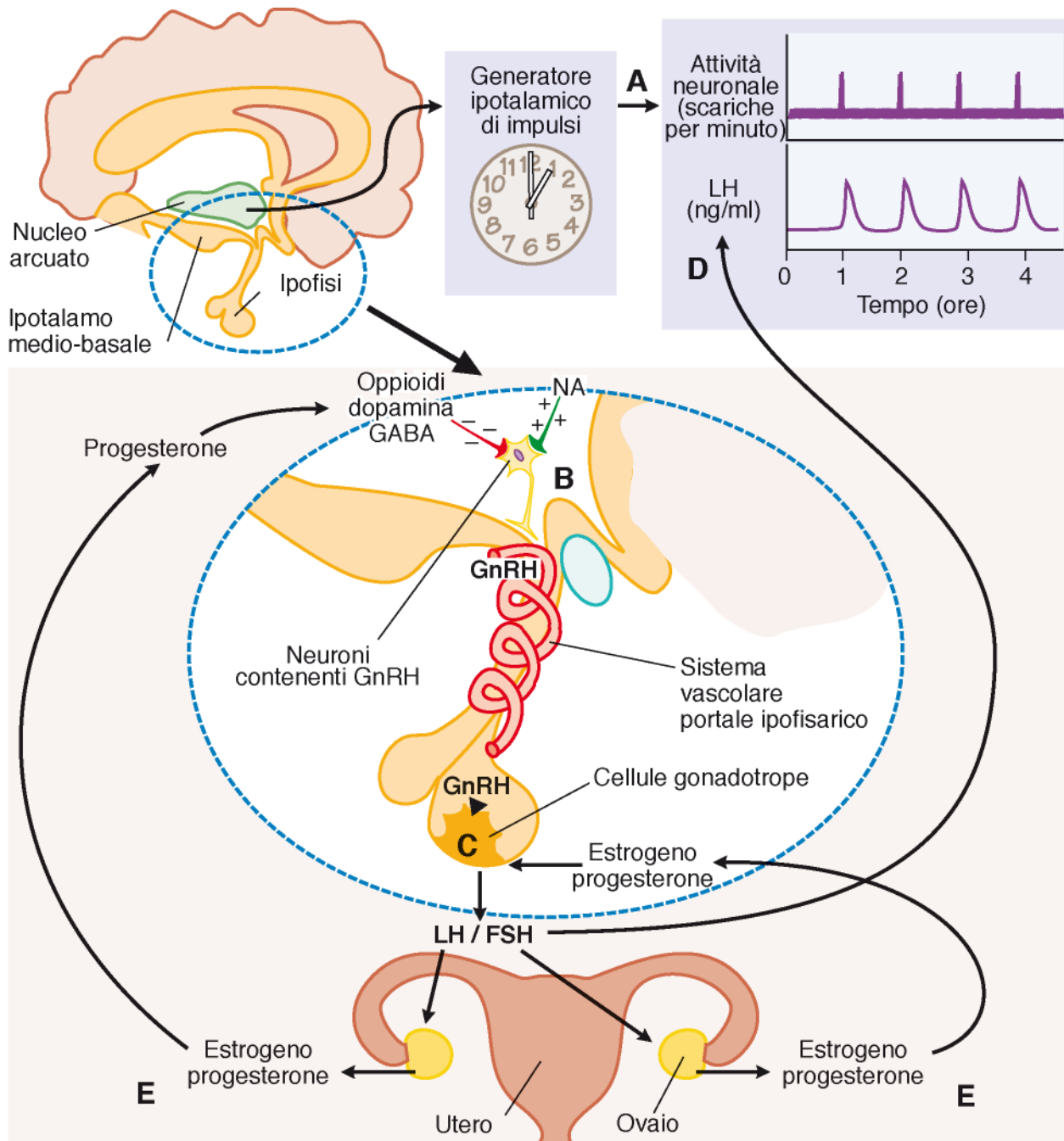
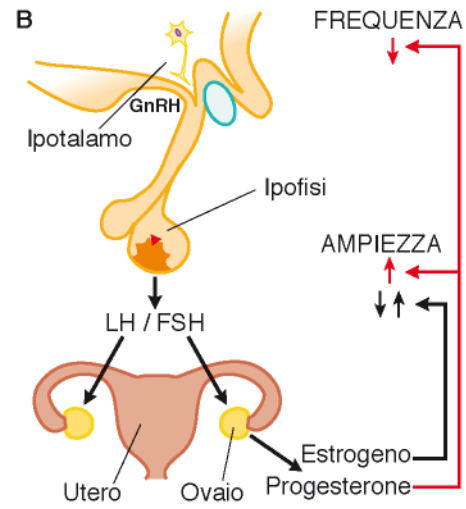
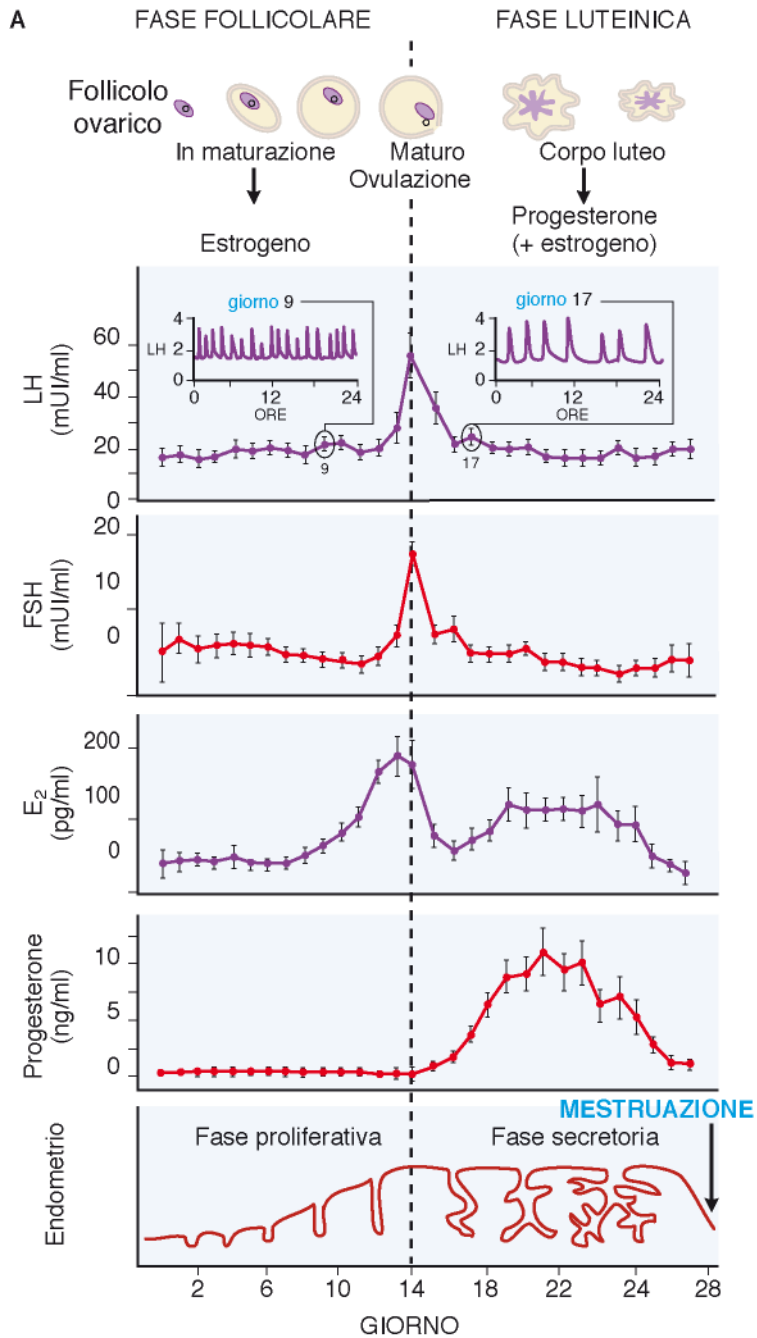
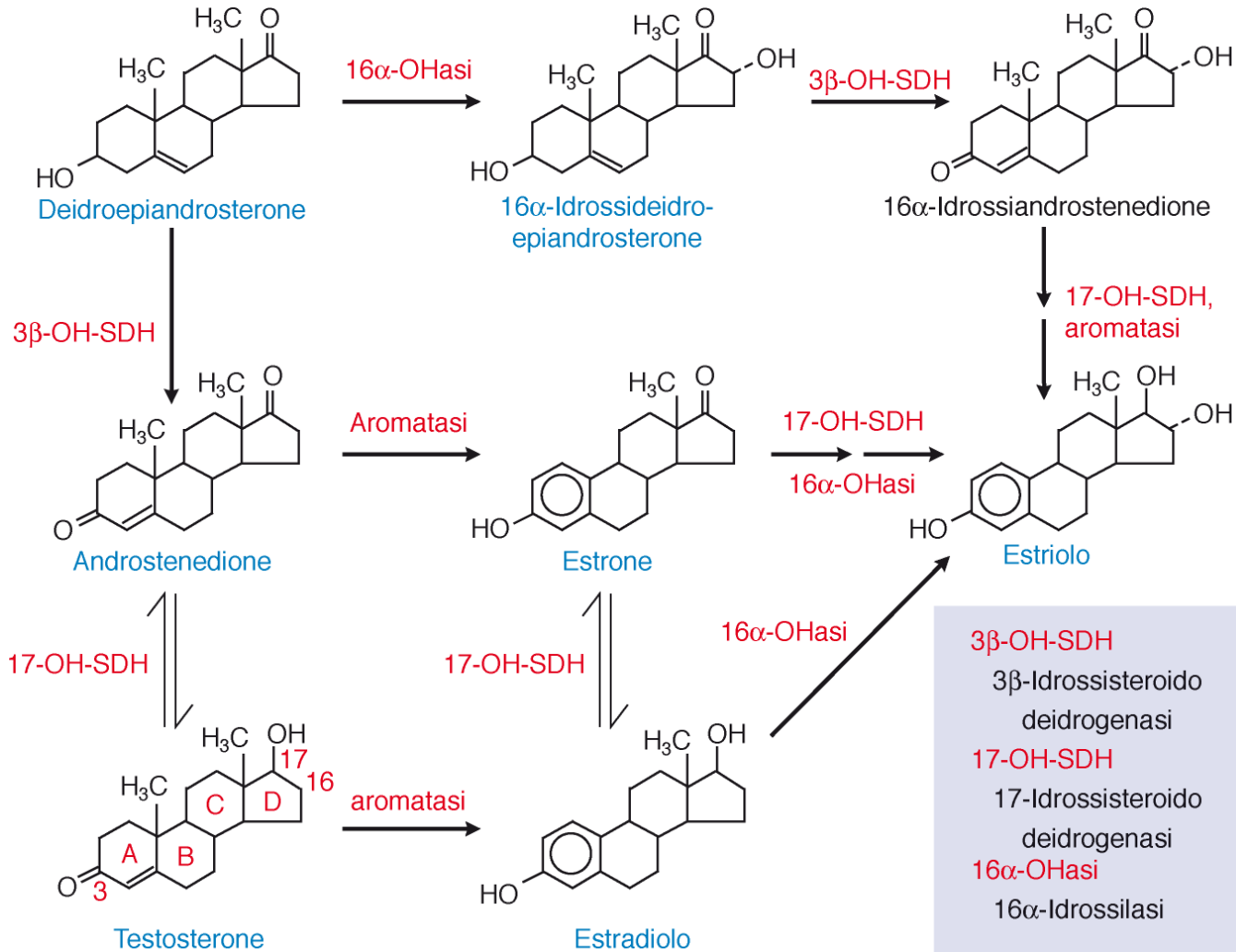


