

Az ivarszervek gyógyszertana

Nemi hormonok

- ▶ gonadok által szintetizált szteroid szerkezetű vegyületek
- ▶ Női nemi hormonok (! a petefészekben)
 - ▶ Ösztrogének
 - ▶ Ösztradiol – a legfontosabb és biológiailag legaktívabb
 - ▶ Ösztron, ösztriol (amelyek inkább a májból és más nem gonadalis szövetekből származnak)
 - ▶ Progeszteron
- ▶ Terhesség esetén
- ▶ a placenta, illetve a fetoplacentaris egység
- ▶ Férfi nemi hormonok (androgének):
 - ▶ a tesztoszteron (a here fő terméke),
 - ▶ 5 α -dihidrotesztoszteron (DHT) – tesztoszteronból keletkezik egyes célszervekben (például prostata)
 - ▶ Androsztendion, dehidroepiandroszteron: extragonadalis eredetűek (mellékvesében termelődnek)

Az androgének szintézise.

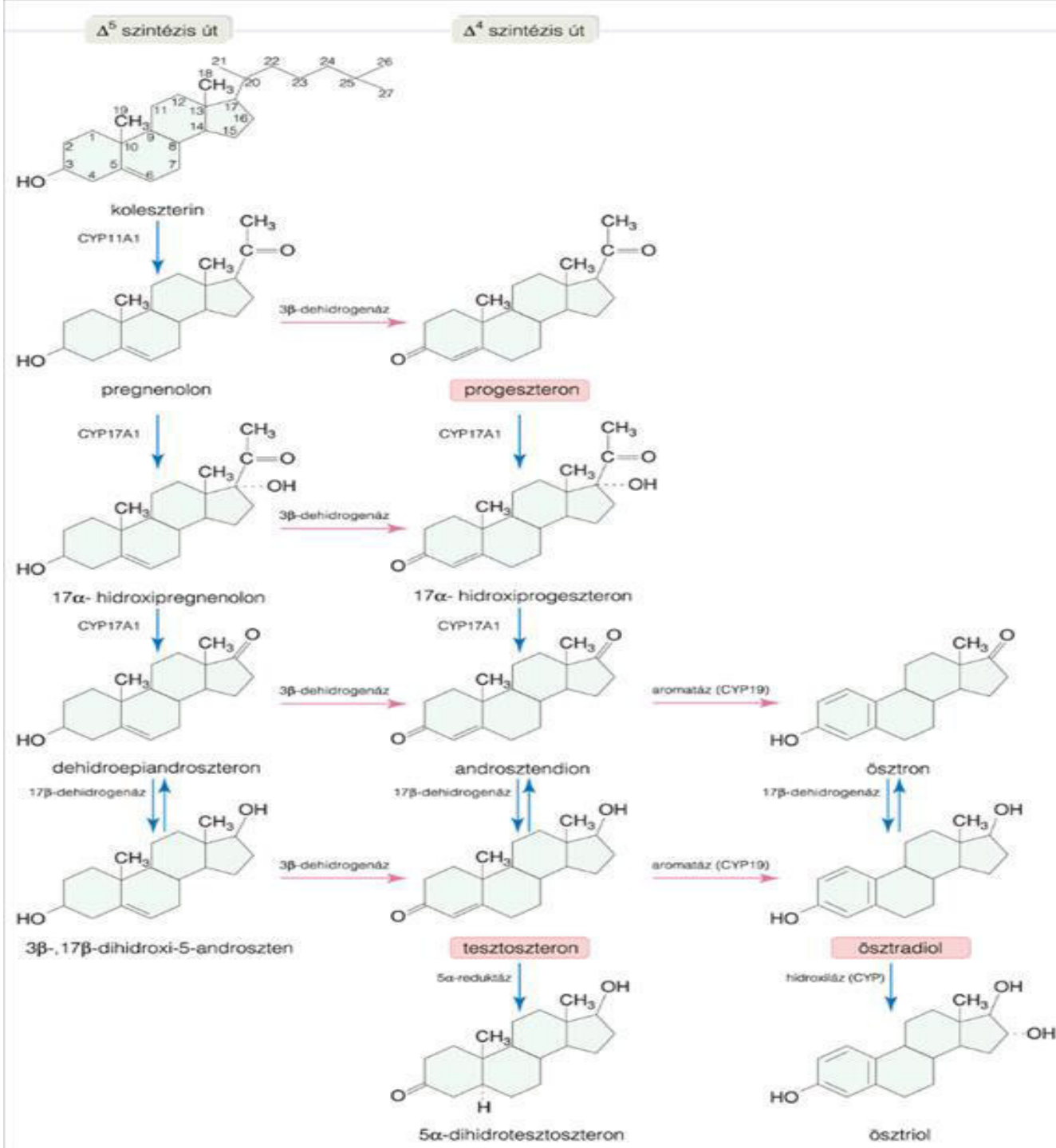
- az ún. Δ^4 vagy a Δ^5 szintézisúton alakulnak tovább
- CYP17A1) katalizálja az első két lépést,
 - dehidroepiandroszteron (Δ^5)
 - androsztendion (Δ^4)
 - 17β -dehidrogenáz hatására
- tesztoszteron – 5α -reduktáz – DHT
- tesztoszteron – aromatáz - ösztradiol
- CYP19 (aromatáz) – öszttron

Progeszteron szintézise

- Koleszterin – CYP11A1 (citokróm P450scc) – pregnenolon
- Pregnenolon – 3β -dehidrogenáz – progeszteron

