Antagonisti receptora za gestagene

Mamić, Jelena; Zorc, Branka; Perković, Ivana

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2011, 67, 467 - 472**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:321682

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

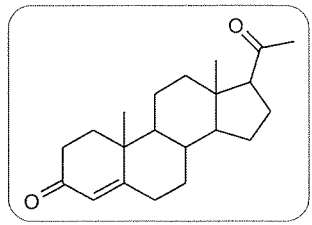
Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Antagonisti receptora za gestagene

JELENA MAMIĆ, BRANKA ZORC I IVANA PERKOVIĆ
Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

UVOD

Gestageni su ženski spolni hormoni koji se prema najvažnijem predstavniku nazivaju još i progesteroni ili progestini (slika 1.). Osim progesterona, luče se i manje količine 17α-hidroksiprogesterona koji ima iste učinke. U zdrave žene koja nije trudna progesteron se u znatnijim količinama luči samo tijekom druge polovice menstrualnog ciklusa, a luči ga žuto tijelo. Velike količine progesterona luči i posteljica tijekom trudnoće, osobito u drugoj polovini trudnoće. Male količine tog hormona izlučuju testisi i kora nadbubrežne žlijezde (1, 2).



Slika 1. Strukturna formula progesterona

Biosinteza progesterona počinje kada se luteinizirajući hormon (LH), izlučen iz prednjeg režnja hipofize, veže za LH receptor na ciljnoj stanici. Aktivacija LH receptora rezultira povećanjem intracelularne koncentracije cAMP putem aktivacije G proteina i adenilciklaze. U prisutnosti povišene koncentracije cAMP, aktivira se kolesterol esteraza. Ona katalizira cijepanje estera kolesterola na slobodni kolesterol koji se zatim u mitohondriju prevodi u pregnenolon. U reakciji pretvorbe pregnenolona u progesteron sudjeluju dva enzima: 5-en-3β-hidroksisteroidna dehidrogenaza i 3-oksosteroid-4,5-izomeraza (3).

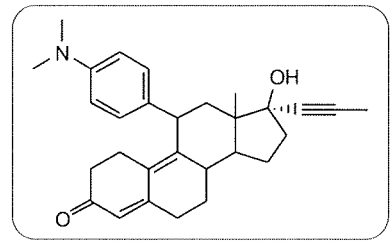
Progesteron djeluje poput ostalih steroidnih hormona na unutarstanične receptore (1). Zbog velike lipofilnosti može ući u sve stanice. Učinak ostvaruje djelujući na receptore progesterona (PR). Estrogeni induciraju ekspresiju PR u mnogim tkivima i na taj način dovode do odgovora tkiva na djelovanje progesterona. PR je član superporodice nuklearnih receptora i prema tome djeluje kao ligand-ovisan transkripcijski faktor (4). Svi nuklearni receptori imaju tri konzervirane domene: *N*-terminalnu, DNA veznu i C-terminalnu na koju se veže ligand (3).

Najvažniji učinak progesterona je poticanje promjena u endometriju maternice tijekom druge polovice menstrualnog ciklusa, čime se maternica priprema za implantaciju oplođenog jajašca. Osim učinaka na endometrij, progesteron smanjuje učestalost i intezitet kontrakcija maternice te tako pomaže u sprječavanju izbacivanja oplođenog jajašca. Nadalje, pospješuje sekreciju sluznice koja oblaže jajovode, a ti su sekreti važni za prehranu oplođenog jajašca koje se mitotički dijeli dok prolazi jajovodom, prije nego što se implantira. Progesteron potiče razvoj režnjića i alveola dojke, pa alveolarne stanice bujaju, povećavaju se i poprimaju sekrecijska obilježja. Međutim, on ne potiče alveole na izlučivanje mlijeka (2).

Antagonisti progesterona vežu se za receptore progesterona velikim afinitetom i inhibiraju njegov učinak. Imaju i antiglukokortikoidno i antiandrogeno djelovanje, jer inhibiraju i receptore za glukokortikoide i androgene. Budući da je progesteron glavni spolni hormon koji kontrolira djelovanje estrogena u sustavu za reprodukciju i drugim ovisnim tkivima, ne iznenađuje da antagonisti progesterona interferiraju s različitim učincima estrogena (5). Antagonisti progesterona imaju antifertilno djelovanje: sprječavaju implantaciju embrija ako je došlo do oplodnje, pa se mogu opisati kao zadnja kontracepcijska mogućnost. Međutim, ako je do implantacije ipak došlo, antagonisti progesterona preveniraju gestaciju ranog embrija i uzrokuju pobačaj (6).