Estrogeni e progestinici



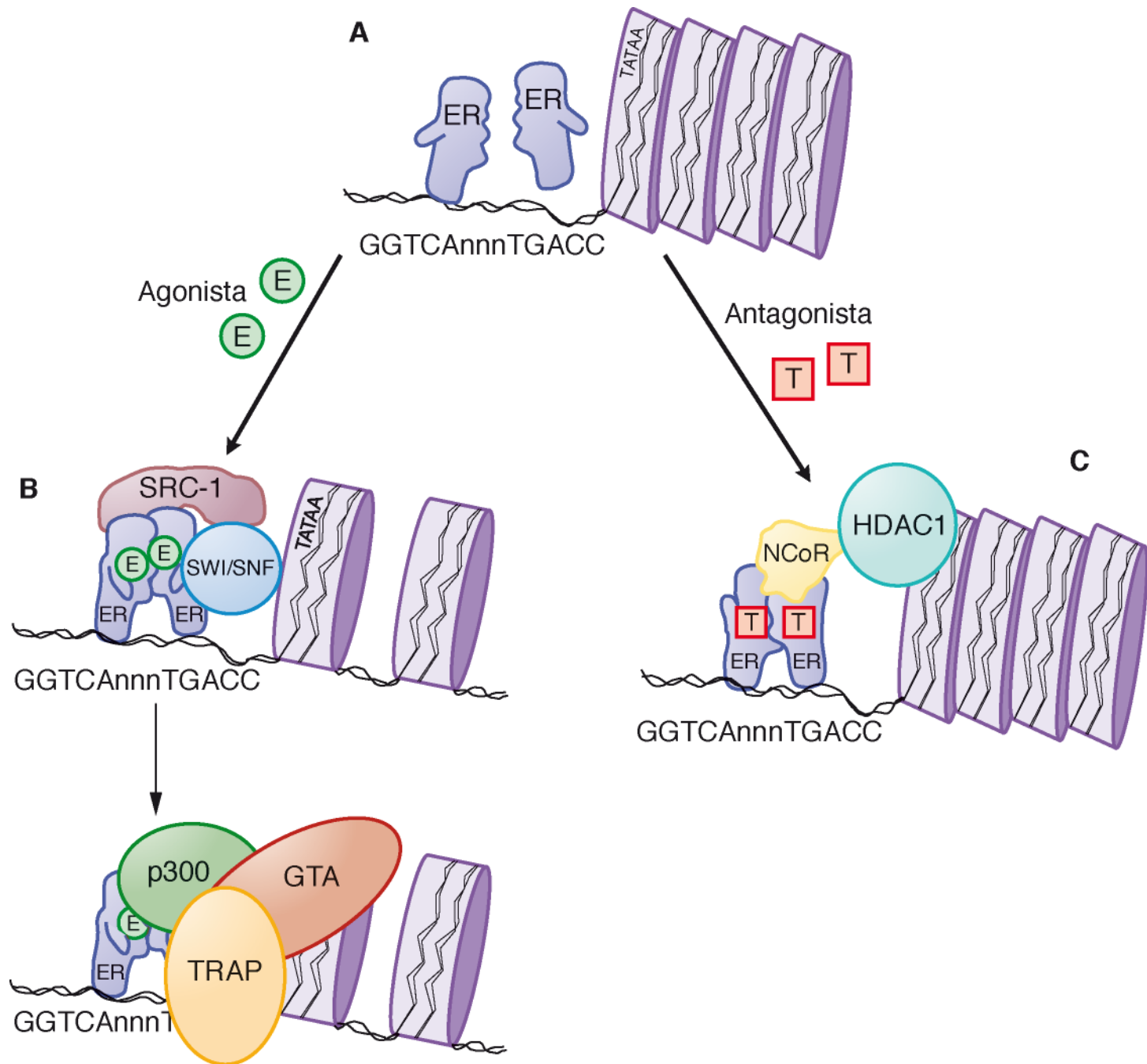


biosintesi



anche produzione locale (mammella, SNC, osso)

- **Recettore agli estrogeni**
- 2 recettori $ER\alpha$ e $ER\beta$ codificati da 2 geni distinti. Diversa distribuzione e ed effetti nucleari. Omologia 44%.
- 6 domini:
 - A/B N-terminale. Contiene AF-1 (activation-function 1) (attiva la trascrizione in modo ligando-indip)
 - Dominio C (sito di legame DNA)
 - Dominio D (segnale localizz nucleare)
 - Dominio E/F (legame ligando, dimerizz, transattivaz ligando-dip (dom AF-2))
- $ER\alpha$ e $ER\beta$ differiscono in diversi domini. $ER\beta$ non possiede AF-1 funzionale
- Diversa localizzazione
 - $ER\alpha$ utero, vagina, ovaio, gh mammaria, ipotalamo, cell endoteliali e m liscia vascolare
 - $ER\beta$ prostata=ovaio >> polmoni, cervello, osso e vasi
- Quando co-espressi, $ER\beta$ può inibire la trascrizione indotta da $ER\alpha$.



- ES si legano al recettore nucleare → dimerizzazione → riconoscimento sequenza sul DNA (**ERE**) su promotori.
- Reclutamento a cascata diverse famiglie di co-attivatori con attività **istone metiltransferasica** e **acetiltransferasica** → **attivaz trascrizione**
- L'interazione di un antagonista con il recettore induce dimerizzazione e legame al DNA. TUTTAVIA, la conformazione indotta dall'antagonista facilita il legame con co-repressori che reclutano proteina con att **istone de-acetilasica** → **inibizione della trascrizione**
- Gli effetti sono specifici per isoforma di ER e tipo di promotore. Es estradiolo attiva la trascriz di un gene quando legato a $Er\alpha/AP1$ ma la inibisce quando legato a $Er\beta/AP1$.
- ES possono anche alterare la trascrizione di geni che non hanno ER, interagendo direttamente (interaz proteina-proteina) con i loro fattori di trascrizione (es Sp1 e AP-1).
- Attivazione di ER **ligando-indipendente**, mediate dalla fosforilazione di $ER\alpha$ (es P-Ser 118 indotta da MAPK).
- Infine, gli ES possono avere effetti rapidi mediati da $Er\alpha$ e $Er\beta$ traslocati sulle membrane plasmatiche. Es estradiolo attiva MAPK e aumenta cAMP.

ESTROGENI

17 β -estradiolo, estrone ed estriolo

AZIONI FISIOLOGICHE

Ormoni circolanti ma anche sintesi locale (es CA mammella)

1. Crescita e sviluppo

Femmine: sviluppo apparato riproduttivo femminile (vagina, utero, tube) e sviluppo caratteri secondari femminili. Crescita puberale ossa lunghe e saldatura epifisi.

Maschi: Crescita puberale ossa lunghe e saldatura epifisi.

2. controllo neuroendocrino ciclo mestruale

nella fase follicolare gli ES esercitano effetti inibitori sul rilascio di FSH e LH ma a metà ciclo si genera un feed-back positivo (picco LH e FSH → ovulazione)

nella fase luteinica gli ES ↓ LH e FSH mentre il PR ↓ rilascio di GnRH ipotalamo (↓ frequenza picchi) e ↑ rilascio LH ipofisario (↑ ampiezza picchi)

3. effetti sull'apparato riproduttivo durante il ciclo

Fase follicolare (proliferativa) : $E\alpha$ → proliferazione endometrio ed induzione rec PR

Fase luteinica (secretoria) PR-A → inibizione dell'att proliferativa degli ES, induz secrezioni e prolif vasi. Preparazione all'impianto

Tube: ES stimolano la prolif e differenziazione, stim motilità (PR inibisce).

Miometrio: ES aumentano contrazione (PR riduce).

Cervice: ES aumentano produz muco acquoso e fluido, che favorisce la penetrazione degli spermatozoi

(PR muco viscoso)

4. azioni metaboliche

rec ES nell'osso, SNC, fegato, cuore, endotelio vasi

OSSO: ↓ riass osseo ed aum massa ossea.

Diminuiscono num ed attività osteoclasti, per inibiz rilascio di citochine di derivaz osteoblastiche che stimolano gli osteoclasti (IL-1, IL-6, TNF α), o per aumento di fattori antiriassorbitivi (TGF- β , IGF-1, etc)

Aumentano l'apoptosi degli osteoclasti, sia direttamente che aumentando la sintesi di **osteoprotegerina (OPG)** «falso recettore» che compete con ligando di RANK (RANK-L) per il recettore RANK (Recettore attivante NF-kB).

Aum idrossilasi che attiva vit D

Stimolano l'attività degli osteoblasti, e la sopravvivenza degli osteociti.

FEGATO

Metabolismo lipoproteine: lieve ↑ trigliceridi e ↓ colesterolo tot, ↓ LDL e ↑ HDL.

Effetti epatici:

↑ secrezione biliare di colesterolo e ↓ secr ac biliari → calcoli

↑ aumento sintesi fattori coagulazione II, VII, IX, X e XII, ↓ dei fattori anticoagulanti AT III, proteina C e proteina S

Potenziam att procoagulativa e fibrinolitica

SNC

Studi retrospettivi dimostrano che gli ES migliorano l'umore e le funzioni cognitive, e ritardano la comparsa l'Alzheimer.

Uno studio prospettico recente contraddice qs conclusioni

Sistema CV

Protezione CV per favorevole bilancio delle lipop, riduzione dell'attività sistema renina-AT, e aumento NO endoteliale (vasodil).

Ritenzione idrica attraverso diversi mecc:

↑ assunzione liquidi e sintesi AVP

↑ riass Na+

PREPARAZIONI

- per os
- **estradiolo** (prep micronizzata per aum l'ass intest)
- **etinilestradiolo** (+ potente degli estr coniugati) il gruppo in C17 inibisce il first pass epatico)
- **mestranolo** (3-metil etere dell'etinilestradiolo)
- **estrogeni coniugati** es esteri solfato dell'estrone e di estrogeni equini (es equilina; vd Premarin), **estropipato** (estrone solfato stabilizzato con piperazina)

- cerotti transdermici (sop estradiolo)

- i.m. (anche DEPOT) **estradiolo valerato o cipionato, estrogeni coniugati**
-
- Crema per appl vaginali (estradiolo ed estrogeni coniugati)
- Anello vaginale
- Emulsione e creme per uso topico

farmacocinetica

- Estradiolo è rapidamente metabolizzato (T/2 minuti) nel fegato dalla 17 β -OH-SDH ad estrone e poi ad estriolo.
- Anche metabolizz via CYP3A4 (fegato) e CYP1A e CYP1B1(extraepatico)
- Hanno circolo enteroepatico
- EES T/2 13-27 ore.
- Metabolizzato a 6 o 3-metileteri (mestranolo).

