Pripada skupini citostatika, derivata dušikovog iperita, a upotrebljava se u terapiji karcinoma prostate.



Slika 7: Polusintetski estrogeni



Slika 8: Estramustin

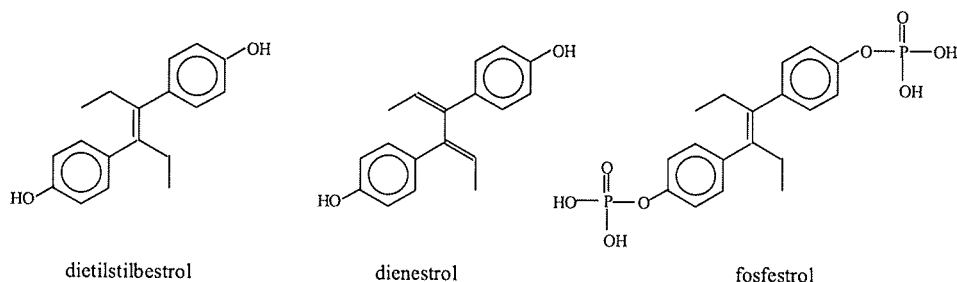
Osim steroidnih estrogena postoje i oralno djelotvorni estrogeni nesteroide strukture čije je farmakološko djelovanje vrlo slično djelovanju estradiola (3). To su dietilstilbestrol (DES) i njegovi derivati (Slika 9). S obzirom da je dokazano da žene čije su majke za održavanje trudnoće dulje vrijeme upotrebljavale visoke doze DES-a češće oboljevaju od karcinoma genitalnih organa, većina derivata dietilstilbestrola je povučena iz upotrebe. Izuzetak je fosfestrol, difosfatni prolijeak dietilstilbestrola. Danas se koristi isključivo u terapiji karcinoma prostate, a prije se primjenjivao kod hipogonadizma, kastracije, disfunkcije jajnika i, u nekim slučajevima, kod karcinoma dojke.

Indikacije i kontraindikacije estrogenih preparata

Estrogeni hormoni primjenjuju se u sljedećim slučajevima (3, 5):

- hipoplazija maternice i sekundarni efekti hipoplazije (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



Slika 9: Nesteroidni estrogenski spojevi

primjene izbjegnut prvi prolaz kroz jetru te je bioraspoložljivost veća. Osim što mogu ukloniti simptome menopauze (valovi vrućine, vaginalna atrofija), estrogenski sprječavaju 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.

Estrogenski 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.

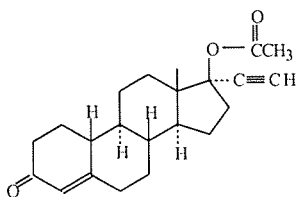
Derivati gestagena

Kao i prirodni estrogenski 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 dvostruke 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.

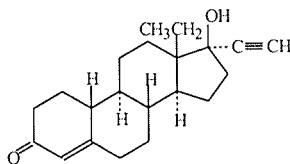
Indikacije za primjenu gestagenih hormona su (2, 3, 5):

- polimenoreja,
- dismenoreja i predmenstrualne tegobe,
- endometriozu,
- kontracepciju,
- karcinom maternice i bubrega,
- odgađanje početka menstruacije,

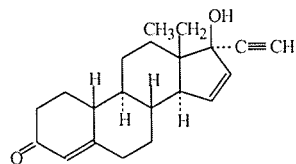
- sklerodermija,
- prevencija cističke hiperplazije endometrija kod nadomjesne terapije estrogenima.