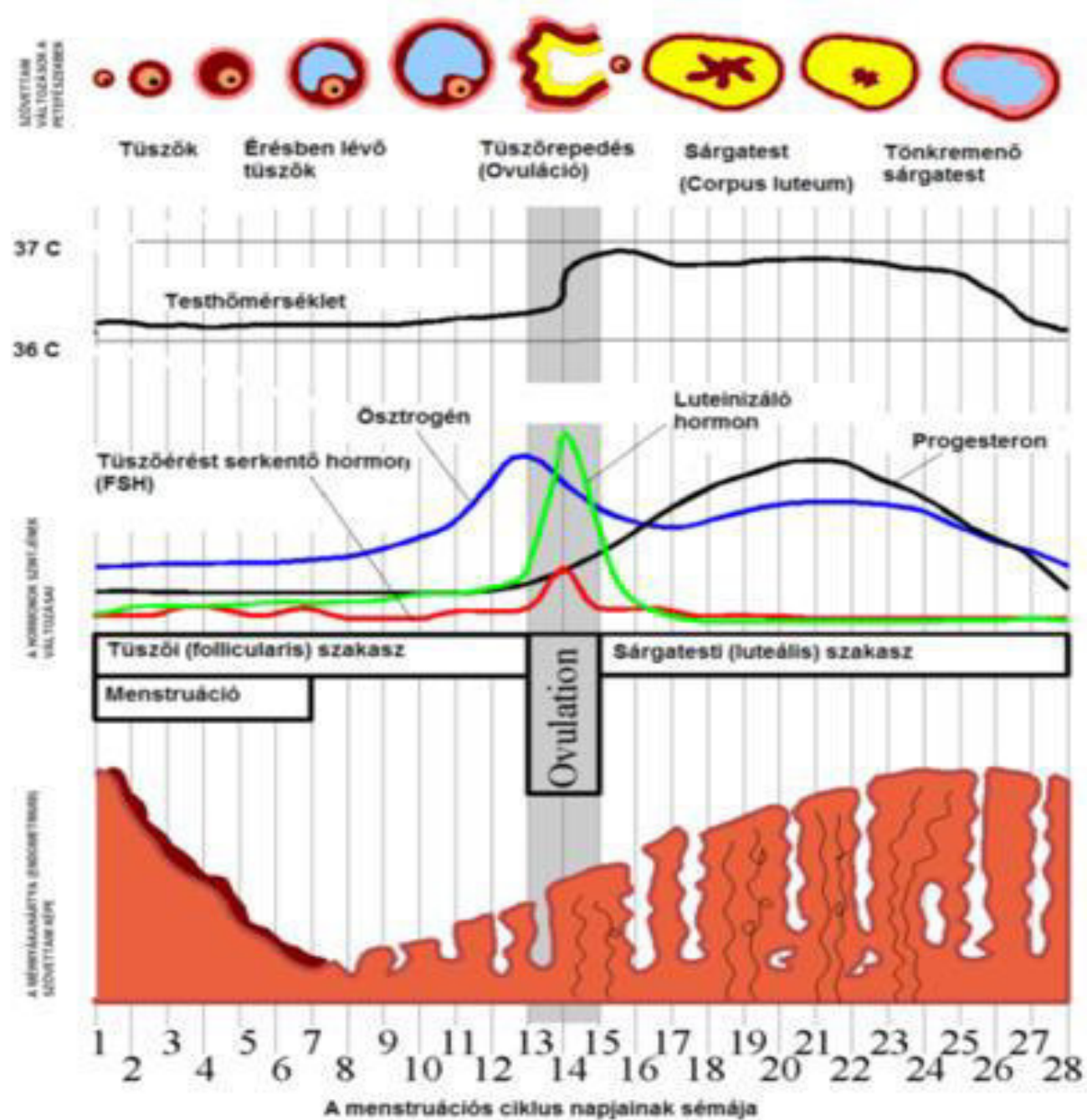
Az ösztrogének szintézise

- obligát előanyagok az androgének
- androsztendion – aromatáz – öszttron
- tesztoszteron – aromatáz - ösztradiol
- ösztadiol – 17β -dehidrogenáz – öszttron
- ösztrol – 17β -dehidrogenáz – ösztadiol
- ösztadiol – hidroxiláz – öszttriol



Női nemi
hormonok

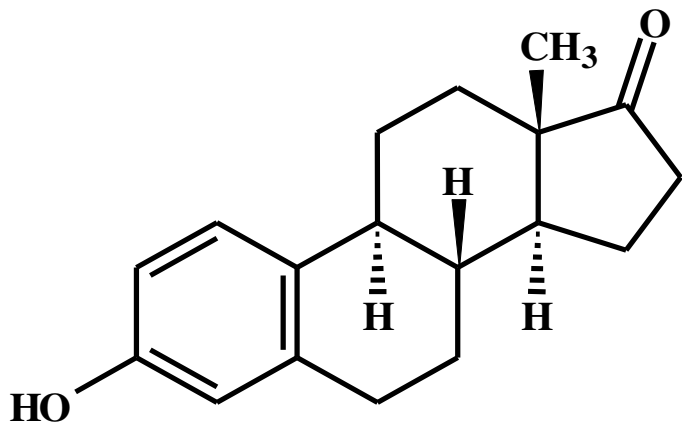
A menstruációs ciklus



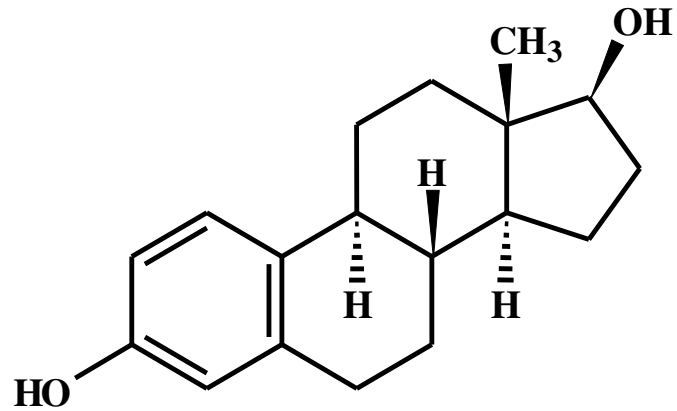
Ezek átlag értékek. A tényleges értékek egyénileg, sőt ugyanazon egyénnél is ciklusonként változhatnak.