IMPIEGHI TERAPEUTICI

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (TOS) IN MENOPAUSA

- prevenzione dell'osteoporosi (ma anche bifosfonati)
- riduzione sintomi vasomotori
- prevenzione coronaropatie
- prevenzione atrofia urogenitale

Nella TOS in donne non isterectomizzate, associare un PR per prevenire l'iperplasia endometriale (e il CA all'endometrio)

Le dosi nella TOS sono inferiori di ql nella contraccezione (estrogeni coniugati 0,625 mg= EE 5-10 ug)

MANCATO SVILUPPO OVARICO

- es disgenesia ovarica con nanismo (s di Turner)
- es ipopituitarismo

CONTRACCEZIONE/ CONTROLLO DEL CICLO (inibiz ovulazione)

prevenire gravidanze indesiderate

regolarizz flussi mestruali e riduz menorragie/metrorragie (e anemia associata)

riduz dismenorrea

riduz gravidanze ectopiche

riduz cisti ovariche funzionali

tratt endometriosi

ACNE/IRSUTISMO

(indicate le prep in assoc con progestinici gonani)

Effetti collaterali

NEOPLASIE

DES e AdenoCA vagina in utero

Gli ES sono cancerogeni in molte specie mammiferi. **Il loro effetto è dose-dip.**

Studi degli anni 80' mostrano un aumento 5-15 volte di CA endometrio. Associare un progestinico

Permane un rischio minimo CA mammella, anche con bassi dosaggi.

Il rischio si normalizza (5 anni) dopo la sospensione

Patogenesi:

- i) Aum proliferazione
- ii) Metaboliti chinonici dei 4-OH-catecoli (CYP1B1)

EFFETTI METABOLICI E CARDIOVASCOLARI

Aumento patologie biliari

Aumento trombosi venosa (con bassi dosaggi il rischio è ridotto) in donne sane e con preesistenti patologie CV.

ALTRI

nausea, vomito

dolorabilità seno, edema

emicrania

SERM (modulatori selettivi recettore degli estrogeni)

farmaci che si legano al recettore per gli estrogeni inducendo effetti agonisti o antagonisti, a seconda di

- isoforma del recettore legato ($ER\alpha$ e $ER\beta$)**
- presenza di modulatori recettoriali co-attivatori e co-repressori**

tentativo di selezionare una risposta tessuto dipendente, mitigando o annullando gli effetti negativi degli estrogeni

Raloxifene (osteoprososi)

Lasofoxifene (osteoporosi)

Bazodoxifene (osteoporosi)

Tamoxifene e toremifene (CA mammella)

Sono tutti inibitori di ($ER\alpha$ e $Er\beta$) e bloccano il legame con l'estradiolo. Tuttavia le conformazioni recettoriali indotte sono ligando-specifiche e conducono al reclutamento di diversi attivatori e repressori

TAMOXIFENE (Kessar cp, Novafem cp, Nolvadex cp)

TOREMIFENE (Fareston cp)

tratt del CA mammella responsivo agli ES nello stadio avanzato.
come adiuvante alla radio- chemioterapia e ter chirurgica nei primi stadi.

Prevenzione donne ad alto rischio

effetti agonisti sull'osso, utero e sistema CV.

Previene il riass osseo e riduce il rischio di coronaropatie nelle donne in postmenopausa (bassi livelli di ES circolanti) ma non in età fertile.

Aumenta il rischio di CA all'endometrio (6 volte) e di tromboembolismo venoso (2-3 volte)

Causa sindromi vasomotorie (causa di sospensione terapia) nelle donne in postmenopausa. Nausea e cataratta.

Riduce LDL

RALOXIFENE (Optruma cp, Evista cp)

approvato per il tratt osteoporosi in postmenopausa

effetti agonisti sull'osso (riduz riass) con minore rischio di fratture (50%)

MA non riduce le vampate.

NON stimola l'endometrio.

Effetti positivi sul profilo lipidico (↓ LDL e colest tot, invariati HDL e trigliceridi)

Ma i dati clinici non confermano gli effetti protettivi sulle coronaropatie

Effetti preventivi sul CA mammella

Aumentato rischio di tromboembolismo (3 volte)

LSOFOXIFENE (Fablyn cp) BAZEDOXIFENE (Conbriza)

Combinazioni sperimentali SERM-estrogeni

La strategia intende sommare le azione benefiche degli estrogeni (prevenzione vampate e osteoporosi) con quelle dei SERM su mammella e endometrio

Risultati preclinici incoraggianti. Efficacia clinica e sicurezza da documentare.

Antagonisti puri

CLOMIFENE (Clomid, Serofene)

Infertilità in donne anovulatorie e sterili, con asse ipot-ipof-ovaio nella norma

Mecc: inibisce l'effetto degli ES sul rilascio di gonadotropine a livello ipofisario

Somm per os lungo T/2 (5-7 gg)

eff coll

iperstimolaz ovarica, parti gemellari, cisti ovariche
disturbi della vista, vampate

FULVERSTRANT (Faslodex)

CA mammella tamoxifene-resistente.

Lega entrambi i rec, ma aumenta la degradazione di ER α e protegge ER β .

Somm i.m. Lento rilascio (1 mese)

Eff coll: vampate, sintomi GI, cefalea, faringite, dolore alla schiena

INIBITORI DELLA SINTESI DI ESTROGENI (INIBITORI della AROMATASI)

La somministrazione di analoghi/antagonisti GnRH blocca la sintesi di ormoni dall'ovaio MA NON la sintesi periferica a partire dagli androgeni surrenalici

Ruolo del CA alla mammella

Localizzazione dell'aromatasi:

cell granulosa (ovaio)

cell sertoli e leydig (testicolo)

stroma tessuto adiposo

placenta

osso

cervello

blastocisti preimpianto

cell tumorali producono localmente estrogeni

Aminoglutetimide: inibitore dell'aromatasi non selettivo

Infatti, inibisce anche la reazione di trasformazione del colesterolo in pregnenolone a livello surrenalico (inibisce quindi tutta la sintesi di estrogeni, progestinici, androgeni).

Inoltre è sedativo

Inibitori steroidei (analoghi dell'androstenedione: formestano, esemestano).

Inibitori irreversibili («suicidi»).

Hanno attività androgenica

Inibitori non steroidei
(anastrozolo, vorozolo, letrozolo)

Inibitori reversibili

Preferiti agli steroidei perché:

attivi per os

rapidità d'azione

soppressione completa dei livelli estrogeni (eff coll vampate)

assenza di effetti androgenici

USO: Ca mammella

Sono altamente efficaci e forse superiori a tamoxifene

Non aumentano Ca utero e TEV

Inducono vampate di calore

Non producendo gli effetti di tamoxifene su osso vanno somministrati con bifosfonati

PROGESTERONE

Il Progesterone è secreto dall'ovaio (spec corpo luteo), e in caso di gravidanza, dalla placenta.

Rec nucleari (PRE) con variazione di trascrizione.

Forma A e B (unico gene, signif clinico-farmacologico?)

PR-B sembra mediare le azioni stimolatorie del PR sui tessuti, PR-A le inibisce.

PR-A sembra mediare gli effetti antiestrogenici sull'endometrio.

PR-B gli effetti sulla gh mammaria

Anche effetti non genomici rapidi

Localizzazione meno diffusa dei recettori ES

tratto riproduttivo femm

gh mammaria

SNC

ipofisi

progestinici

L'effetto clinico dei progestinici di sintesi dipende dalla affinità per 5 diversi tipi di recettori:

Progesterone (A e B)

Androgeni

Estrogeni

Glucocorticoidi

Mineralcorticoidi

PROGESTERONE E 17- α -PROGESTERONE (PREGNANI)

idrossiprog caproato (im), medrossiprog acetato (MPA) e megestrolo acetato (per os)

DER 19-nortestosterone (ESTRANI)

Noretindrone. Noretindrone acetato, noretinodrel, etinodiolo (\rightarrow etindrone)

DER 19-nor progesterone

Nomegestrolo, nestronone e trimegetone

DER 19-nortestosterone con sost etilico in al C13 \rightarrow GONANI

norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato, norelgestromina, gestodene, dienogest

DER SPIRONOLATTONE

Drospirenone

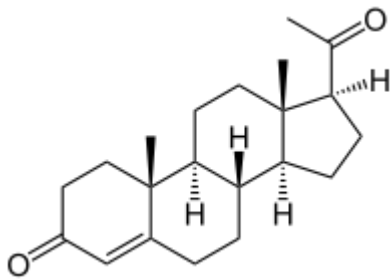
PROGESTERONE E 17- α -PROGESTERONE (PREGNANI)

idrossiprog caproato (im), medrossiprog acetato (MPA), megestrolo acetato e clormadinone acetato (per os). Ciproterone

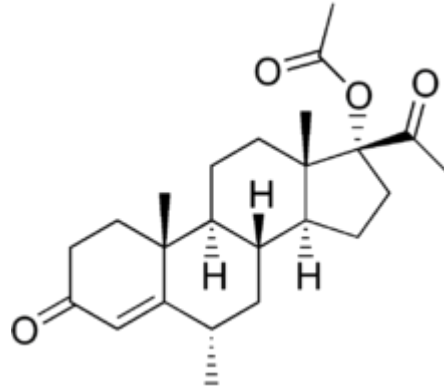
(selettivi, att simile a ql del progesterone)

terapia sostitutiva o eff progestativi. Anche contraccettiva (MPA ip)

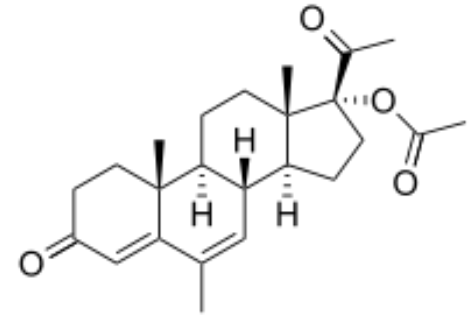
Ciproterone acetato: debole Prog con att antiandrogena (ago parziale)