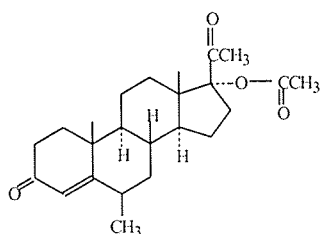
noretisteron-acetat



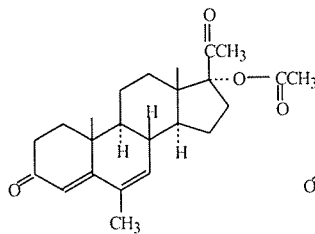
norgestrel



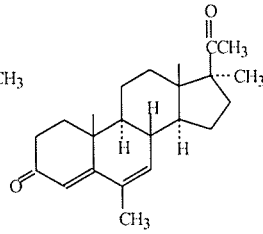
gestoden



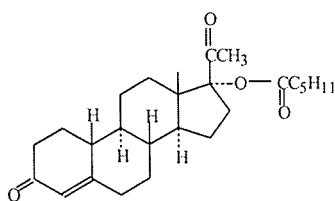
medroksiprogesteron-acetat



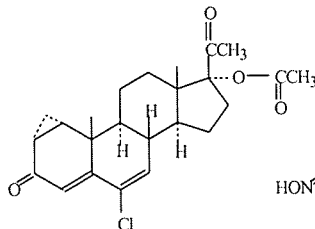
megestrol-acetat



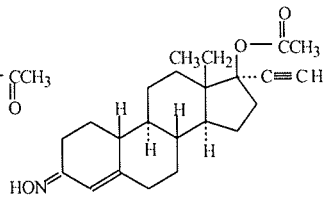
medrogeston



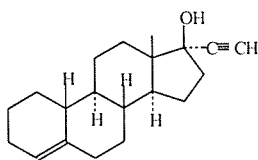
hidroksiprogesteron-kapronat



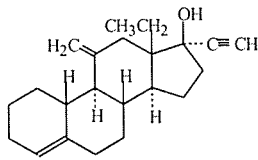
ciproteron-acetat



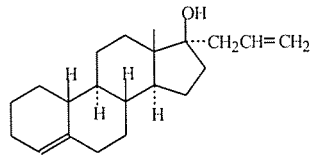
norgestimat



linestrenol



desogestrel



alilestrenol

Slika 10: Polusintetski gestageni hormoni

Tablica 1.
Estrogeni i gestageni lijekovi u upotrebi u Hrvatskoj

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

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 seboreje 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 prsima 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 sprječava začecje 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.
Pouzdanost različitih metoda kontracepcije
(izražena kao broj trudnoća na 100 žena godišnje)

Metoda kontracepcije	Broj trudnoća
oralni kontraceptivi (kombinirani preparati)	1
oralni kontraceptivi (sami gestageni)	2-3
intrauterini ulošci	1-6
dijafragme sa spermicidnom kremom ili gelom	2-20
kondomi	3-36
spermicidne pjene	2-29
spermicidni gelovi i kreme	4-36
periodička apstinencija	1-47
kalendarska metoda	14-47
temperaturna metoda	1-20
metoda sluzi	1-25
bez kontracepcije	60-80

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 uzrokovanog premalom količinom. Preparati s normalnim dozama hormona sadrže 50 μg etinilestradiola. S ozirom 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 kontracepcijskog djelovanja. Kombinirani oralni kontraceptivi se uzimaju 21 dan menstrualnog ciklusa (od 5. do 24. dana). Nakon toga slijedi tjedan dana bez uzimanja 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 zastoje u razvoju folikula i izostanak ovulacije. Estrogeni inhibiraju oslobađanje FSH, a gestageni oslobađanje LH i izravno djeluju na maternicu stvaranjem endometrija nepovoljnog za implantaciju oplođene jajne stanice. Osim toga gestageni hormoni povećavaju debljinu sluznice cerviksa što umanjuje mogućnost spermija da stigne do maternice i jajovoda gdje se zbiva oplodnja. Estrogeni također stabiliziraju endometrij kako se ne bi pojavilo neželjeno krvarenje te potenciraju 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 mukozu 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 nuzdjelovanja 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. Javlja se mučnina, povremeno povraćanje, glavobolja, vrtoglavica i neugodan osjećaj u prsima. Smanjenjem doze estrogena ublažavaju se nuspojave, ali se povećava rizik od neželjenog krvarenja. Upotreba oralnih kontraceptiva može uzrokovati debljanje, depresiju i veću sklonost vaginalnim infekcijama. Te nuspojave 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 uzimaju u vrijeme trudnoće. Utjecaj kontraceptiva na metabolizam ugljikohidrata se smatra zanemarivim i bezopasnim ukoliko se koriste kontraceptivi 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 hipotalamusa, hipofize i jajnika kroz dulje razdoblje bile potisnute. Prema statističkim podacima oralni kontraceptivi nemaju utjecaj na plodnost ni tijekom 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 sklonošću 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,
- oslabljena funkcija jetre, žutica,
- tumor prsa ili maternice,
- genitalno krvarenje,
- trudnoća, sumnja na trudnoću,
- urođeno povišena koncentracija kolesterola 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 kontracepcije 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 napunjenih 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

S u m m a r y – 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: noethisterone (norethindrone) acetate, norgestrel, gestodene, hydroxyprogesterone capronate, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, chlormadinone 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

1. A. C. Guyton, Fiziologija čovjeka i mehanizmi bolesti, Medicinska naklada, Zagreb, 1995.
2. E. Mutschler, H. Derendorf, Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
3. P. R. Ortiz de Montellano, K. L. Kunze, G. S. Yost, B. A. Mico, Proc. Natl. Acad. Sci., USA **76**(2) (1979) 746.
4. J. Graedon, T. Graedon, Deadly Drug Interactions, St. Martins Griffin, New York, 1997.
5. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Royal Pharmaceutical Society, London, 1996.
6. L. Bencarić, Registar lijekova u Hrvatskoj, 42. izdanje, Udruga zdravstva Zagreb, Zagreb, 1999.

(Primljeno 4. V. 1999.)