

Интегрисане академске студије фармације

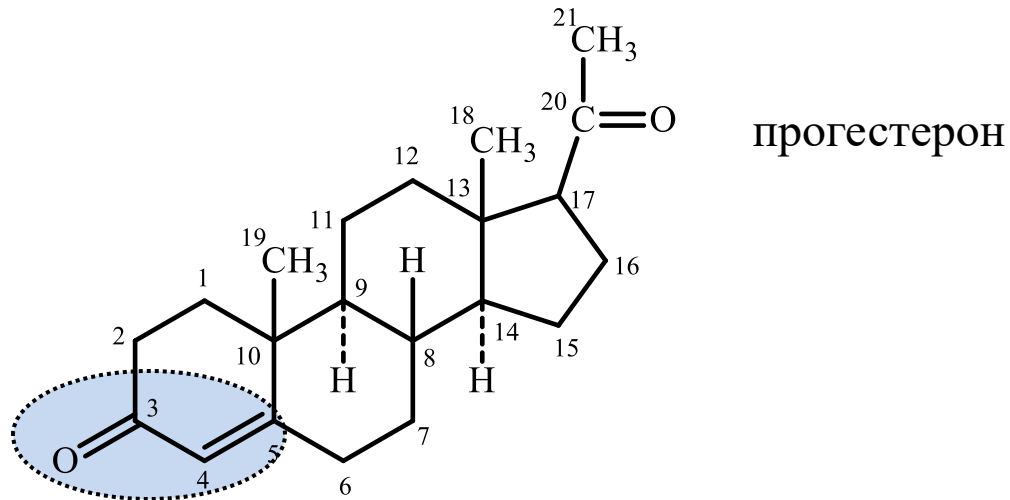
БО17 Фармацеутска хемија 1

*3. Прогестерон и прогестини. Антиконтрацепцијенси.
Андрогени и анаболици. Антиандрогени*