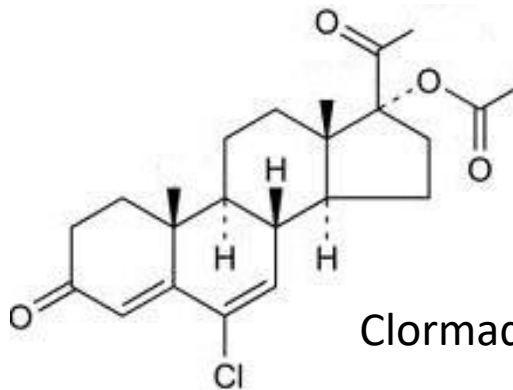
progesterone



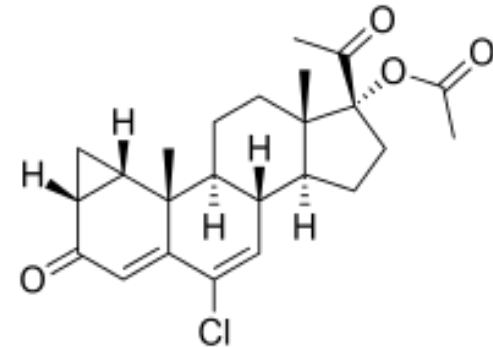
Medrossiprogesterone acetato



Megestrolo acetato



Clormadinone acetato

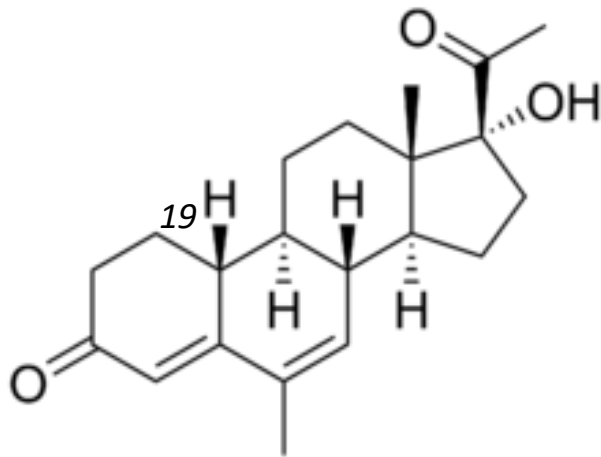


Ciproterone acetato

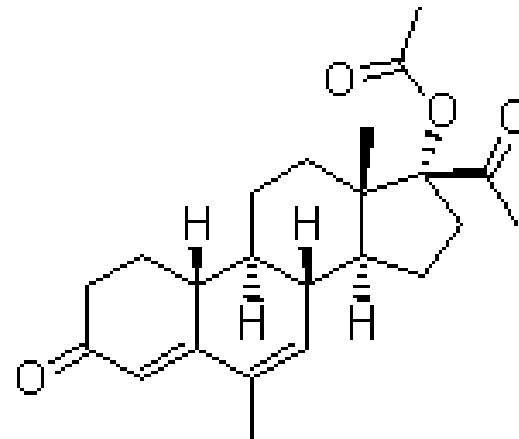
DER 19-nor progesterone

Nomegestrolo, nestrone e trimegetone

Maggiore selettività rec PR e minore att androgenica
contraccezione



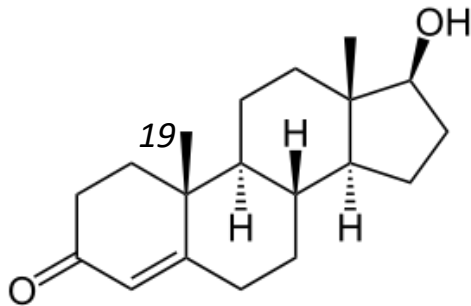
nomegestrolo



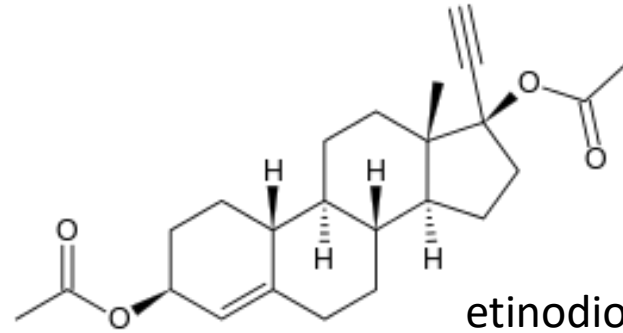
Nomegestrolo acetato

DER 19-nortestosterone (ESTRANI)

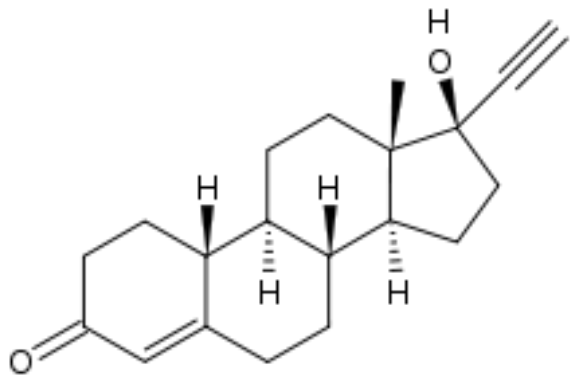
Noretindrone. Noretindrone acetato, noretinodrel, etinodiolo (→ etindrone)
attiv progestativa ma non selettivi (att androgena, estrogena, antiestrogena)
Contracezione



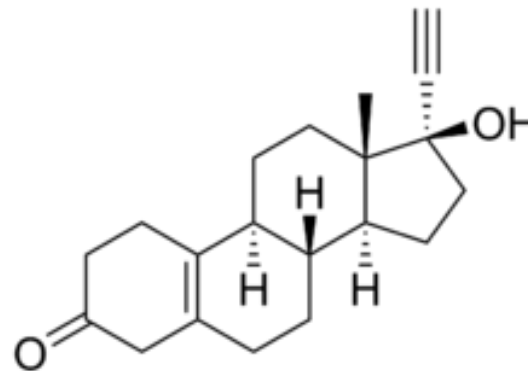
testosterone



etinodiolo



Noretindrone (o noretisterone)



Noretinodrel

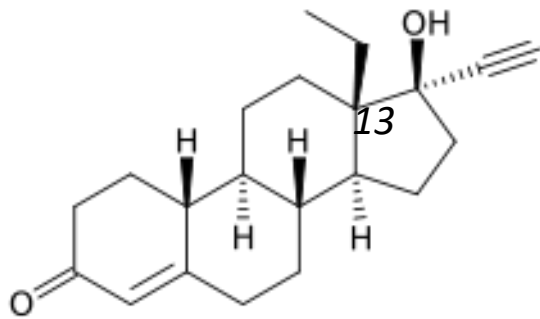
(mestranolo/noretinodrel= ENOVID, US 1957)

DER 19-nortestosterone con sost etilico in al C13 → GONANI

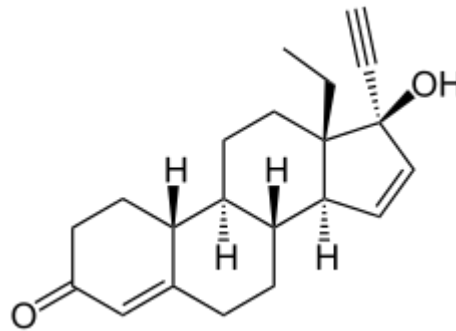
norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato, gestodene, dienogest

più potenti e con minore/nulla att androgena dei 19-nor (= minori effetti collaterali a parità di efficacia)

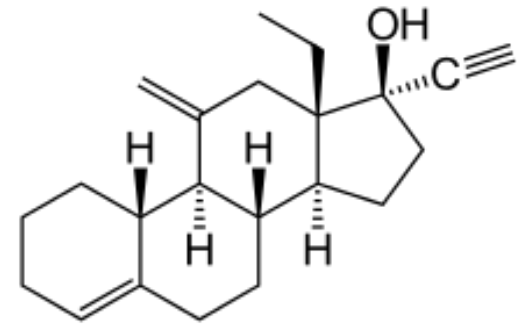
Contraccezione, endometriosi



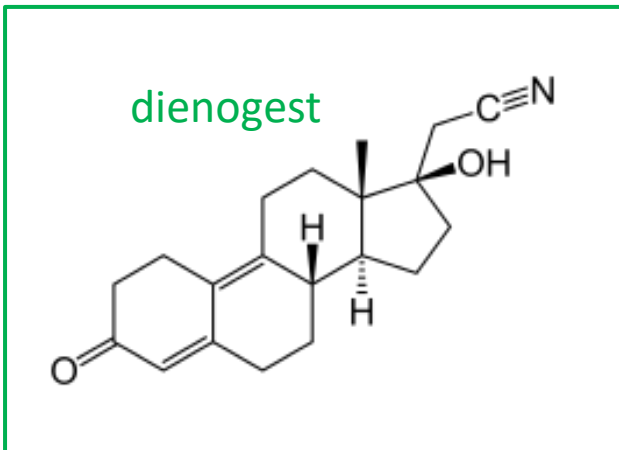
levonorgestrel



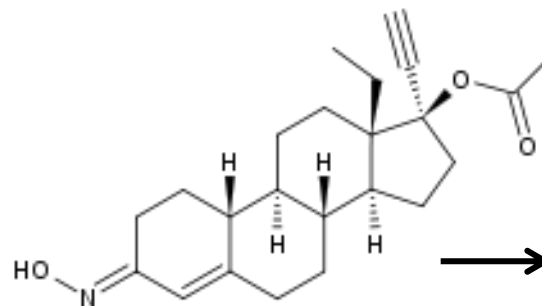
gestodene



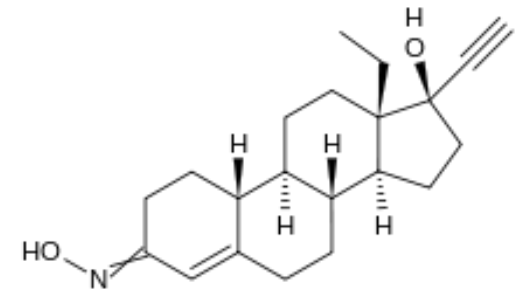
Desogestrel



dienogest



norgestimato



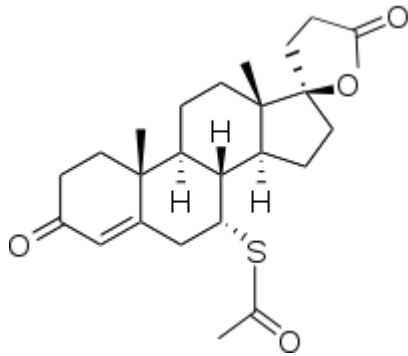
norelgestromina

DER SPIRONOLATTONE

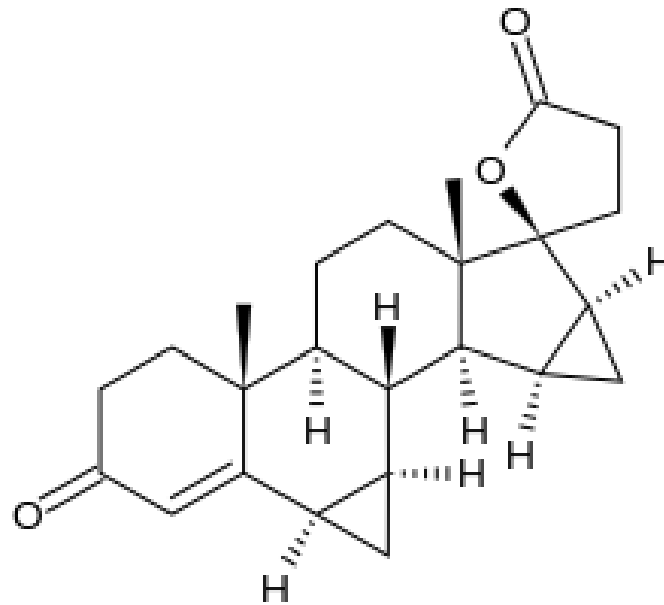
Drospirenone

Antimineralcorticoide e antiandrogeno

Contracezione



Spironolattone



drospirenone

AZIONI FISILOGICHE

tratto riproduttivo: effetti progestativi

riduz proliferazione endometriale da ES e sviluppo endometrio secretorio

stim gh endocervicali a produrre muco viscoso

soppressione contrattilità uterina

Gh mammaria

proliferazione gh mammaria (sinergismo con ES)

effetti SNC

aum temp corporea in corrisp dell'ovulazione (ca 0,6°C)

eff ipnotici

effetti metabolici

I progestinici riducono la tolleranza al glucosio (il progesterone è inefficace)

Progesterone e progestinici aumentano LDL e riducono HDL

der 19-nor testost ↓ HDL più pronunciata (eff androgeno) che può portare ad antagonizzare gli effetti degli estrogeni sulle HDL (ma non sulle LDL).