Mifepriston

Mifepriston je parcijalni agonist receptora progesterona, a u prisutnosti progesterona kompetitivni antagonist (slika 2.). Pojačava osjetljivost maternice na učinke prostaglandina. Prvi je antagonist progesterona koji se rabio za prekid rane trudnoće (7).



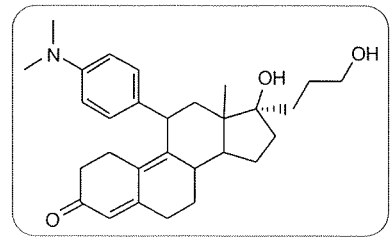
Slika 2. Mifepriston

Mifepriston se primjenjuje oralno. Brzo se apsorbira, te postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi za približno 90 minuta. Oralna bioraspoloživost mu je 70%, a poluvijeme života 18 sati. Veže se za proteine plazme (98%), prije svega za albumin i α_1 kiseli glikoprotein. Metabolizira se putem CYP3A4 enzima uključujući mono- i di-*N*-demetilaciju i terminalnu hidroksilaciju 17-propinilnog lanca. Izlučuje se putem žuči (83%) (3).

Mifepriston je u većini zemalja Europske unije odobren za prekid rane trudnoće. Blokira receptore progesterona što dovodi do odvajanja blastociste, smanjenja proizvodnje korionskog gonadotropina, smanjenja sinteze progesterona i decidualnog raspada. Zbog smanjene stimulacije uterusa progesteronom povećava se produkcija prostaglandina i pojačavaju kontrakcije maternice (4). Mifepriston se također rabi za induciranje čišćenja nakon spontanog pobačaja. Ima i antiglukokortikoidnu aktivnost, stoga se može upotrebljavati u terapiji oboljelih od Cushingovog sindroma. Može se upotrijebiti i za snižavanje očnoga tlaka te za prevenciju virusnih bolesti. Moguće nuspojave mifepristona su krvarenje, mučnina, povraćanje, abdominalna bol i umor. Također se može javiti i neznatan gubitak tjelesne mase te osip (7).

Onapriston

Onapriston je steroidni antagonist progesterona koji se veže za receptore progesterona visokim afinitetom i blokira gestageno djelovanje (slika 3.). Također se veže za glukokortikoidne receptore i to većim afinitetom nego deksametazon, ali manjim nego mifepriston (5, 8).



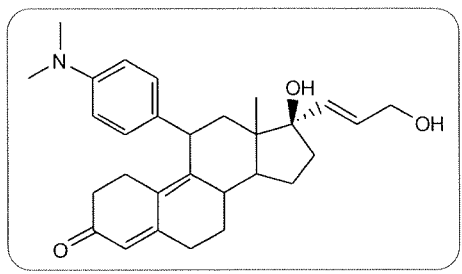
Slika 3. Onapriston

Maksimalna koncentracija onapristona u plazmi nakon oralne primjene postiže se nakon 1–4 sata. Koncentracija lijeka u plazmi brzo pada što je rezultat kratkog biološkog poluvijeka (8). Lijek se metabolizira u jetri putem CYP3A4 enzima čime nastaje *N*-demetilirani metabolit (9).

Onapriston posjeduje jaku antitumorsku aktivnost. Ispitivanja na miševima pokazala su da je terapija karcinoma dojke onapristonom uspješnija od standardne terapije, npr. tamoksifenom. Onapriston djeluje na karcinom okidanjem terminalne diferencijacije i vodi u staničnu smrt popraćenu jedinstvenom blokadom staničnog ciklusa u fazi G0 i G1 (10). Nema ozbiljnih nuspojava pri primjeni. Onapriston primijenjen na ženama u dozi od 5 mg/dan neujednačeno utječe na folikularni rast. U dozi od 15 ili 50 mg/dan sprječava folikularni rast i porast estradiola te odgađa izlučivanje gonadotropina, produljujući folikularnu fazu (8).

Lilopriston

Lilopriston je antagonist progesterona, derivat 19-nortestosterona s arilnom skupinom na položaju 11 i hidroksipropilenskim lancem na položaju 17 steroidnog prstena (slika 4.). Sprječava djelovanje progesterona blokiranjem veznih mjesta na receptoru progesterona ili stvaranjem konformacijskih promjena na receptoru tako da kompleks vezan za receptor ne može inducirati gensku ekspresiju (11).