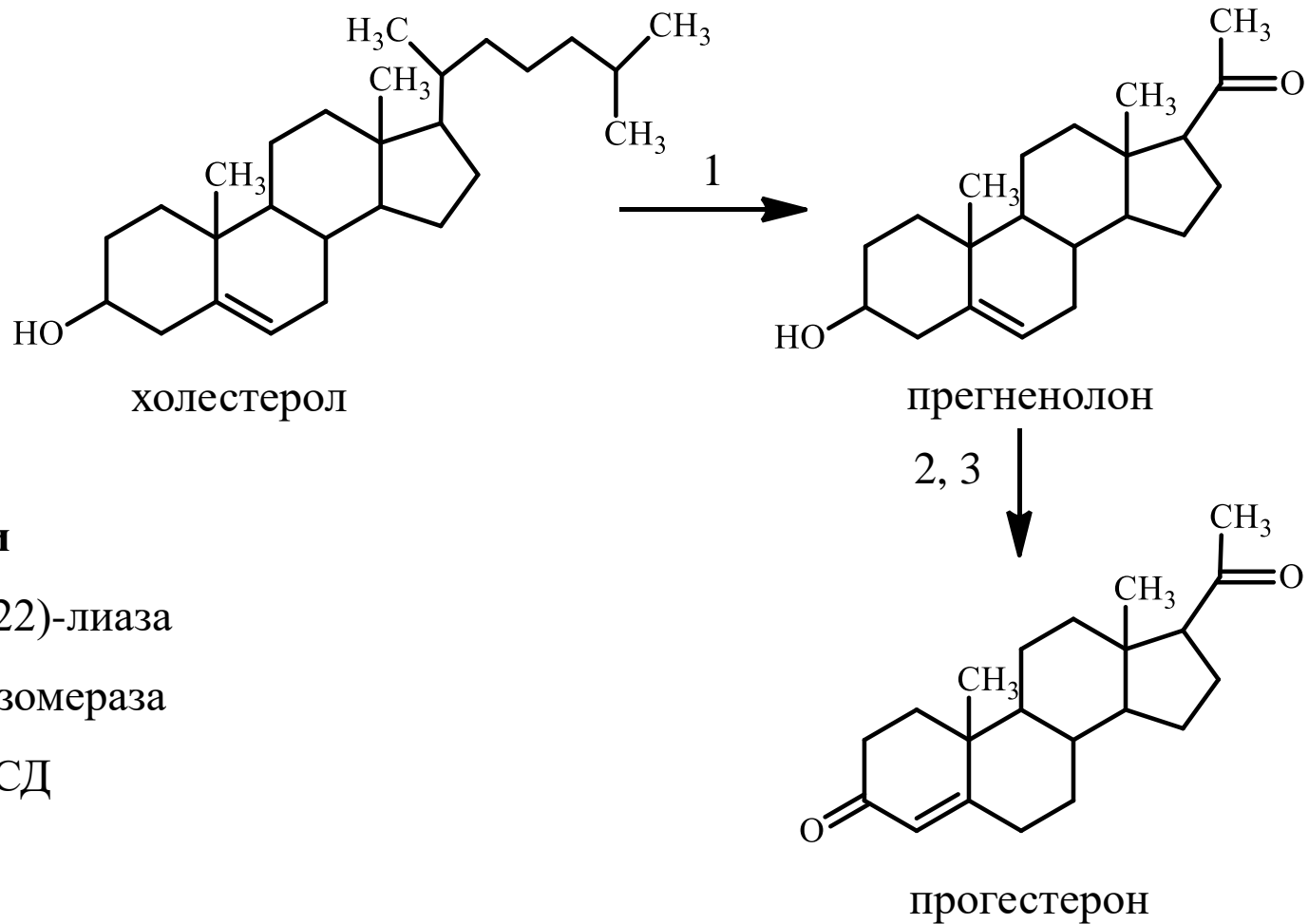
доц. др Марина Мијајловић

Прогестерон и прогестагени

- Прогестерон је природни прогестациони хормон, а синтетска стероидна једињења која имају активност сличну прогестерону спадају у прогестагене односно прогестине.
- Жуто тело (*corpus luteum*) лучи прогестерон у другој половини менструалног циклуса (лутеалној фази), а плацента током трудноће.