Il progesterone micronizzato non ha qs effetto

I gonani hanno un migliore profilo lipidico

Il drospirenone apporta effetti vantaggiosi sul sist CV (antimineralcorticoide e antiandrogeno)

farmacocinetica

- Progesterone. Rapido metabolismo primo passaggio T/2 5 min
- Prep micronizzate 100-200 mg, ma cmq biodisp bassa
- Sol oleose per im, gel vaginale, dispositivi intravaginali
- Impianti sc
- Progestinici di sintesi T/2 lunghi: noretindrone 7 ore, MPA 24 ore, gestodene 12 ore,...

Usi terapeutici

- Contraccezione
- TOS

Modulatori selettivi dei recettore del PR (SPRM)

Agonisti parziali rec PR

MIFEPRISTONE (Ru 486) (mifedrex, mifegyne)

Derivato del noretindrone

agonista parziale dei rec PR non selettivo perché esercita anche azioni antigluco corticoidi e antiandrogene

In combinaz con PG utilizzato per indurre aborto entro 49 giorni (1-3 cp 200 mg)

Le PG somm 48 ore dopo mifepristone facilitano l'espulsione del feto

Sulprostone (im), gemeprost (intravaginale), misoprostolo (per os)

Effetto collaterale: emorragia vaginale (in genere 8-17 gg).

Raramente, può essere particolarmente abbondante da richiedere ospedalizzazione, trasfusione o raschiamento

NON somm a donne in trattamento cronico con GC (insuff surrenalica!)

ULIPRISTAL (Esmya, Ellaone)

Der 19-nor progesterone. Più selettivo del mifepristone perché non ha azione antagoniste rec GC

Inibisce l'ovulazione e l'impianto endometriale dell'ovulo fecondato.

Tratt pre-operatorio fibromi uterini o tumori benigni utero (**Esmya cp 5 mg**)

Contraccezione di emergenza (fino a 5 gg) **Ellaone 1 cp 30 mg**

Effetti collaterali: dolori addominali, cefalea

contraccezione

1. ESTRO-PROGESTINICI per os

efficacia teorica 99,9%, efficacia d'uso 97-98%

estrogeno: etinilestradiolo (15-50 ug). Anche estradiolo.

Progestinico: 19-nor (da 50 ug a 1 mg), 19-nor PG (nomegestrolo)

21 + 7 o 24 + 4 giorni liberi (emorragia da sospensione)

1. MONOFASICHE (dosaggi fissi x 21 gg)
2. BIFASICHE (11 +10, con aum del progestinico per mimare la fase luteinica)
3. TRIFASICHE (6+5+10 o 7+7+7)
4. QUADRIFASICHE contenenti ESTRADIOLO (KLAIRA)

Le multifasiche permettono di ridurre il carico totale di ormoni, e avvicinare i livelli alle variazioni fisiologiche

meccanismo

blocco ovulazione, a vari livelli (ipotal, ipofisi)

inoltre effetti sull'utero (motilità, muco)

TIPO DI PILLOLA	N PZ	COMPOSIZIONE
Arianna [®]	7	etinilestradiolo 0.015mg/gestodene 0.06mg
Yasmin [®]	11	etinilestradiolo 0.03mg/drospirenone 3mg
Yasminelle [®]	7	etinilestradiolo 0.02mg/drospirenone 3mg 21/7
Yaz [®]	10	etinilestradiolo 0.02mg/drospirenone 3mg 24/7
Klaira [®]	7	estradiolo valerato 1-3mg/dienogest 2mg
Belara [®]	5	etinilestradiolo 0.03mg/clormadinone 2mg
Fedra [®]	7	etinilestradiolo 0.02mg/gestodene 0.075mg
Ginoden [®]	4	etinilestradiolo 0.03mg/gestodene 0.075mg
Cerazette [®]	4	desogestrel 0.075mg
Practil 21 [®]	2	etinilestradiolo 0.03mg/desogestrel 0,15mg
Mercilon [®]	5	etinilestradiolo 0.02mg/desogestrel 0.15mg
Harmonet [®]	3	etinilestradiolo 0.02mg/gestodene 0.075mg
Tri-Minulet [®]	1	etinilestradiolo 0.03mg/gestodene 0.05mg
Estinette [®]	3	etinilestradiolo 0.02mg/gestodene 0.075mg
Diane [®]	1	etinilestradiolo 0.035mg/ciproterone acetato 2.0mg
Loette [®]	3	etinilestradiolo 0.02mg/levonorgestrel 0.1mg
Planum [®]	2	etinilestradiolo 0.03mg/desogestrel 0.15mg
Miranova [®]	2	etinilestradiolo 0.02mg/levonorgestrel 0.1mg
Securgin [®]	1	etinilestradiolo 0.02mg/desogestrel 0.15mg
Lucille [®]	1	Etinilestradiolo 0,030-0,035mg/desogestrel 0,050- 0.150mg
Milvane [®]	1	etinilestradiolo 0.03mg/gestodene 0.05mg
Lybella [®]	2	etinilestradiolo 0.03mg/clormadinone acetato 2mg
Totale	84	

TABLE 1

Triphasic oral contraceptive regimens ranked by lowest total estrogen dose.

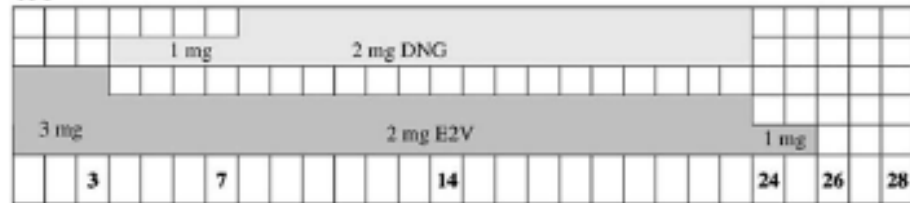
Triphasic preparation (manufacturer [reference])	Ethinyl estradiol			Name	Progestin dose (mg/d)	No. of days	Total dose per cycle (mg)
	Dose (mg/d)	No. of days	Total dose per cycle (mg)				
Cyclessa (Organon [4])	0.025	7	0.525	Desogestrel	0.100	7	2.625
	0.025	7			0.125	7	
	0.025	7			0.150	7	
Ethinyl estradiol and gestodene [10]	0.030	6	0.680	Gestodene	0.050	6	1.65
	0.040	5			0.070	5	
	0.030	10			0.100	10	
Tri-Levlen (Berlex [15])	0.030	6	0.680	Levonorgestrel	0.050	6	1.925
	0.040	5			0.075	5	
	0.030	10			0.125	10	
Triphasil (Wyeth-Ayerst [16])	0.030	6	0.680	Levonorgestrel	0.050	6	1.925
	0.040	5			0.075	5	
	0.030	10			0.125	10	
Trivora (Watson [17])	0.030	6	0.680	Levonorgestrel	0.050	6	1.925
	0.040	5			0.075	5	
	0.030	10			0.125	10	
Ortho-Novum 7/7/7 (Ortho-McNeil)	0.035	7	0.735	Norethindrone	0.500	7	15.75
	0.035	7			0.750	7	
	0.035	7			1.000	7	
Ortho Tri-Cyclen (Ortho-McNeil [14])	0.035	7	0.735	Norgestimate	0.180	7	4.515
	0.035	7			0.215	7	
	0.035	7			0.250	7	
Tri-Norinyl (Searle [13])	0.035	7	0.735	Norethindrone	0.500	7	15.75
	0.035	7			0.750	7	
	0.035	7			1.000	7	

Contraccettivo quadrifasico

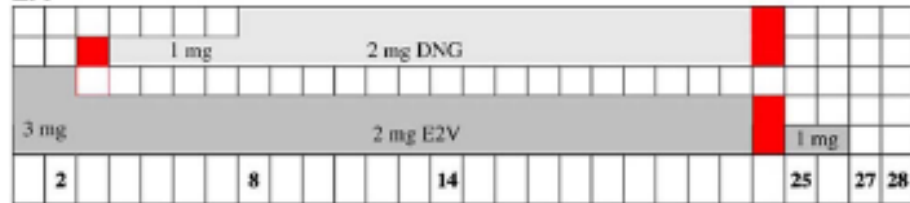
Combinazione di estradiolo valerato (E2V) e dienogest (Klaira® di Bayer/Schering). Formulazione quadrifasica, con 2 giorni liberi, per meglio controllare il ciclo (ridurre amenorrea, sanguinamenti, etc). Vantaggi rispetto alle altre formulazioni:

- minore impegno epatico (quindi no effetto sui fattori coagulazione o altre proteine es angiotensinogeno)
- Migliore profilo lipidico (↑HDL, ↓LDL)

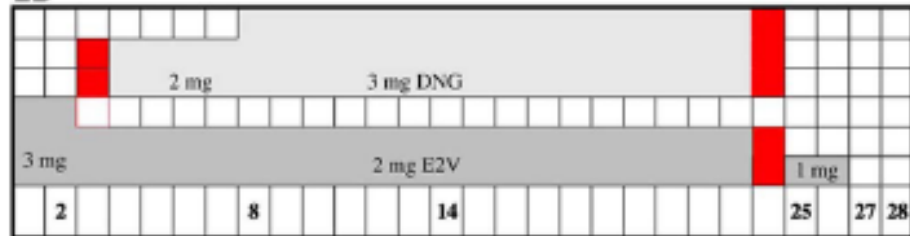
1A



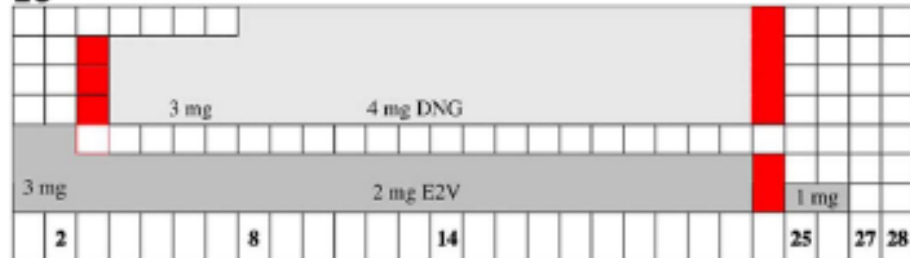
2A



2B



2C



Klaira®

Drospirenone

Analogo del 17α -spironolattone che ricorda la struttura del progesterone
E' considerato un progestinico di IV generazione

Ha attività anti-mineralcorticoide e anti-androgenica

Etinilestradiolo/drospirenone **30 μ g/3 mg** (21/7 regime; Yasmine[®])

Etinilestradiolo/drospirenone **20 μ g/3 mg** (21/7 regime; Yasminelle[®])

Etinilestradiolo/drospirenone **20 μ g/3 mg** (24/4 regime; Yaz[®])

USO

1. Contraccezione (efficacia 99%)

2. Acne

3. Disturbo disforico premestruale (PMDD), una forma severa di sindrome premestruale che colpisce circa 3-5% delle donne USA (DSM-IV).