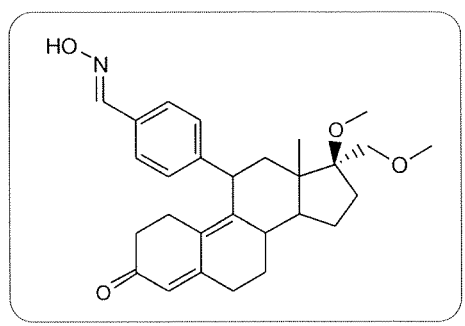


Slika 4. Lilopriston

Ispitivanjima na životinjama pokazalo se da je lilopriston 100% učinkovit u prekidu prve polovine trudnoće. Antiglukokortikoidna aktivnost mu je manja u odnosu na mifepriston. Također, tijekom lutealne faze potiče menstruaciju i smanjuje funkciju žutog tijela. Metabolizira se u jetri uz enzim CYP3A4 čime nastaje *N*-demetilirani metabolit (9, 11).

Asoprisnil

Asoprisnil je prvi selektivni modulator receptora progesterona (slika 5.). Djeluje kao antagonist progesterona u pojedinim ciljnim tkivima, a istodobno ne utječe na sekreciju estrogena i na njihov korisni učinak na kosti i kardiovaskularni sustav. Pripada skupini spojeva koji djeluju kao parcijalni agonisti/antagonisti na receptore progesterona, a nazivaju se selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRM) (12).



Slika 5. Asoprisnil

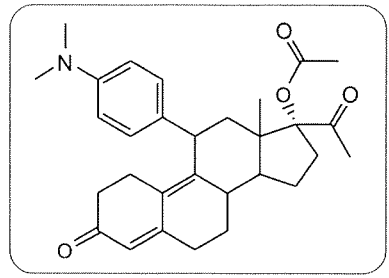
Asoprisnil se primjenjuje oralno u dozi 5–25 mg/dan. Dobro se apsorbira. Metabolizira se putem jetre pomoću enzima CYP P450. Nastali metaboliti imaju slabije agonističko i jače antagonističko djelovanje u odnosu na asoprisnil. Poluvijek asoprisnila u plazmi iznosi 45 sati (13).

Asoprisnil ima antagonistički učinak na endometrij, jajnike i tkivo dojke (13). Pokazuje veći afinitet za receptore progesterona u odnosu na progesteron te nizak afinitet za receptore androgena. Nema afinitet za receptore estrogena ili mineralokortikoida. Ima slabije antagonističko djelovanje na receptore progesterona u odnosu na mifespriston. Terapija asoprisnilom se dobro podnosi. Od nuspojava najčešće se javlja glavobolja, abdominalna bol, mučnina i vrtoglavica (5).

Asoprisnil se nalazi u trećoj fazi kliničkih ispitivanja za terapiju endometrioze, jer djeluje inhibirajuće na proliferaciju endometrija bez da kompromitira sistemske učinke estrogena. Također se nalazi u fazi ispitivanja za liječenje leiomioma, najčešćeg benignog tumora u žena. U tkivu leiomioma nađen je povećan broj receptora progesterona u odnosu na zdravi miometrij (13, 14).

Ulipristal

Ulipristal (slika 6.) je noviji selektivni modulator receptora progesterona s visokim afinitetom za PR. Posjeduje znatno slabije antiglukokortikoidno djelovanje u odnosu na mifepriston. Također pokazuje dvojako, djelomično agonističko/antagonističko djelovanje na PR (15).



Slika 6. Ulipristal

Ulipristal se primjenjuje oralno u pojedinačnoj dozi od 30 mg. Brzo se apsorbira te maksimalnu koncentraciju u krvi postiže za 0,5 do 3 sata nakon primjene. Stupanj apsorpcije ovisi o pH. Snažno se veže na proteine plazme (> 98 %). Metabolizira se putem jetre pomoću enzima CYP P450. Od nastalih mono- i di-demetiliranih metabolita prvi je farmakološki aktivan. Poluvijek asoprisnila u plazmi iznosi 32,4 ± 6,3 sati (15).

Ulipristal se primarno primjenjuje kao hitni kontraceptiv (sprječava neželjenu trudnoću nakon nezaštićenog spolnog odnosa) (15). Također se ispituje njegovo djelovanje u terapiji leiomioma, endometrioze, disfunkcionalnog krvarenja iz maternice i karcinoma (16). Ulipristal je registriran u Hrvatskoj pod imenom ellaOna (17).