Биосинтеза прогестерона



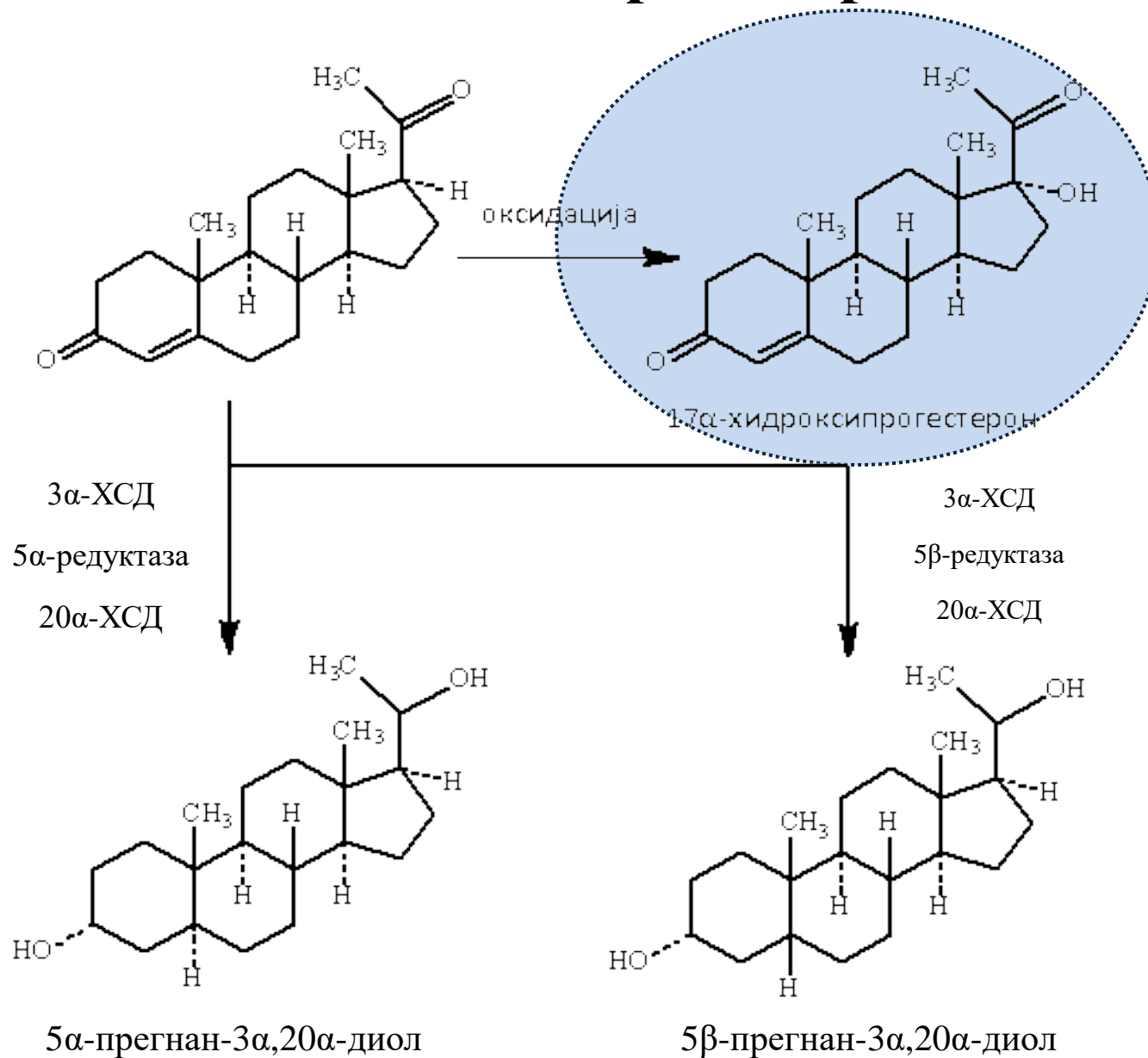
Ензими

1: C20(22)-лиаза

2: 4,5-изомераза

3: 3 β -ХСД

Метаболизам прогестерона

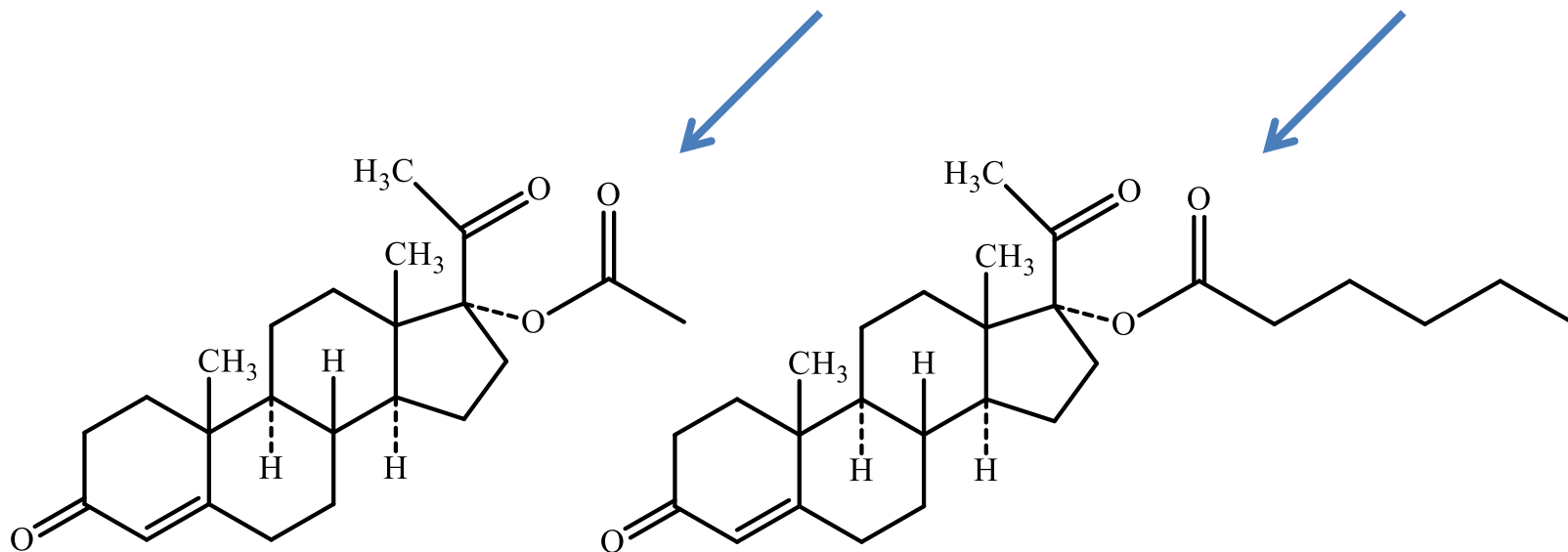


Прогестагени

- Прогестагени се користе за лечење ирегуларних менструалних крварења, ендометриозе и дисменореје, у палијативној терапији неких облика карцинома дојке или ендометријума утеруса, за редукцију нежељених ефеката постменструалног синдрома код жена, а у комбинацији са естрогенима и као контрацептивна средства.