Cause ignote: slatentizzazione di un disturbo del sistema serotoninergico indotto dal ciclo?

Meccanismo d'azione

- Inibiz rilascio gonadotropine (feed-back negativo centrale). Blocco dell'ovulazione per inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie.
- La combinazione 24/4 sembra dare una inibizione più profonda della 21/7.
- Il rischio di gravidanza è maggiore se si dimentica di assumere il farmaco con etinilestradiolo a ridotto dosaggio (20 µg).

- **Altri effetti**
- Effetto anti-mineralcorticoide (antag rec MR per aldosterone)
- I comuni Progestinici usati nei contraccettivi orali, **non** hanno attività anti-mineralcorticoide.
- **Iperkaliemia.** Attenzioni alle pz a rischio
- **Profilo neutro o favorevole sulle lipoproteine:** aumenta HDL e riduce LDL.
- Ma aumenta trigliceridi
- Intolleranza al glucosio?

Farmacocinetica

- Assorbimento elevato. Effetto cibo (ma non clinicam significativo)
- Elevato first pass epatico (prevalentemente indipendente dai CYP).
- Elim fecale e renale (ridotta eliminaz in pz con insuff renale ed epatica)
- Elevato T/2: **30 ore (etinilestradiolo 24 ore)**

Effetti collaterali

- Di norma ben tollerato
- Cefalea, gonfiore, dolore al seno e nausea (tendono a ridursi dopo i primi cicli). L'effetto è minore per le preparaz con etinilestradiolo 20 µg.
- Le preparaz contenenti 20 µg etinilestradiolo danno maggiore rischio di emorragie (sanguinamenti irregolari) e sanguinamenti intermestruali
- Diversi studi hanno messo in evidenza un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (1.5) in preparazioni contenenti drospirenone ed EES
- **Controindicazioni**
- Le stesse dei contraccettivi orali

2. ESTROPROGESTINICI applicati localmente con dispositivo a lento rilascio (NUVARING)

Anello vaginale che rilascia giornalmente 120 ug etonogestrel (metabolita del desogestrel) + 15 ug EE
(3 settimane d'uso + 1 sett libera)

3. ESTROPROGESTINICI in cerotto (EVRA)

EES (600 ug) + norelgestromina (NGMN) (6mg)
(17-deacetil-norgestimato. Met attivo del norgestimato)
Rilascia giornalmente (per 1 settimana) 20 ug EES e 150 ug NGMN

Cambiare ogni settimana, per 3 settimane. 1 settimana libera.
Migliore compliance e stabilità dei livelli plasmatici. Reversibilità dell'effetto anticoncezionale alla sospensione.

Stessi effetti collaterali dei contracc orali. Cefalea e nausea.
Rimane il rischio di tromboembolismo venoso
Reazioni allergiche da contatto

4. MINIPILLOLA (pill Pincus)

solo progestinico, senza interruzione
efficacia d'uso 96-97.5 %

**levonorgestrel 30 ug, noretindrone 350 ug al giorno, senza interruzione
MPA 150 mg ip depot (ogni 3 mesi)**

Impianti subdermici

Norplant (6 capsule di silicone cont 36 mg levonorgestrel) copertura 5 anni

Jadell (2 bastoncini di silicone cont 75 mg etornorgestrel) (5 anni)

Anello vaginale a base di progesterone (1 anno) o levonorgestrel (5 anni)

mecc

blocco ovulazione, ma meno efficacemente degli estroprog

aum consistenza del muco (eff barriera)

alterazioni endometriali che indeboliscono l'impianto

3. Contraccezione d'emergenza (PILLOLA POSTCOITALE)

Inizialmente utilizzati:

estrogeno da solo

es. etinilestradiolo 2.5 mg due volte al dì x 5 giorni

estroprogestinico ad alti dosaggi assunto per due volte a distanza di 12 ore

(es estradiolo 100ug + norgestrel 1mg)

Ora commercializzati:

1. Levonorgestrel

LEVONELLE 2 cp x 750 ug (a distanza 12 ore)

NORLEVO, LONEL 1 cp 1.5 mg

Assumere entro 12 ore e non oltre 72 ore dal rapporto a rischio (90-98%). L'efficacia decresce con il tempo.

non è efficace se c'è stato l'impianto.

Mecc: accorciano il tempo di transito dell'ovulo

2. Ulipristal acetato (ELLAONE) 1 cp 30 mg

Assumere non oltre i 5 giorni dal rapporto a rischio

Mecc:

1. inibiz o ritardo ovulazione per ↓ rilascio LH (feedback su ipotal e ipofisi)

2. Inibisce impianto (antagonista PR-A)

Effetti collaterali: pillole estroprogestiniche

ridotti con l'uso di pillole a basso dosaggio di ES e PROG (sop gonani)
Scarsi in donne senza fattori di rischio predisponenti (ipertensione, diabete, ...)

effetti CV

infarto; rischio per le **donne fumatrici >35 anni**
rischio di tromboembolismo venoso
ipertensione

neoplasie

↓ incidenza CA ovaie, endometrio e colon/retto
↑ CA cervice (2 volte, >5 anni e in presenza di Papilloma virus)
↑ CA fegato (2 volte dopo 4-8 anni utilizzo)
↑ CA mammella (piccolo incremento del rischio relativo in donne in età fertile (1.2))

metabolici

Studi iniziali con dosi elevate mostravano un aumento dell'intolleranza al glucosio
ipertrigliceridemia
aumento colesterolo biliare (e aum incidenze malattie colecisti)
Aggiustamento dose in donne che assumono ormoni tiroidei

altri

nausea, dolorabilità al seno (ES)
emicrania,
sanguinamenti intermestruali (dip dalla dose, potenza e rapporto ES/PROG)
Il fumo aumenta l'incidenza
assenza di emorragia da sospensione
acne, ipertricosi (eff androgeni)
aum peso (eff androgeno ?).

Effetti collaterali: pillole solo progestinico

- NO tromboembolismo venoso, nausea, dolorabilità seno, ipertensione
- No rischio CA mammella con MPA
- Ma l'attività androgenica può indurre acne.
- irregolarità mestruali, sanguinamenti (durante il primo anno)
- rischio cardiovascolare (\downarrow HDL \uparrow LDL)
- edema, aumento peso, depressione, cefalea

Effetti collaterali: pillole emergenza

- mal di testa, vertigini, tensione mammaria, crampi alle gambe e addominali
- nausea e vomito

controindicazioni

I contraccettivi orali possono contribuire ad aumentare l'incidenza e la gravità di malattie CV, tromboemboliche o neoplasie maligne, particolarmente se sono presenti altri fattori di rischio

ASSOLUTE

presenza (o storia) di malattie tromboemboliche e cerebrovascolari, infarto miocardio, coronaropatie e iperlipidemia congenita

CA mammella noto o sospetto, CA tratto riproduttivo

sanguinamenti vaginali anomali non diagnosticati

gravidanza nota o sospetta

tumori epatici o alterata funzionalità epatica

RISCHIO DI MALATTIE CEREBROVASCOLARI AUMENTA IN DONNE > 35 ANNI FORTI FUMATRICI (>15 sigarette/die)

RELATIVE

emicrania

ipertensione

diabete, e diabete gestazionale

malattie colecisti

fibromi uterini

INTERAZIONI TRA ETINILESTRADIOLO E ALTRI FARMACI

POSSONO RENDERE MENO EFFICACE L'AZIONE ANTICONCEZIONALE:

induttori del CYP3A4 (metabolizza l'etinilestr a 2-OH derivato)

rifampicina

barbiturici

isoniazide

inibitori proteasi HIV

retinoidi (per os)

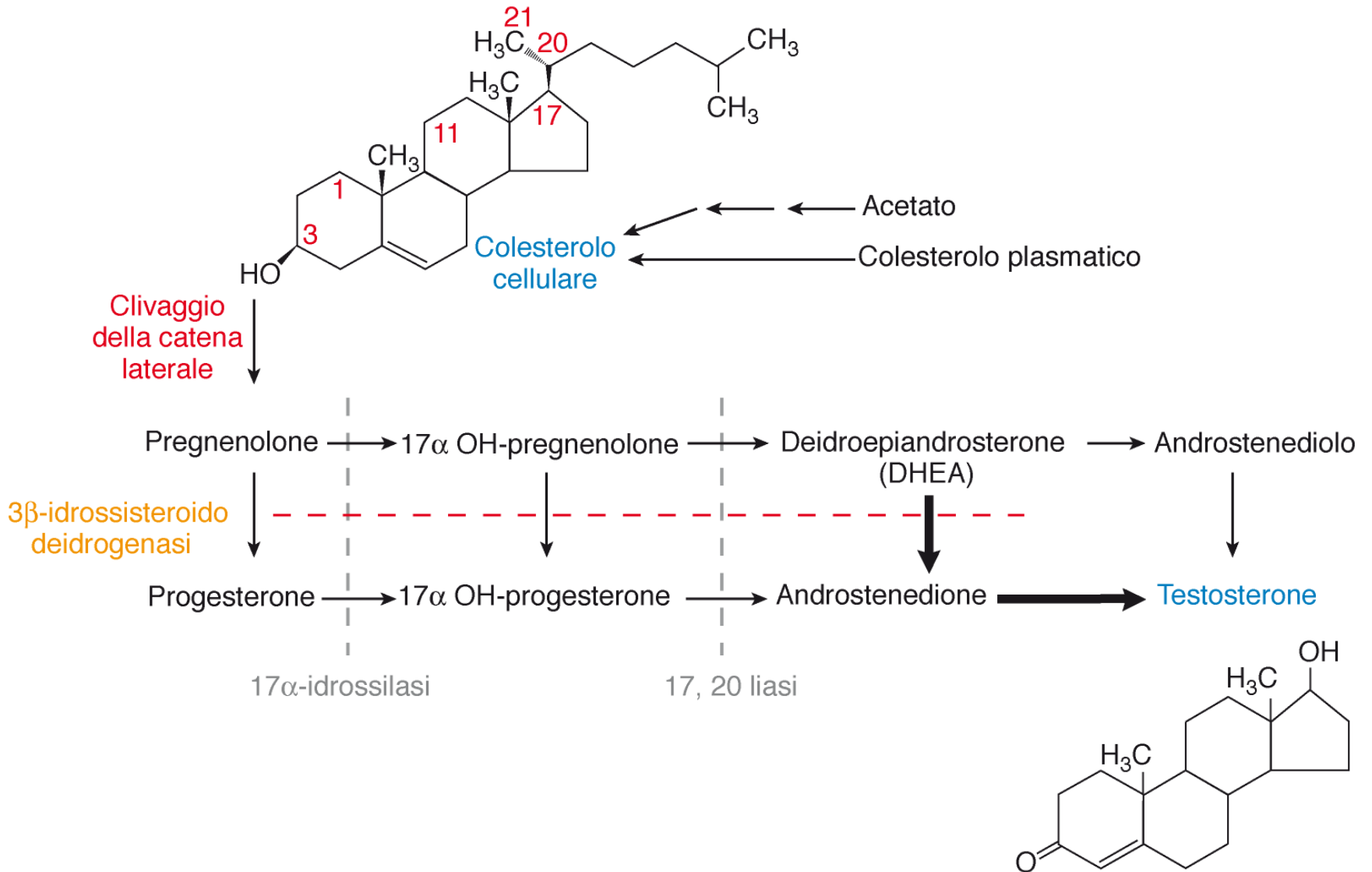
griseofulvina

antibatterici ad ampio spettro (inibiscono la flora batterica responsabile del circolo enteroepatico)