Ösztrogének

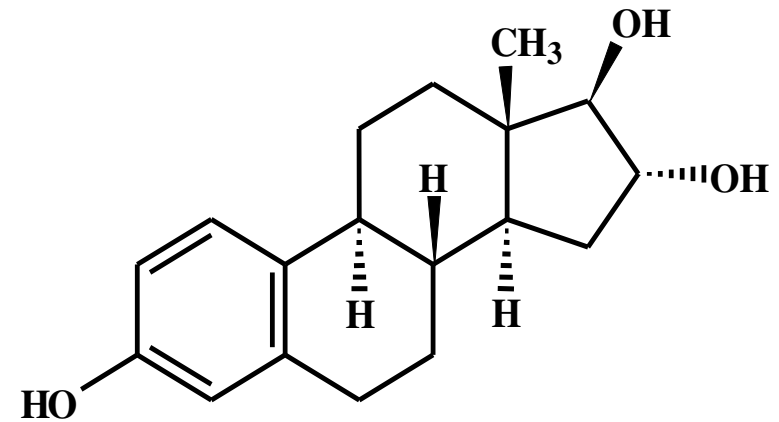
Természetes humán ösztrogének



ESTRONE

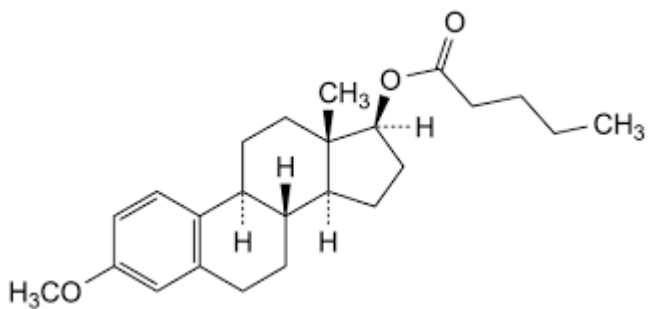


ESTRADIOL

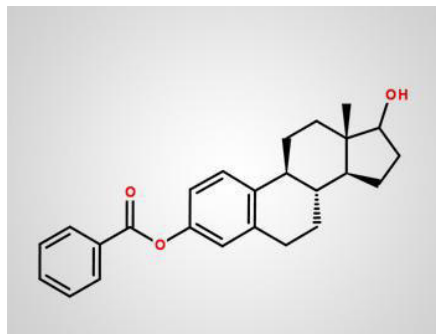


ESTRIOL

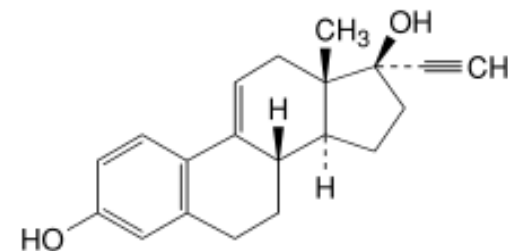
Félszintetikus ösztrogének



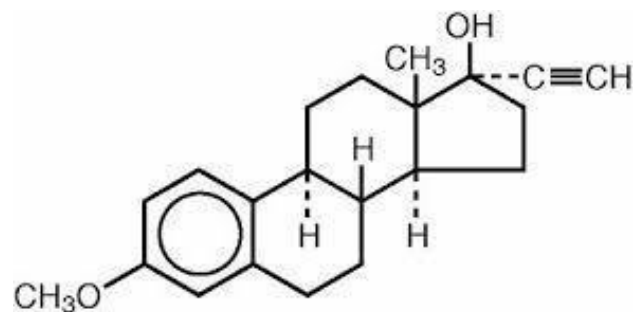
öszttradiol-valerát



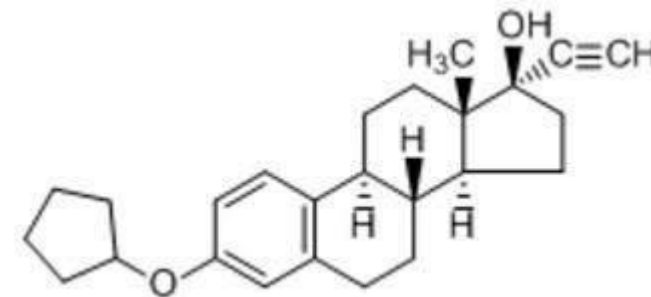
öszttradiol-benzoát



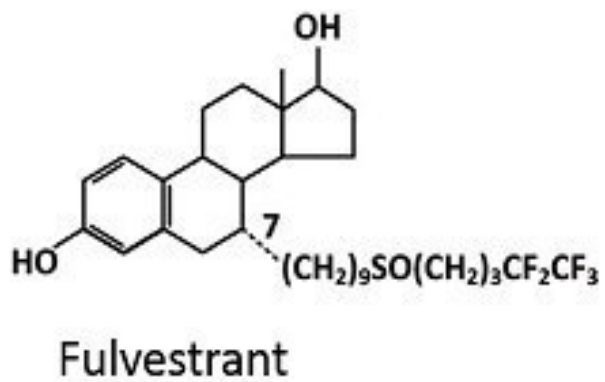
Etinilöszttradiol



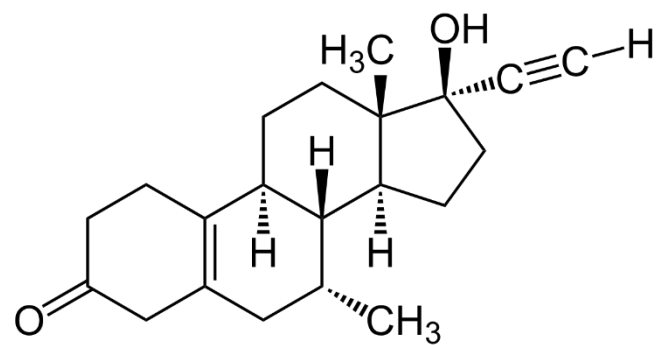
MESTRANOL



Quinestrol

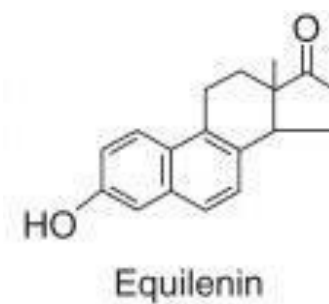


ösztrogénreceptor
-antagonista



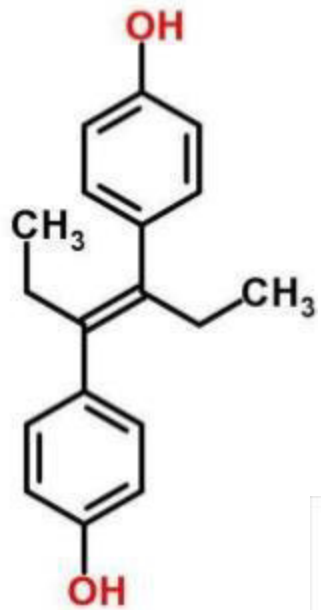
Tibolon

kevert ösztrogénagonista
és -antagonista

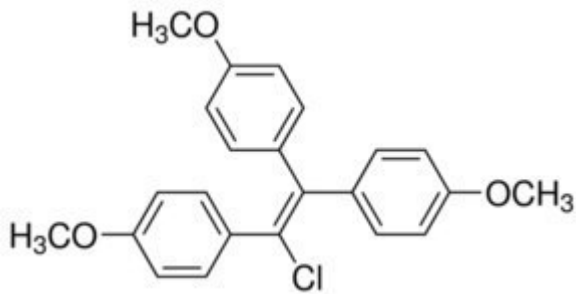


equin ösztrogének

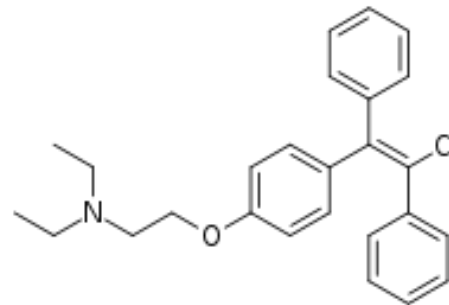
Nem szteroid szerkezetű vegyületek



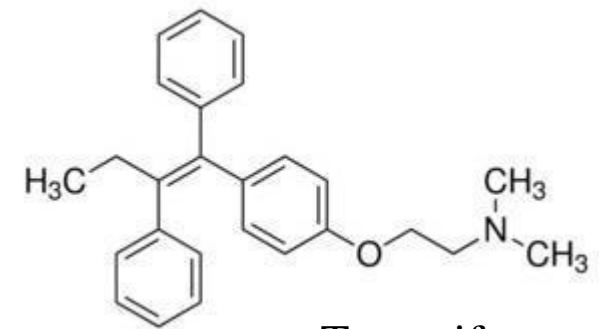
Dietilstilbösztrol



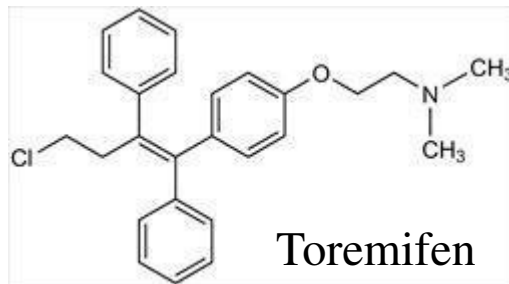
Chlorotrianisen



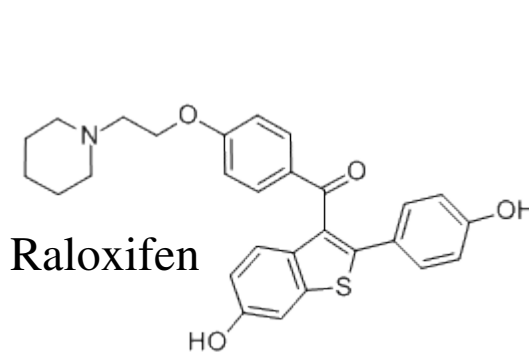
Clomifen



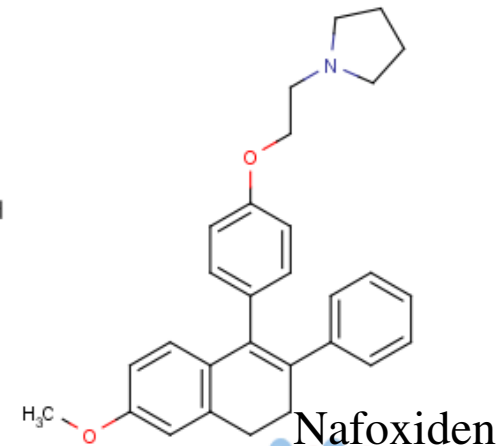
Tamoxifen



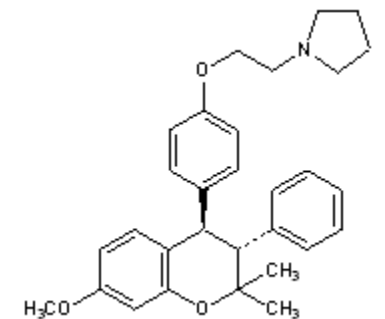
Toremifen



Raloxifen

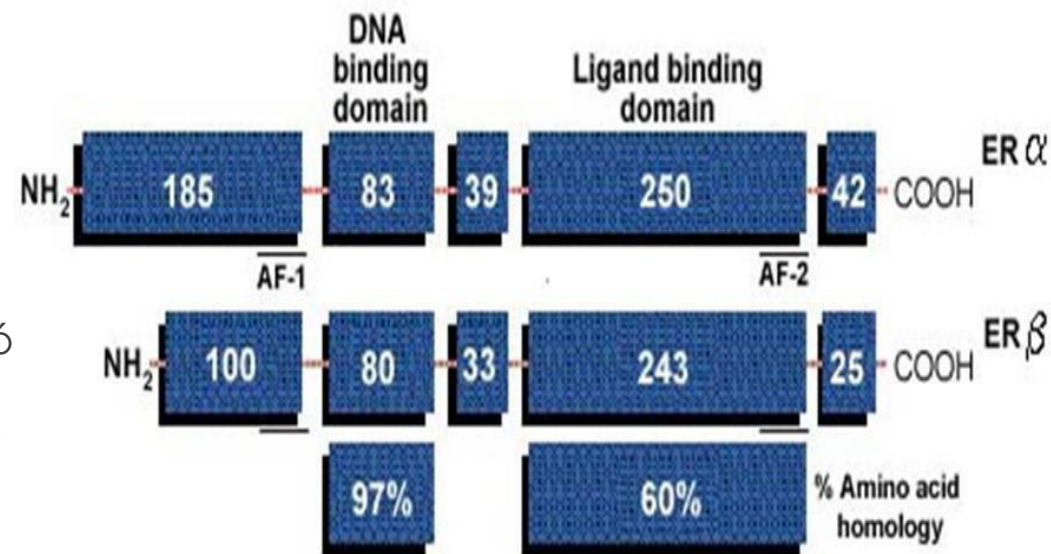


Nafoxiden

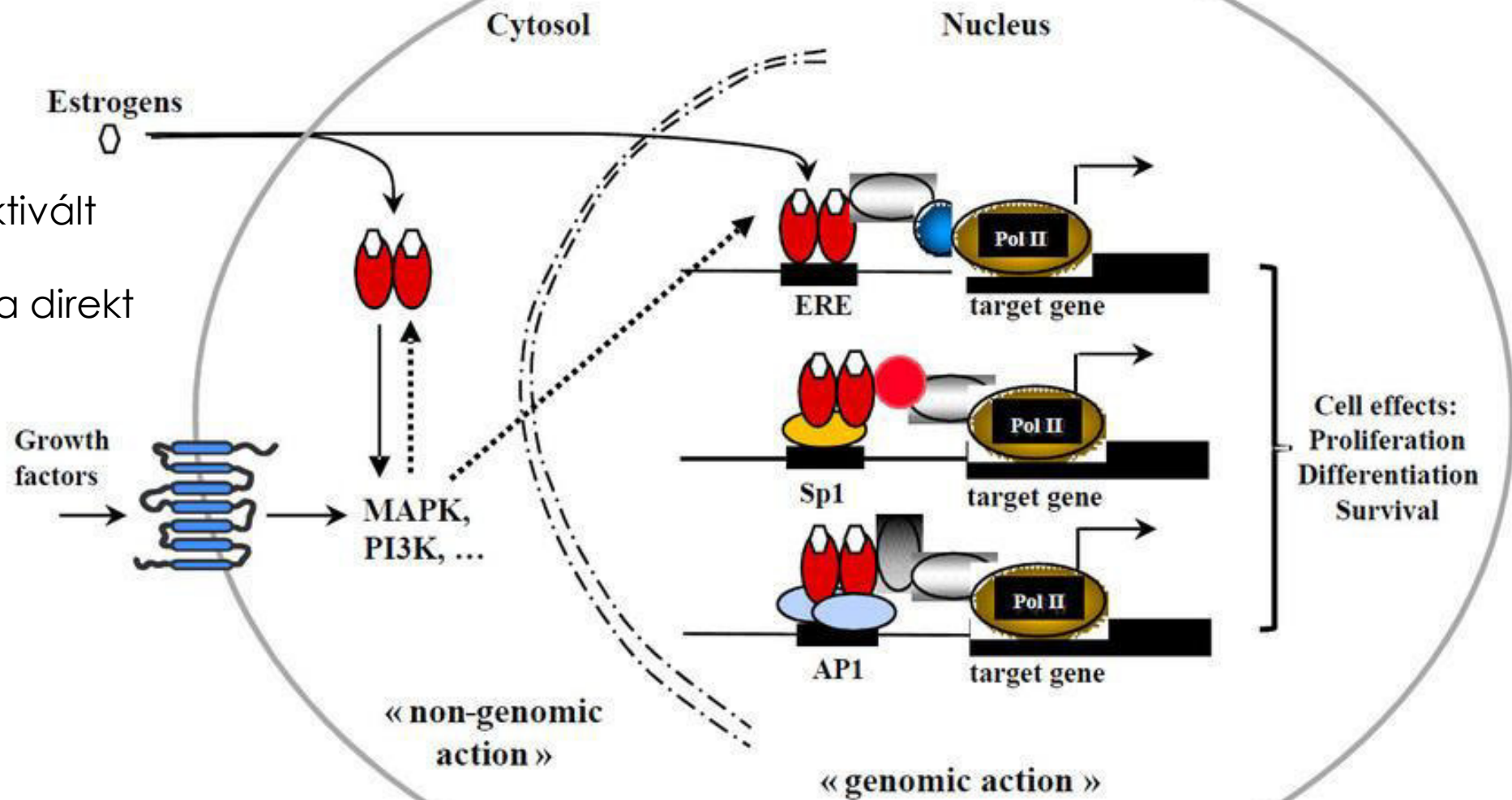


Cetchroman

- ▶ Ösztrogénreceptorok:
- ▶ Era, Er β
- ▶ 6 funkcionális domén
- ▶ N-terminális
 - ▶ A és B domén regulációs funkcióval rendelkezik