- Ова једињења можемо класификовати у 3 групе:
 1. Деривати прогестерона
 2. Деривати 19-нортестостерона
 3. Остали синтетски прогестагени

Деривати прогестерона

Прогестерон је неактиван након оралне примене (биолошко полувреме износи око 5 минута)

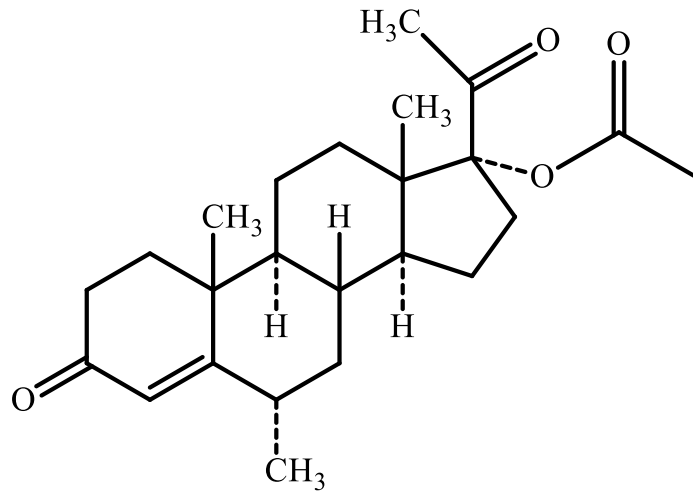


прогестерон ацетат

прогестерон капроат

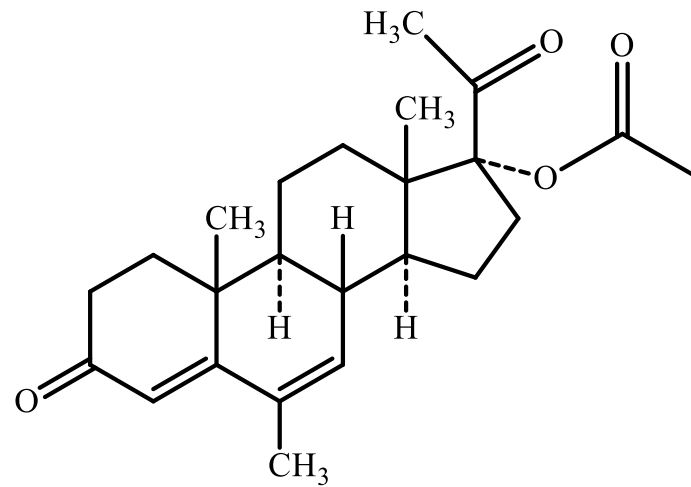
Примењују се интрамускуларно у виду уљаних инјекција које испољавају депо ефекат.