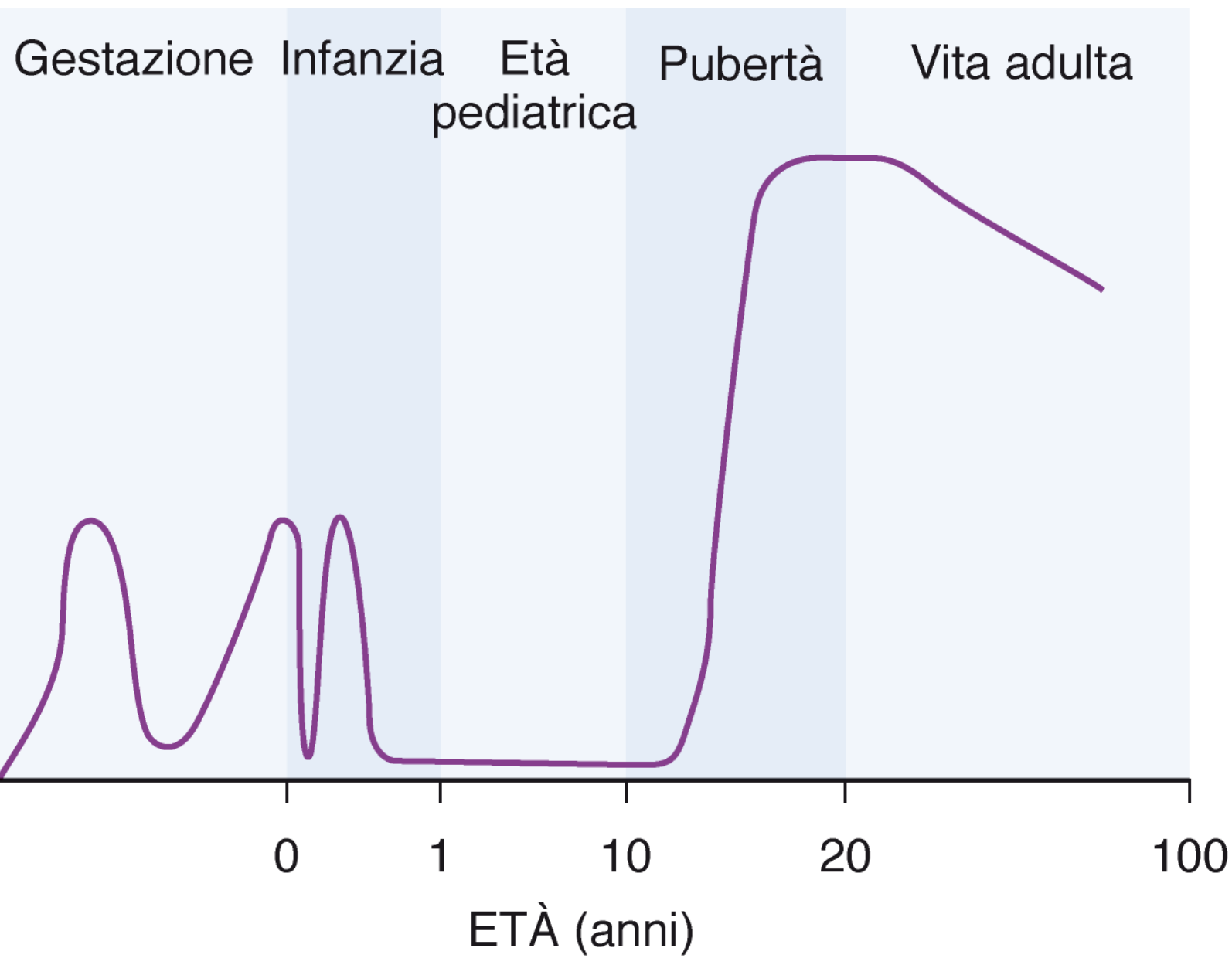
tetracicline

ampicillina

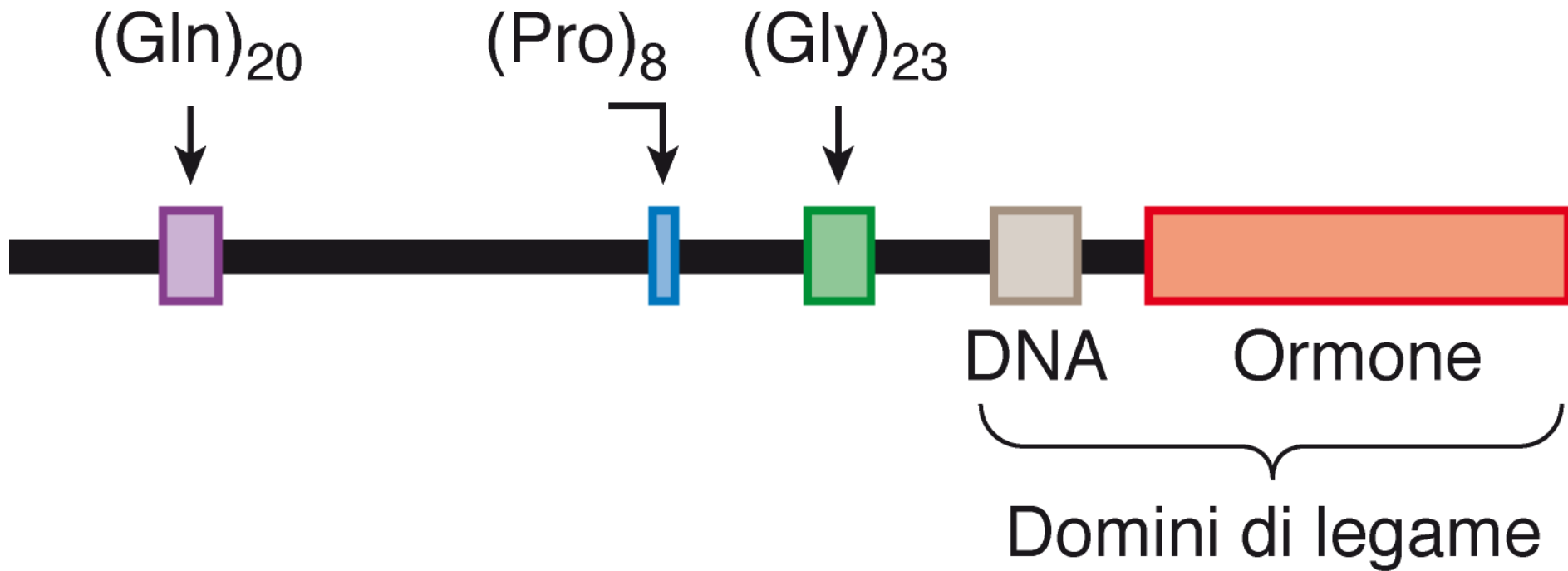
androgeni



TESTOSTERONE SIERICO, ng/dl



Recettore per gli androgeni

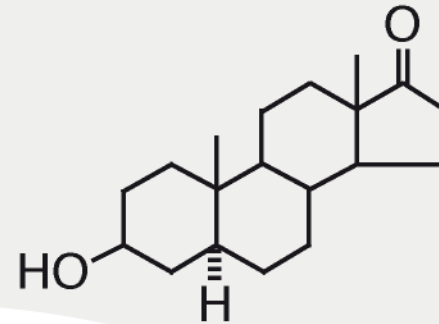
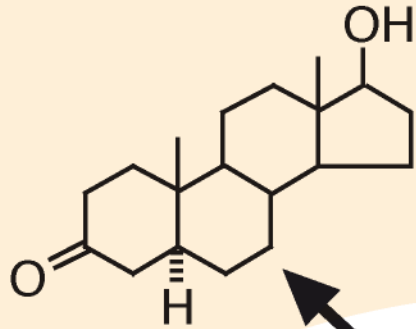


Metaboliti attivi

Metaboliti inattivi

DIIDROTESTOSTERONE

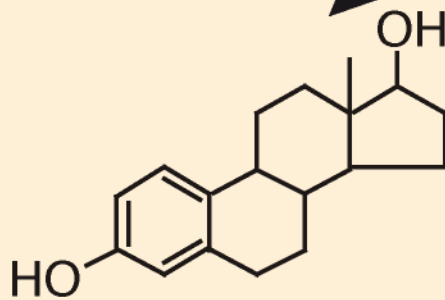
ANDROSTERONE



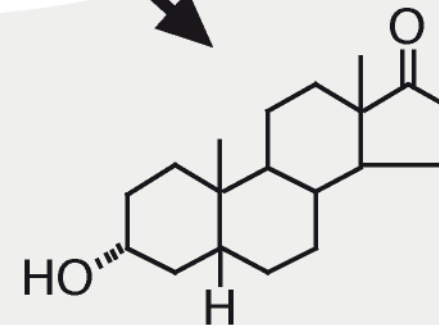
5 α -
riduttasi

CYP19
(aromatasi)