 - ▶ az AF-1 (aktiváló funkció-1) szegmens – transzkripciót aktiváló régió
 - ▶ C doménen található a DNS-kötő hely – ösztrogénreszponzív egységek (ERE)
 - ▶ D domén a sejtmag-lokalizációs szignált tartalmazza
- ▶ C-terminális
 - ▶ E és F domén
 - ▶ ligandkötő hely
 - ▶ receptor dimerizációjáért felelős
 - ▶ a második transzkripciót aktiváló (AF-2) régió



MAPK (mitogénaktivált
protein-kináz)
kaszkád aktiválása direkt
módon



Ligand + R → transzformáció → transzlokáció
(a receptor transzportja a sejtmagba) → interakció a ligand-receptor komplex és a DNS között (a receptor dimerizálódva a megfelelő gének ERE-egységeihez kötődik) → AF régióinak a funkcióba helyezése, és a transzkripció beindítása/gátlása

Ösztrogének hatásai:

- ▶ serkentik a belső nemi szervek növekedését
- ▶ emlőmirigyek növekedése
- ▶ női testforma, kontúrok kialakulásához
- ▶ gyors hossznövekedés, epiphysisek záródása
- ▶ hónaljban és genitálsan szőrnövekedést okoznak
- ▶ Menstruációs ciklus neuroendokrin szabályozása
 - ▶ fokozzák a sejtosztódást, növelik a sejt volument
 - ▶ méhnyálkahártya proliferáció
 - ▶ elősegítik az uterus hipretrófiáját és hiperpláziáját
- ▶ tüsző és peteérés
- ▶ tubában is proliferációt okoznak, fokozzák a tubaizomzat kontraktilitását
- ▶ a myometrium kontraktilitását fokozzák
- ▶ hígítják a nyakcsatorna szekrétumát