Деривати прогестерона

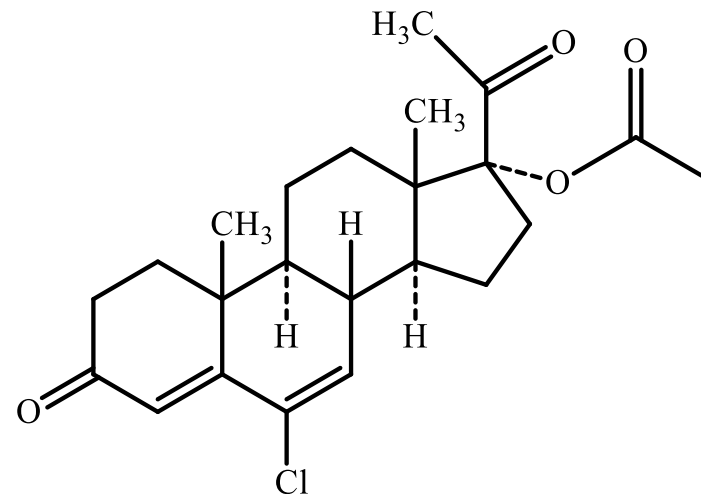


медроксипрогестерон ацетат

Ови лекови се користе у комбинацији са естрогенима као контрацептивна средства за оралну примену, а појединачно се користе као хормонски антинеопластици.



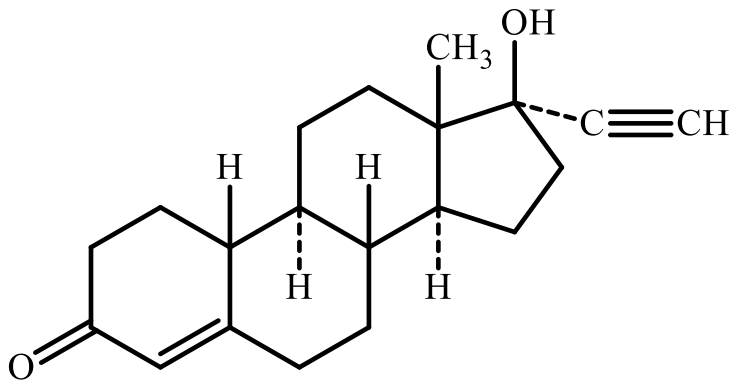
мегестрол ацетат



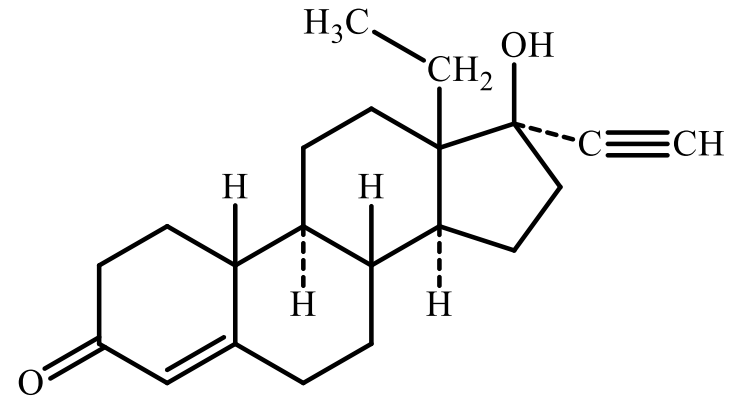
хлормадинон ацетат

Деривати 19-нортестостерона

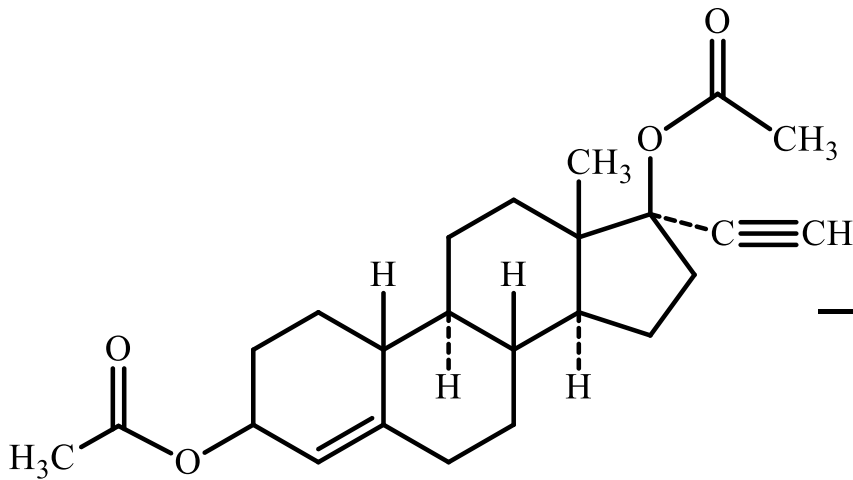
хитна контрацепција!!!