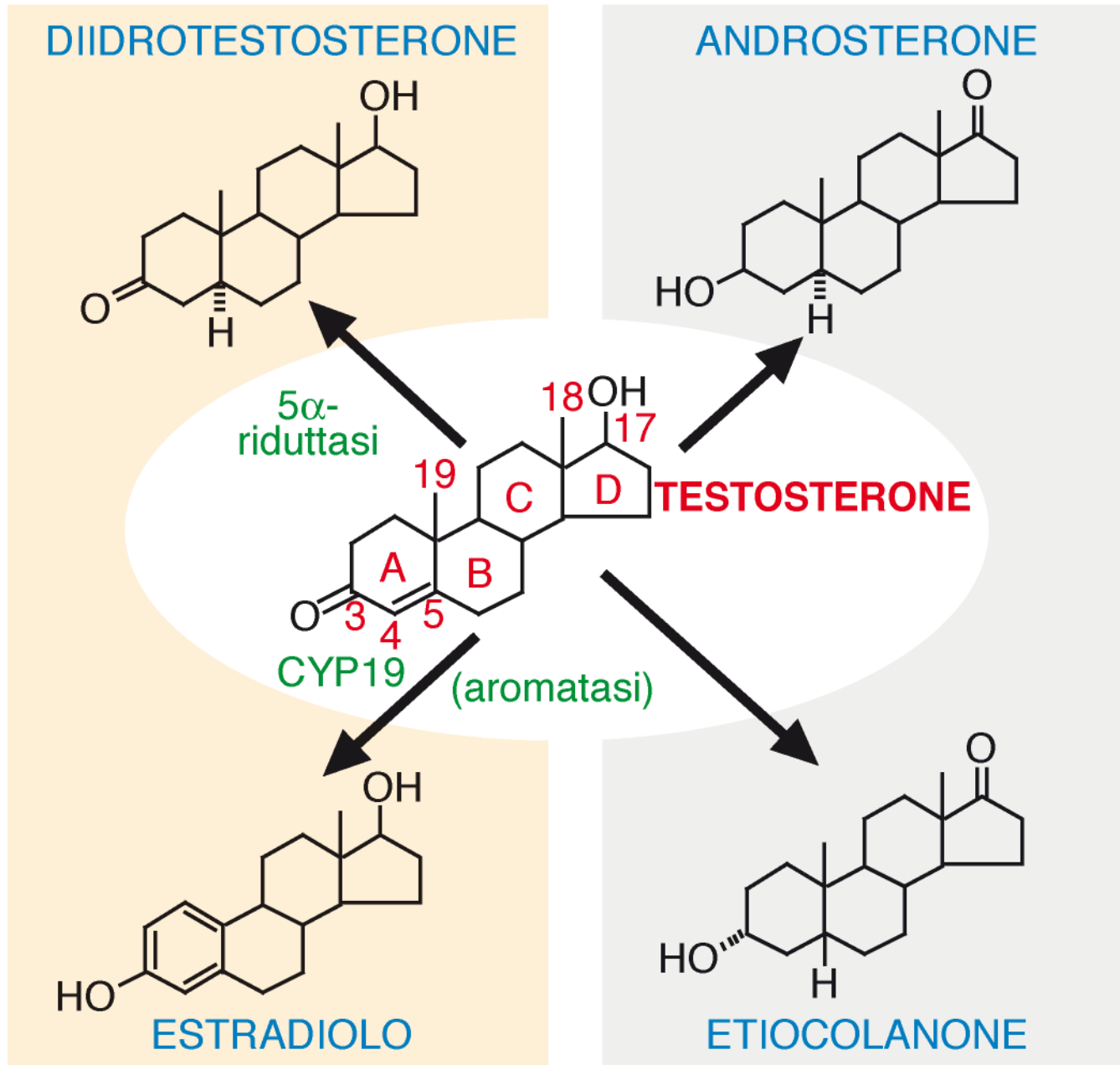
TESTOSTERONE



ESTRADIOLO



ETIOLANONE



TESTOSTERONE

5 α -
riduttasi

CYP19
(aromatasi)

Diidrotestosterone

Estradiolo

Recettore
degli androgeni

Recettore
degli androgeni

Recettore
degli estrogeni

Genitali esterni:
- *Differenziazione durante la gestazione*
- *Maturazione durante la pubertà*
- *Patologie prostatiche dell'adulto*

Follicoli piliferi:
- *Aumento della crescita durante la pubertà*

Genitali interni:
- *Sviluppo dei dotti di Wolff durante la gestazione*

Muscolo scheletrico:
- *Aumento della massa e della forza durante la pubertà*

Eritropoiesi
Osso

Osso:
- *Aumento della densità di saldatura delle epifisi*

Libido

Preparazioni farmaceutiche

Il testosterone somministrato per os viene rapidamente assorbito ma altrettanto rapidamente metabolizzato nel fegato non garantendo adeguate concentrazioni seriche

Esteri del testosterone

(sciolti in olio e somministrati i.m.)

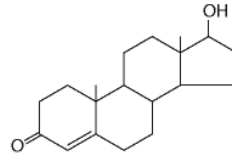
Androgeni alchilati

Minor metabolismo epatico ma meno potenti e epatotossici

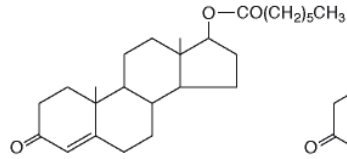
Sistemi di rilascio transdermico

(cerotto, compressa buccale)

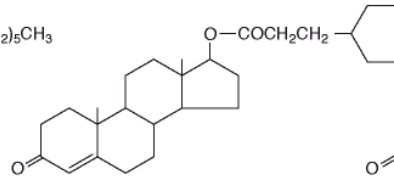
Testosterone



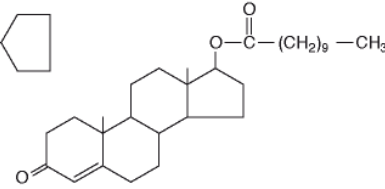
Esteri del testosterone



Testosterone enantato

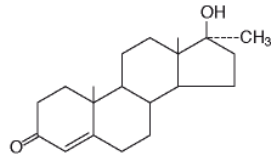


Testosterone cipionato

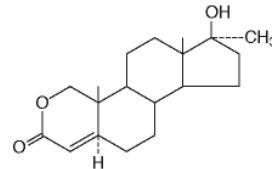


Testosterone undecanoato

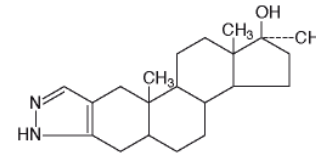
Androgeni 17 α -alchilati



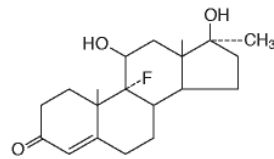
Mestiltestosterone



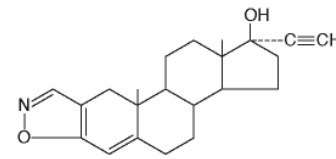
Oxandrolone



Stanozololo

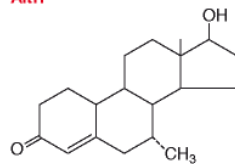


Fluossimesterone

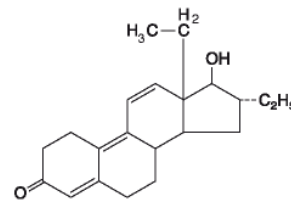


Danazolo

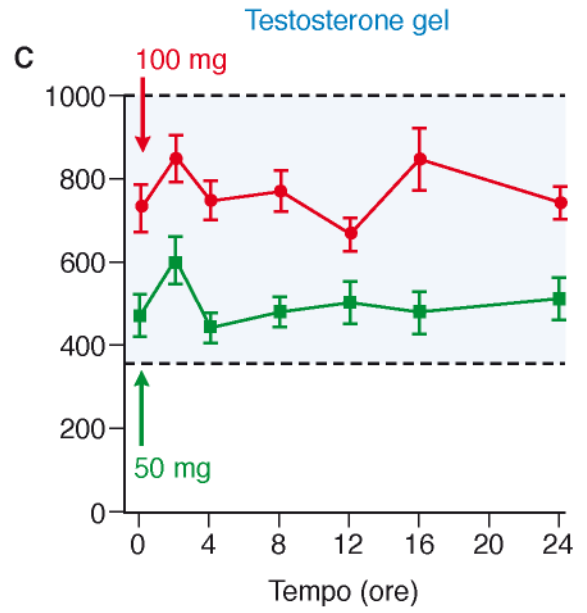
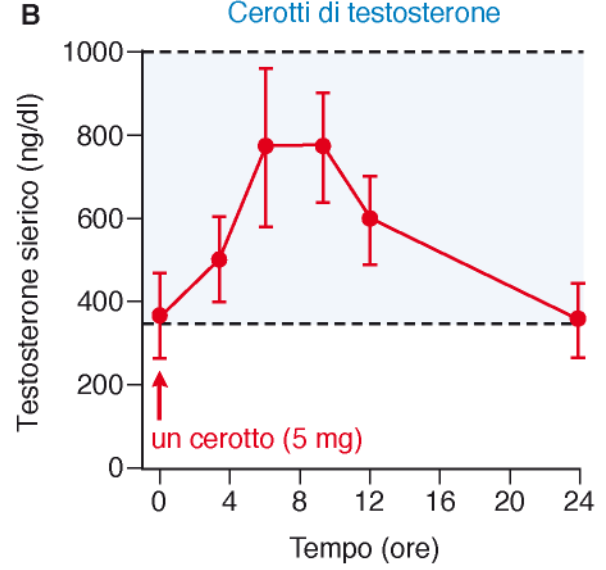
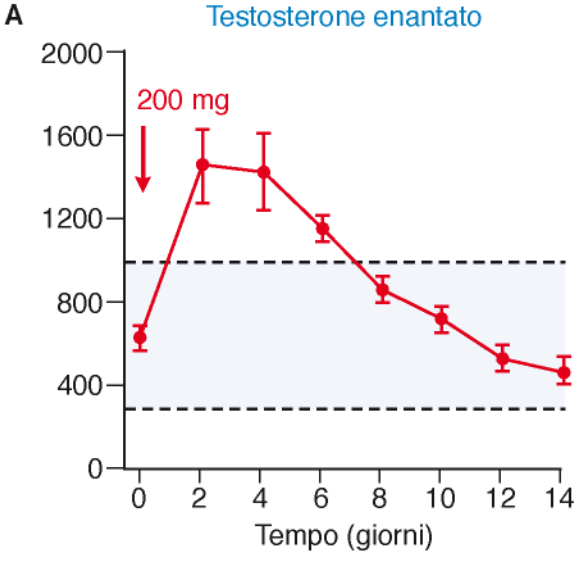
Altri



7 α -metil-19-nortestosterone



Tetraidrogestrinone



Usi terapeutici

Ipogonadismo maschile

La normalizzazione delle conc seriche di testosterone induce una normale virilizzazione nei bambini prepubere e ripristina la virilizzazione negli adulti.

Dopo qualche settimana si normalizza libido, ematocrito e forza fisica

Dopo qualche mese aumenta massa muscolare e diminuisce massa grassa

La densita' ossea aumenta per due anni.

Eff collaterali solo in caso di sovradosaggio: acne, ginecomastia, comportamento sessuale aggressivo.

Altri usi

Contracezione maschile in studio

Stati cachettici (AIDS)

Angioedema

DOPING

antiandrogeni

Inibitori secrezione del testosterone

Agonisti GnRH causano per somministrazioni ripetute down regulation recettoriale. Maggiore affinita', minor suscettibilita' alla degradazione, 100 volte piu potenti di GnRH.

Leuprolide, buserelina, goserelina, etc

Preparazione a rilascio prolungato (3, 4, e 6 mesi)

Antagonisti GnRH Abarelix e degarelix, sono efficaci ma non mostrano vantaggi rispetto alla terapia con agonisti

Indicazione: Ca Prostatico

antiandrogeni

Antagonisti recettore del testosterone

Flutamide, bicalutamide, nilutamide

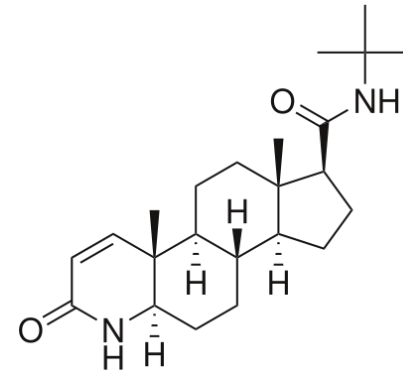
Hanno una efficacia limitata quando utilizzati da soli a causa dello spiccato aumento di LH che induce elevate conc seriche di testosterone.

Vengono utilizzati in associazione a agonisti GnRH nel trattamento dei Ca della prostata metastatico

antiandrogeni

Inibitori 5alpha reduttasi

Finasteride e dutasteride



Bloccano la conversione del testosterone in diidrotestosterone

Indicazioni: iperplasia prostatica e calvizie

Eff coll: rari impotenza e ginecomastia