Ösztrogének hatásai:

- ▶ Terhességben: gátolják a tejelválasztást
- ▶ Érzékenyítik a méhet az oxitocinnal szemben - ↑↑ a méhizomzat összehúzódását
- ▶ ↓ a Chol.-szintet, ↓ az LDL szintet, ↑ a HDL szintet, ↑ a G szintet
- ▶ Epekövességre való hajlam
- ▶ Anabolikus, só- és vízretenciót okozó hatás
- ▶ Oedemahajlam
- ▶ Gátolják a PTH csontbontó hatását
- ▶ csökkentik az osteoclastok számát és aktivitását
- ▶ elősegítik a korral járó abdominalis zsírlerakódást
- ▶ fokozzák a bőr melanintartalmát
- ▶ gátolják a faggyúmirigyek funkcióit
- ▶ fokozzák a CRH termelést és a szimpatikus aktivitást.

Ösztrogének hatásai:

- ▶ a májban ↑↑ egyes hormonok, transzportfehérjéinek), a transferrinnek és az angiotenzinogénnek a szintézisét
- ▶ ↑↑ a fibrinogén, valamint a VII., VIII., X. és XII. alvadási faktor szintézise is, és ↓ a protein C, valamint az antitrombin III szintje (fokozott véralvadási hajlam)
- ▶ csökken a PAI-1 szintje is – a fibrinolitikus aktivitást fokozza
- ▶ dilatálják az ereket
- ▶ indukálják a NOS-t, fokozzák a prosztaciklintermelést - ↑ NO-szint
- ▶ a renin-, az ACE- és az endothelin-1-szint, és az AT1 angiotenzinreceptor expressziója ↓
- ▶ ↑↑ amájban az angiotenzinogén szintézise

Farmakokinetika

- ▶ Felszívódás.
 - ▶ lipofil vegyületek, a bélből jól felszívódnak
 - ▶ jelentős first pass metabolizmusuk
 - ▶ parenteralis/lokális készítmények
 - ▶ im. depó készítmények
- ▶ Eloszlás.
 - ▶ plazmafehérjékhez kötődnek: ! szexhormonkötő globulinhoz (SHBG), albuminhoz
 - ▶ pajzsmirigyhormonok és maguk az ösztrogének emelik az SHBG szintjét
 - ▶ kortikoszteroidok, az androgének, a progeszteron, a növekedési hormon és az inzulin csökkenti az SHBG szintjét
- ▶ Metabolizmus.
 - ▶ kiürülés glukuronidált és szulfatált származékok formájában a vizelettel és az epével
 - ▶ enterohepaticus körforgás

Mellékhatások

- ▶ Depresszió, migrén, hányinger
- ▶ Az emlő megnagyobbodása, fájdalmas feszülése
- ▶ Hipertónia (nagy adagban)
- ▶ Epekövesség
- ▶ hyperpigmentatio,
- ▶ endometriosis kiújulása
- ▶ Trombózis, stroke veszély
- ▶ Terhesség alatt nem ajánlott
- ▶ Hüvelyi vérzés
- ▶ Tumorkeltő hatás
 - ▶ ↑ az endometrium carcinoma
 - ▶ a gesztagének ellensúlyozzák az ösztrogének carcinogen hatását
 - ▶ ↑ az emlőrák kockázata
 - ▶ dietilstilbösztrolra jellemző tumorkeltő hatás: terhesség alatt kezelt anyák leánygyermkeiben fokozza a vaginalis és cervicalis adenocarcinoma veszélyét
- ▶ diabeteses betegeknél fokozott óvatosság
- ▶ Serdülőkorban nem ajánlott

Terápiás indikációk

- ▶ Orális fogamzásgátló készítményekben – ethinylestradiol
- ▶ Posztmenopauzális hormonpótlás
 - ▶ Oralisan mikronizált formában, transdermalisan vagy orrspray formájában
 - ▶ ösztradiolt
 - ▶ ösztradiol-valerát
 - ▶ tibolon
- ▶ Primer hypogonadismus kezelése
- ▶ 11–13 éves korban
- ▶ Kis ösztrogénadagokkal (0,3 mg konjugált ösztrogén vagy 5–10 µg ethinylestradiol)
- ▶ folyamatosan emeljük a felnőttadagig
- ▶ Ciklikusan (1-21 nap)

Terápiás indikációk

- ▶ Vérzészavarok
 - ▶ dysfunctionalis vérzések
 - ▶ polymenorrhoea
 - ▶ dysmenorrhoea
 - ▶ premenstruális panaszok
 - ▶ szekunder amenorrhoea
 - ▶ a menstruáció időpontjának az eltolására
- ▶ ovariumfunkció gátlására
 - ▶ nagy ösztrogén- (például 50 µg ethinylestradiol-) tartalmú fogamzásgátló készítményt,
 - ▶ vagy kisebb ösztrogéntartalmú készítményt használunk, GnRH-szuppresszióval kiegészítve
 - ▶ túlzott magasságnövekedés leállítására
- ▶ Prostatata carcinoma

A fitoösztrogének klinikai alkalmazása

- ▶ Extractum agni casti fructus (illatos barátcserje termésének a kivonata)
 - ▶ premenstruális szindróma, mastodynia, menstruációs zavarok kezelése
- ▶ Extractum cimicifugae rhizomae (poloskavész vagy indiánasszony gyökerének a kivonata)
 - ▶ menopauza során fellépő neurovegetatív panaszok enyhítésre

Kontraindikációk

- ▶ ösztrogéndependens tumor
 - ▶ endometrium- vagy emlőcarcinomája
- ▶ endometriosis
- ▶ nem kivizsgált és nem diagnosztizált genitális vérzés
- ▶ akut vagy súlyos krónikus májbetegsége
- ▶ thromboemboliás betegség/anamnézis van
- ▶ Dubin–Johnson- vagy Rotor-szindróma (terhességi pruritus), illetve idiopathiás terhességi icterus kórelőzménnyel sem.
- ▶ Erős dohányosoknál is ajánlott kerülni az ösztrogéneket

Szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM)

- ▶ Clomifen
- ▶ Droloxifen
- ▶ Tamoxifen
- ▶ Idoxifen
- ▶ Toremifen
- ▶ Nafoxiden
- ▶ Raloxifen
- ▶ Cetchroman

Fejlesztés alatt

- egyes szervekben ösztrogénagonista, míg más szervekben -antagonista hatásokat fejtenek ki

Hatás	Ösztradiol	Tamoxifen	Toremifen	Raloxifen
Endometrium	+++	+	?	∅
Emlő	+++	–	–	–
Csont	+++	+	∅	++
Vasomotor hatások	+++	+(+)	+(+)	+(+)
Kedvező lipid hatások	+++	+	++	+

Farmakokinetika

- ▶ jó a felszívódás és a biológiai hasznosulás
- ▶ clomifen
 - ▶ hosszú felezési idő (5–7 nap)
- ▶ tamoxifen
 - ▶ az alapvegyületnél részben hatékonyabb aktív metabolitok
 - ▶ Két eliminációs fázis:
 - ▶ az első 7–14 órás felezési idejű, a második 4–11 napos
 - ▶ Az első fázist alapul véve naponta kétszer adjuk, de a második fázis miatt az egyensúlyi plazmaszint csak 3–4 hét alatt áll be.
- ▶ raloxifen felezési ideje 28 óra
- ▶ Kiürülés:
 - ▶ epe