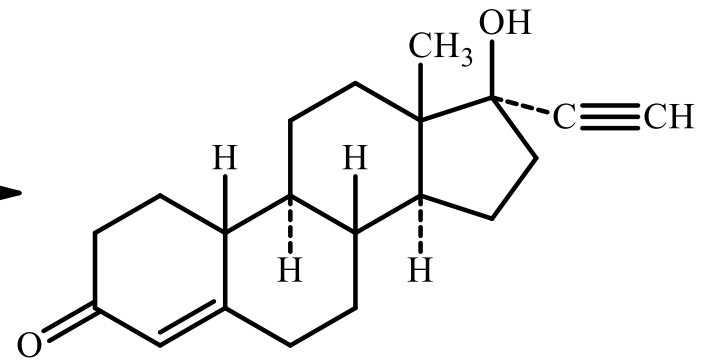
норетиндрон



левоноргестрел



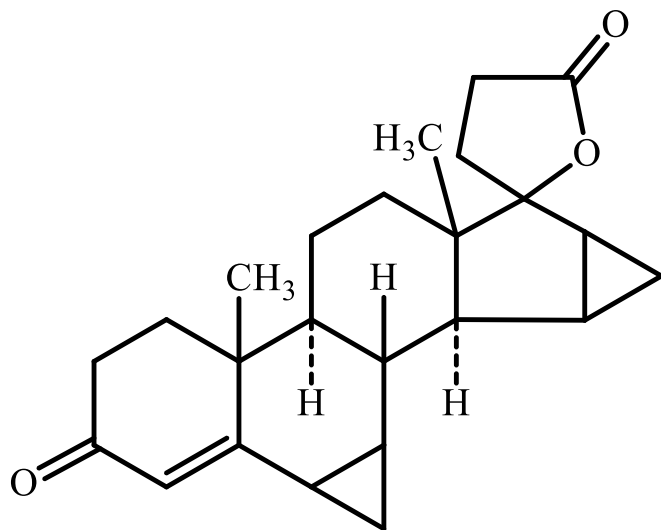
етинодиол диацетат



норетиндрон

Остали синтетски прогестагени

Поред прогестагене испољава и антиминералокортикоидну и антиандрогену активност. Користи се у комбинацији са естрогенима као орални контрацептив.



дроспиренон

Контрацепција

- Контрацепција обухвата све методе које имају за циљ избећи нежељену (непланирану) трудноћу. Ове методе делимо на нефармаколошке и фармаколошке методе.