SAŽETAK

Antagonisti progesterona (mifepriston, onapriston, lilopriston, asoprisnil i ulipristal) vežu se velikim afinitetom za receptore progesterona i inhibiraju njegovo djelovanje. Imaju antifertilno djelovanje pa se mogu opisati kao zadnja kontracepcijska mogućnost: sprječavaju implantaciju embrija, preveniraju gestaciju embrija, uzrokuju odvajanje blastociste, pojačavaju kontrakcije maternice te uzrokuju pobačaj. Mifepriston se rabi za prekid

rane trudnoće i indukciju poroda nakon spontate smrti fetusa u maternici. Ima i antiglukokortikoidnu aktivnost, stoga se može upotrebljavati u terapiji oboljelih od Cushingovog sindroma. Onapriston posjeduje jako antitumorsko djelovanje pa je potencijalni citostatik u terapiji tumora mliječnih žlijezda. Asoprisnil se nalazi u trećoj fazi kliničkih ispitivanja za terapiju endometrioze i leiomioma. Ulipristal se primjenjuje kao hitni kontraceptiv. Pokazuje potencijal za primjenu u terapiji leiomioma, endometrioze, disfunkcionalnog krvarenja iz maternice i karcinoma.

Progesterone antagonists

by J. Mamić, B. Zorc and I. Perković

A b s t r a c t

Progesterone antagonists or antiprogestins (mifepristone, onapriston, lilopriston, asoprisnil and ulipristal) bind with high affinity to progesterone receptors and block progestagenic effects. Antiprogestins prevent implantation if fertilisation has occured, therefore they may be described as »last-chance« contraception. However, if implantation occures, antiprogestins prevent gestation of an early embrio causing its abortion. Mifepristone is used for early pregnancy termination and for inducing labour after spontaneous intrauterine death of the foetus. The drug possess antiglucocorticoidal activity as well and is used to treat patients with Cushing's syndrome. Onapristone proved to have strong tumour-inhibiting activity in a panel of experimental mammary carcinomas. Phase III clinical trials for asoprisnil are underway to study its use in uterine leiomyoma and endometriosis. Recently, ulipristal has emerged as a new treatment of emergency pregnancy. It has been developed for the use in the treatment of uterine liomyomas, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding and cancer.

Literatura -References

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK (Geber J, urednik hrvatskog izdanja). Farmakologija. 5. izd. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006.
2. Guyton AC, Hall JE (Raič A., urednica hrvatskog izdanja). Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2003.
3. Lemke TL, Williams DA, Roche VF, Zito SW. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
4. Progesterone, http://www.medicine.virginia.edu, datum pristupa: 28.1.2011.
5. Chwalisz K, Stockemann K, Fritzemeier KH, Fuhrmann U. Modulation of oestrogenic effects by progesterone antagonists in the rat uterus, Hum. Reprod. 1998; 4: 570.
6. Segal SJ, Atkinson LE. Systemic Contragestational Agents, U: The Abortion Experience (Osofsky HJ, Osofsky JD, urednici) Maryland: Harper and Row, 1973.
7. Hazra BG, Pore VS. Mifespriston (RU-486), the recently developed antiprogesterone drug and its analogues. J. Indian. Inst. Sci. 2001; 81: 287.

8. Croxatto HB, Salvatierra AM, Fuentealba B, Zurth C, Beier S, Effect of the antiprogestin onapristone on follicular growth in women, Hum. Reprod. 1994; 9: 1442.
9. Jang GJ, Benet LZ, Cytochrome P4503A4-mediated N-demethylation of the antiprogestins lilopristone and onapristone. Drug Metab. Dispos. 1997; 25: 1119.
10. Schneider MR, Michna H, Habenicht UF, Nishino Y, Grill HJ, Pollow K. The tumour-inhibiting potential of the progesterone antagonist Onapristone in the human mammary carcinoma T61 in nude mice. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1992; 118: 187.
11. Puri CP, Katkam RR, D'Souza A, Elger WAG, Patil RK. Effects of progesterone antagonist, lilopristone (ZK 98.734), on induction of menstruation, inhibition of nidation, and termination of pregnancy in bonnet monkeys. Biol. Reprod. 1990; 43: 437.
12. Wilkens J, Chwalisz K, Han C, Walker J, Cameron IT, Ingamells S, Lawrence AC, Lumsden MA, Hapangama D, Williams ARW, Critchley HOD. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity, and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93: 4664.
13. Girish C, Jayanthi M, Sivaraman G, Asoprisnil: a selective progesterone receptor modulator, Indian. J. Pharmacol. 2005; 37: 266.
14. Spitz IM, Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2009; 21: 318.
15. Gemzell-Danielsson K, Meng C-X, Emergency contraception: potential role of ulipristal acetate. Int. J. Womens Health. 2010; 2: 53.
16. Xu Q, Ohara N, Liu J, Amano M, Sitruk-Ware R, Yoshida S, Maruo T. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. Mol. Hum. Reprod. 2008;14: 181.
17. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2011.

Primljeno 21. ožujka 2011.