Terápiás indikációk

Emlőtumorok

- ▶ tamoxifen ösztrogénagonista hatást fejt ki a csontokra, a májra és az endometriumra,
- ▶ ösztrogénantagonista az emlőben
- ▶ nagy adagokra van szükség (10–20 mg oralisan, naponta 2-szer)
- ▶ ösztrogéndependens emlőrák adjuváns és palliatív kezelésére
- ▶ egyes betegeken hőhullámot vált ki (antiösztrogén)
- ▶ endometrium-hyperplasia, polypok és carcinoma (ösztrogénagonista)
- ▶ Mellékhatások :
 - ▶ hányinger, hányás és hőhullám
 - ▶ 5 év kezelés után a szer hatásának a csökkenése (rezisztencia)

Terápiás indikációk

Osteoporosis – Raloxifen

- ▶ legerősebb ösztrogénagonista hatás a csontokban
- ▶ antagonistá az emlőben
- ▶ kedvező, agonista jellegű hatása van a lipidprofilra
- ▶ nem fejt ki proliferatív hatást az endometriumra, és nem fokozza az endometrialis tumorok veszélyét
- ▶ posztmenopauzális csontanyagcsere-zavarok (osteoporosis) megelőzésére
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ izomgörcsök,
 - ▶ thromboemboliás betegségek (mélyvénás thrombosis és tüdőembolia) veszélye

Terápiás indikációk

- ▶ Ovuláció kiváltása – Clomifen
- ▶ gyenge parciális agonista tulajdonságai csak ösztrogénhiány esetében
- ▶ Antiösztrogén !!! ovuláció kiváltására
- ▶ gátolja az ösztrogének negatív feedback-hatását a hypothalamus–hypophysis tengelyre → fokozott gonadotropin-termelés és tüszőérés
- ▶ az ovarium vagy a hypophysis elégtelen működése esetén eredménytelen a terápia
- ▶ adagja 50 mg 5 napon át
- ▶ Veszélyek: többszörös tüszőérés, ovariummegnagyobbodás, ikerterhesség kockázata (esélye 10%) és ovariumcysták kialakulása
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ hőhullám jelentkezése
 - ▶ kisebb látászavarok, fejfájás, obstipáció, hajhullás, allergiás reakciók.
 - ▶ hányinger, hányás, idegesség, feszültség, egyéb pszichés változások, súlygyarapodás, gyakoribb vizelési inger, nagyobb volumenű menses
 - ▶ teratogén hatás
 - ▶ kis malignitású ovariumcarcinoma kialakulásának a veszélye nő

Antiösztrogének: Ösztrogénreceptor-antagonisták

Fulvestrant

- ▶ gátolja az ösztrogénreceptorok transzlokációját és dimerizációját
- ▶ Tamoxifenrezisztens, ösztrogénreceptor-pozitív metasztatizáló emlőrák kezelésére posztmenopauzális nőkben
- ▶ a bélből nem szívódik fel
- ▶ csak parenteralisan (im.)
- ▶ Kísérleti stádiumban
 - ▶ ICI 164,384,
 - ▶ a dimerizációt és a DNS-hez történő kötődést gátolja

Antiösztrogének: Ösztrogénszintézis-gátlók

GnRH-analógok

- ▶ GnRH-t folyamatosan adagolása, tartós hatású GnRH-analógok adása
 - ▶ Gátolja az ovarialis ösztrogénszintézis
- ▶ Nincs hatása a mellékvese eredetű androgének ösztrogénekké történő átalakulásában a perifériás szövetekben.

Antiösztrogének: Ösztrogénszintézis-gátlók

Aromatázgátlók

- ▶ Aminoglutethimid
 - ▶ az első ismert vegyület
 - ▶ nem szelektív
 - ▶ a mellékvesekéreg gluko- és mineralokortikoid-szintézisét is gátolja
- ▶ Testolacton
 - ▶ Szelektívebb
 - ▶ gyenge hatás
- ▶ 3. generációjába tartozó, szelektív és hatékony aromatázgátló vegyületeket
 - ▶ Szteroid szerkezetű anyagok: formestan, exemestan (irreverzibilis gátló)
 - ▶ Nem szteroid szerkezetű anyagok: anastrozol, letrozol és vorozol.

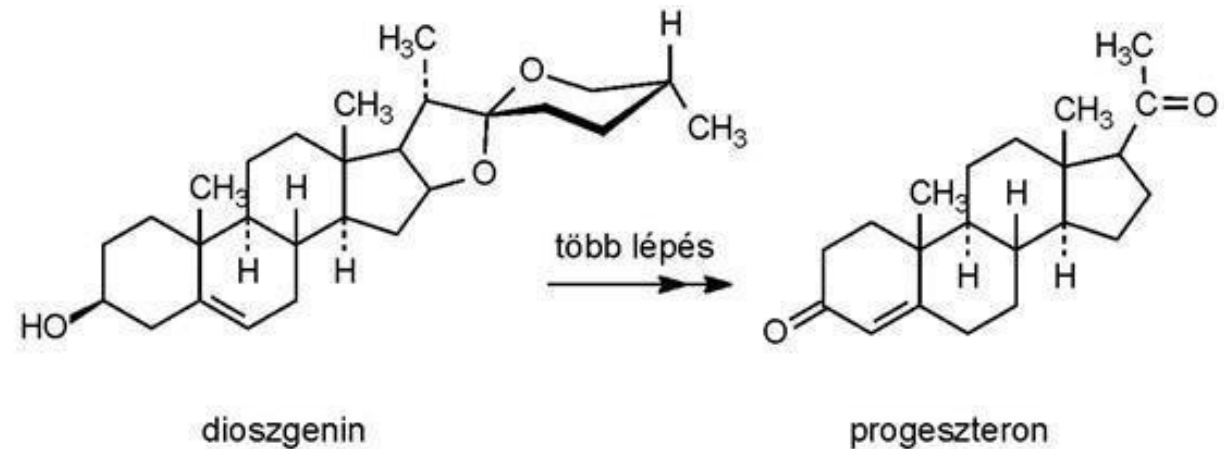
Antiösztrogének: Ösztrogénszintézis-gátlók

Aromatázgátlók

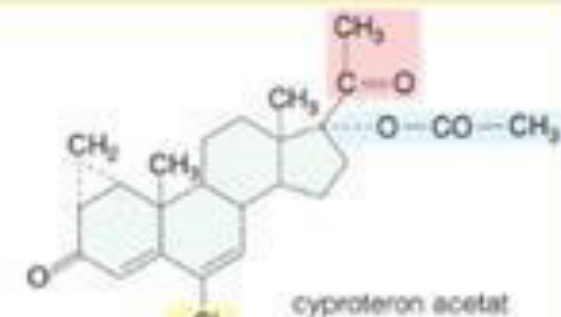
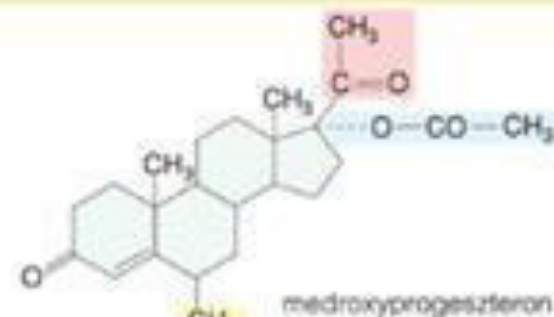
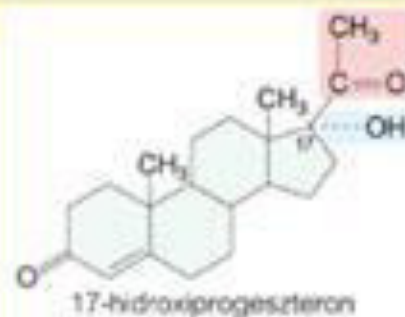
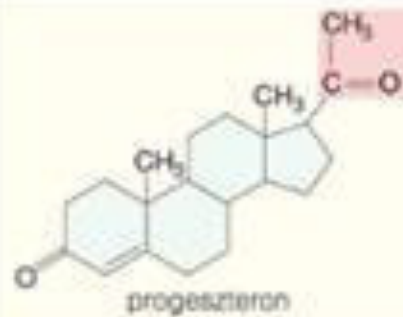
- ▶ ösztrogéndependens tumorok regressziója
- ▶ E vegyületek jelentősége, hogy az ösztrogének termelődésének szelektív
- ▶ emlőtumorok hormonterápiája során, a tamoxifen mögött, második vonalbeli szerek
- ▶ előrehaladott, tamoxifenrezisztens tumorok kezelésében
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ osteoporosis,
 - ▶ klimaxos jellegű keringési zavarok
 - ▶ cardiovascularis szövődmények

Progeszteron és a gesztagének

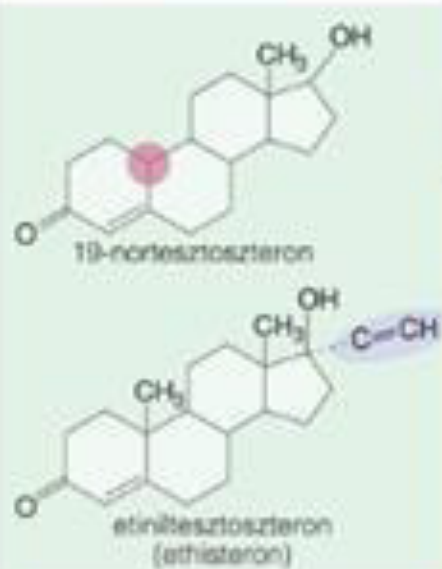
- ▶ progeszteron szintézise (növényi eredetű diosgeninből) – 1940
- ▶ ötvenes évek – orálisan hatékony 19-nor-származékok előállítása
- ▶ Egészséges, fertilis korú nőben a napi progeszteronszekréció:
 - ▶ néhány mg a follicularis fázisban,
 - ▶ kb. 20 mg (60 μmol) a lutealis fázisban
 - ▶ terhesség esetén több száz mg
 - ▶ Férfiban a termelődő mennyiség naponta 1–5 mg



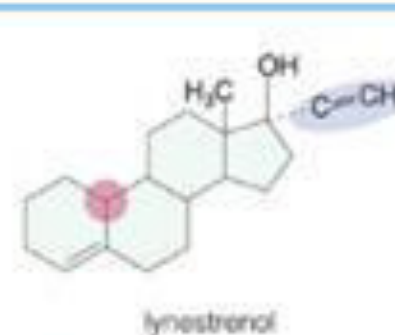
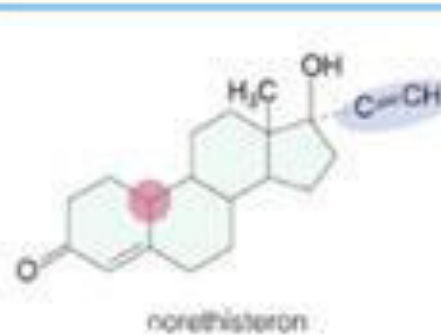
A gesztagének szerkezete



Pregnánok és szerkezeti rokon vegyületek



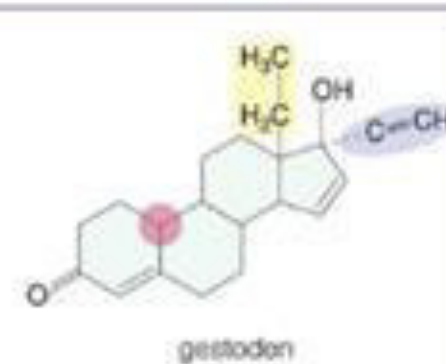
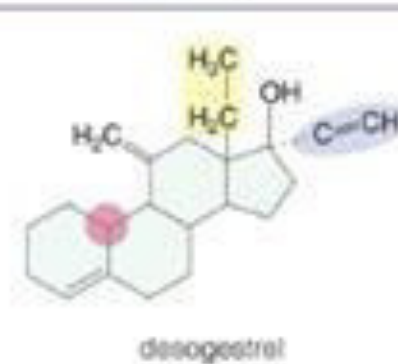
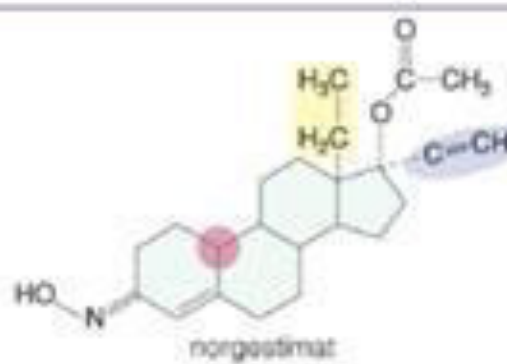
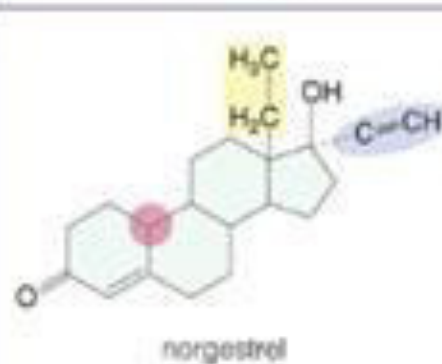
A 19-norszteroidok androgén hatású szerkezeti rokonai



19-norszteroidok (ösztérinek)



Gonánok



Progeszteron és a gesztagének

- ▶ progeszteronból származtatható **pregnánok**
- ▶ 19-nortesztozteronhoz szerkezetileg hasonlító **19-norszteroidok**
vagy **ösztaránok**
- ▶ A 13-etil-19-norszteroidok, azaz a **gonánok**

Progeszteron és a gesztagének

Pregnánok

- ▶ medroxyprogesteron acetat vagy a megestrol acetat
- ▶ chlormadinon acetat
- ▶ cyproteronacetat
- ▶ drospirenon
- ▶ dydrogesteron
- ▶ quingestron

Progeszteron és a gesztagének

- ▶ **19-norszteroidok (ösztránok)**
- ▶ kevésbé szelektív gesztagének
- ▶ norethisteron (norethindron)
- ▶ norethindron acetat
- ▶ etynodioldiacetat
- ▶ lynestrenol
- ▶ norethynodrel
- ▶ dienogest

Progeszteron és a gesztagének

- ▶ **Gonánok**
- ▶ 19-norszteroidok speciális, 13-etil-szubsztituált származékai
- ▶ norgestrel
- ▶ erősödik a gesztagén és gyengül az androgén hatás
- ▶ gestoden
- ▶ norgestimat
 - ▶ aktív metabolitja a norelgestromin
- ▶ desogestrel
 - ▶ aktív metabolitja, az etonorgestrel

Farmakológiai hatások

A nemi funkciók neuroendokrin szabályozása

- ▶ csökkenti a hypothalamicus pulzusgenerátor frekvenciáját
- ▶ növeli viszont a hypophysis által termelt LH-adagok mennyiségét (a pulzusamplitúdót)
- ▶ A hypophysisben csökkenti az ösztrogénreceptorok expresszióját
 - ▶ *gátolja a ciklus közepén történő ösztrogéndependens masszív LH-felszabadulást*
 - ▶ *gátolja az ovulációt*
- ▶ csökkenti az ösztrogének proliferatív hatását az endometriumra
- ▶ elősegíti a differenciálódást, az endometrium szekretoros átalakulását
- ▶ gesztagének adásával a menstruáció ideje eltolható
- ▶ csökkenti a méh kontraktilitását
- ▶ viszkózusabb cervixnyák
- ▶ csökkenti a spermiumok penetrációját a cervixen át

Farmakológiai hatások

Az emlőre kifejtett hatások

- ▶ tejvezeték-rendszer fejlődése
- ▶ az emlőmirigy acinusainak a proliferációja
- ▶ a terhesség végén az acinusok szekréttummal telnek, és a mirigy vascularisatiója jelentősen növekszik

Központi idegrendszeri hatások

- ▶ emelkedik a testhőmérséklet (0,6-1 °C-ot)
- ▶ általános depresszív, szedatív hatás
- ▶ álmoság

Farmakológiai hatások

Metabolikus hatások

- ▶ Nagy koncentrációban
- ▶ csökkenti az aminosavak plazmaszintjét és fokozza a nitrogénürítést
- ▶ a vesében antimineralokortikoid (aldoszteronreceptor-antagonista) hatás
- ▶ csökkenti a Na^+ -visszaszívást → kompenzatorikusan fokozott aldoszterontermelés
- ▶ emeli a basalis inzulinszintet, fokozhatja az inzulinérzékenységet
- ▶ Tartós erőteljes gesztagén hatás ellentétes hatás
- ▶ Fokozza a lipoprotein-lipáz-aktivitást, elősegíti a zsírlerakódást
- ▶ Emeli az LDL-szintet, HDL-szint változatlan

		Hatások				
Gesztagén		Ösztrogén	Anti- ösztrogén	Androgén	Anti- androgén	Gluko- kortikoid
						Anti-minera- lokortikoid
I.	progeszteron	Ø	+	Ø	(+)	(+)
	megestrol acetat	Ø	+	Ø	Ø	+
	medroxyprogesteron acetat	Ø	+	(+)	Ø	Ø
	chlor ma di non acetat	Ø	+	Ø	+	Ø
	cyproteronacetat	Ø	+	Ø	+	+
	drospirenon	Ø	+	Ø	+	Ø
II.	<i>dienogest</i>	Ø	+	Ø	+	
	<i>norethisteron</i>	(+)	+	+	Ø	Ø
	<i>lynestrenol</i>	+	+	+	Ø	Ø
	<i>etynodioldiacetat</i>	(+)	+	+	Ø	Ø
	<i>norethynodrel</i>	+	Ø	(+)	Ø	Ø
III.	<i>norgestrel</i>	Ø	+	(+)	Ø	Ø
	<i>norgestimat</i>	Ø	+	(+)	Ø	Ø
	<i>desogestrel</i>	Ø	+	(+)	Ø	(+)
	<i>gestoden</i>	Ø	+	(+)	Ø	Ø

Farmakokinetika

Felszívódás.

- ▶ a bélből jól felszívódik
- ▶ gyors first pass metabolizmus
- ▶ ún. mikronizált, nagy dózisú, orális progeszteronkészítmények
- ▶ jellemzően parenteralisan (im. olajos injekció, vaginalis vagy rectalis készítmény), progeszteront lassan felszabadító intrauterin fogamzásgátló eszköz.
- ▶ A szintetikus gesztagének többi képviselője orálisan jól felszívódik.

Eloszlás.

- ▶ Progeszteron – albuminhoz (kb. 80%) és CBG-hez (kb. 18%) kötődik, nem kötődik azonban SHBG-hez (mindössze 1%)
- ▶ a 19-norszteroidok és a gonánok elsősorban SHBG-hez és albuminhoz, míg az észterek (például medroxyprogesteron acetat) főleg albuminhoz

Metabolizmus, kiválasztás.

- ▶ A progeszteron a májban igen gyorsan metabolizálódik, felezési ideje kb. 5 perc.
- ▶ progeszteronszármazékok biológiailag aktívak
- ▶ A végtermék pregnandiol – glukuronsavval, szulfáttal konjugálódik, és a vizelettel ürül

Mellékhatások

- ▶ Tumorkeltő hatás (emlőrák)
- ▶ endometrium-carcinoma kialakulását gátolják
- ▶ emlőrák – maguk a gesztagének fokozák a kockázatot (v.ö. sejtproliferatív hatásuk az emlőben)
- ▶ csökkentik a HDL-szintet
- ▶ ronthatják a glükóztoleranciát
- ▶ emelhetik a vérnyomást
- ▶ testsúlygyarapodás, acnék megjelenése, fokozott szőrnövekedés
- ▶ Fejfájást, hangulati zavarok (például depresszió)
- ▶ áttörő vérzések,
- ▶ posztmenopauzális korban hüvelyi vérzések

Terápiás indikációk

- ▶ Oralis fogamzásgátlás és posztmenopauzális hormonterápia
- ▶ leggyakrabban ösztrogén-gesztagén kombináció
- ▶ Primer hypogonadismus kezelése (első menstruáció után)
- ▶ dysfunctionalis vérzések, polymenorrhoea, premenstruális panaszok
- ▶ menstruáció időpontjának az eltolására
- ▶ hirsutismus kezelésére – antiandrogén hatáskomponensű gesztagének (a cyproteron acetat, chlormadinon acetat, dienogest)
- ▶ Szekunder amenorrhoea kezelésére
- ▶ Endometriosis
- ▶ metasztatikus, ösztrogéndependens tumorok (emlő- és endometrium-carcinoma) palliatív kezelése során
- ▶ korai pubertása esetén a menstruáció megelőzésére
- ▶ Infertilitás kezelése

Kontraindikációk

- ▶ májfunkciózavarok,
- ▶ Dubin-Johnson-, illetve Rotor-szindróma,
- ▶ idiopathiás terhességi icterus
- ▶ Terhesség

Szelektív progeszteronreceptor-modulátorok (SPRM) és antigesztagének

- ▶ Mifepriston
- ▶ 1982
 - ▶ menstruációs ciklus gátlása
 - ▶ képes a korai terhesség megszakítására és így a fejlődő magzat elpusztítására is
 - ▶ először Franciaországban, 1988-ban, majd számos országban kémiai abortus kiváltására engedélyezték és használják
- ▶ antiglukokortikoid, kisebb mértékben antiandrogén hatással is rendelkezik

Szelektív progeszteronreceptor-modulátorok (SPRM) és antigesztagének

Mellékhatások.

- ▶ A mifepriston-prostaglandin „kombinációll alkalmazásának mellékhatásai:
- ▶ hasi görcsök, hányinger, hányás, hasmenés, amelyekért nagyrészt a proszttaglandin felelős.
- ▶ Ritkán (0,1%) alakul ki különösen súlyos, elhúzódó (8–17 napig tartó) vaginalis vérzés

Kontraindikációk.

- ▶ glukokortikoid-kezelés esetén (például mellékvesekéreg-elégtelenség, asthma bronchiale glukokortikoid-terápiája)
- ▶ cardiovascularis rizikójú betegek
- ▶ follicularis fázisban adva az ovulációt késlelteti (egy adag hatása), gátolja (heti egyszeri vagy folyamatos alkalmazásának hatása)
- ▶ lutealis fázisban adva gátolja a szekretoros endometrium kialakulását, és menstruációs vérzést okoz