Нефармаколошке методе

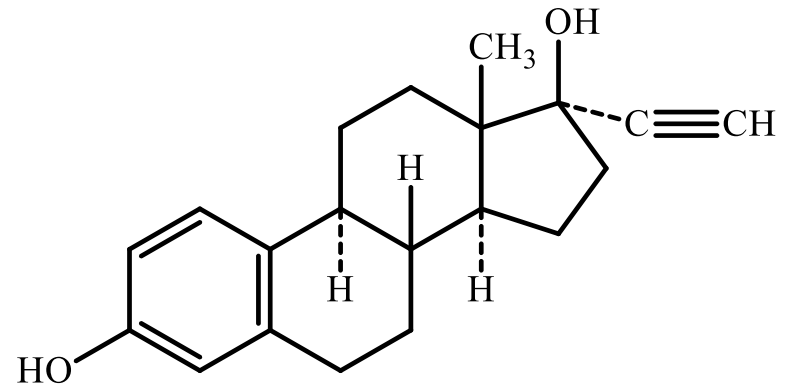
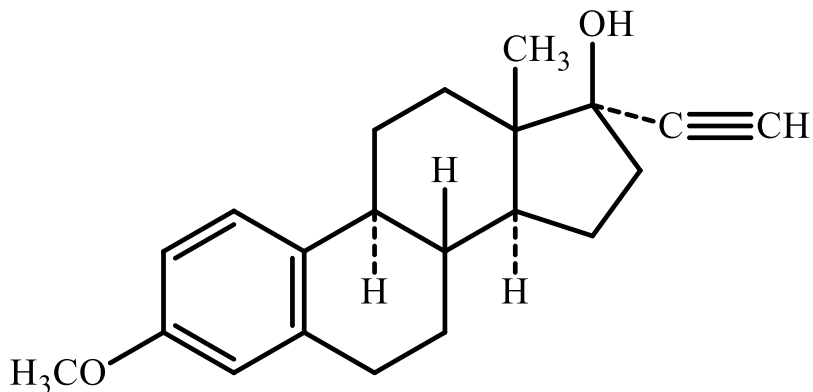
- Природне методе контрацепције („плодни дани”)
- Механичка контрацепција (презервативи)
- Трајне методе контрацепције (стерилизација)

Фармаколошке методе

- Хемијска контрацепција (спермициди)
- Хормонска контрацепција
- Интраутерина контрацепција
- Хитна контрацепција

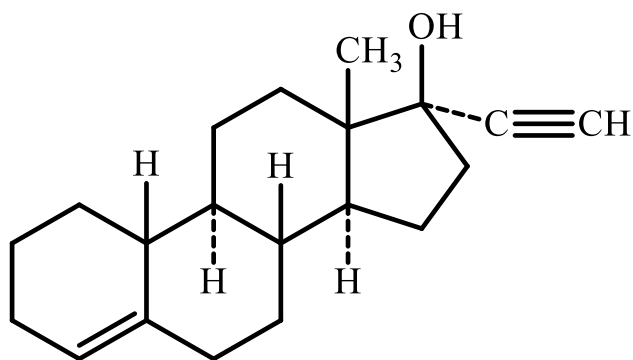
Хормонска контрацепција

- Постоје две врсте оралних контрацептива: комбинација естрогена и прогестагена или сам прогестаген.
- Хормонски орални контрацептиви делују двојачко, централно и периферно.
- Савремени орални контрацептиви садрже веома мале количине естрогена, које су изражене у μg (од $10 \mu\text{g}$ до $50 \mu\text{g}$). Естрогени који се најчешће примењују су местранол и етинилестрадиол.

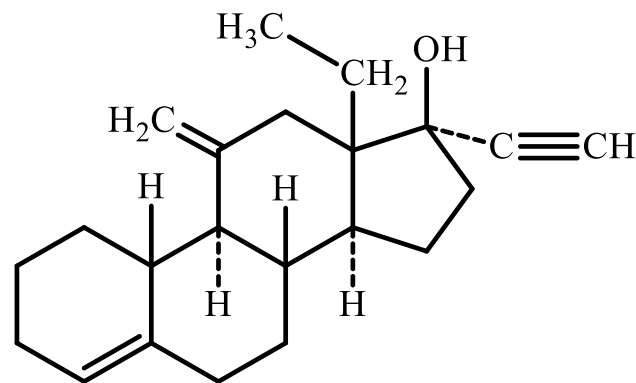


Хормонска контрацепција

- За разлику од естрогена, масени удео прогестагена се креће у ширем опсегу, од 0,05 mg до 1 mg.
- У ову сврху се користе етистерон, диметистерон, норетиндрон, норетинодрел, левоноргестрел, етинодиол диацетат, дроспиренон.



линестренол



дезогестрел

prodrug једињења

Хитна контрацепција

- Пилула за „дан после”, левоноргестрел
- Примењује се у року од 72 сата од незаштићеног односа и поново након 12 сати

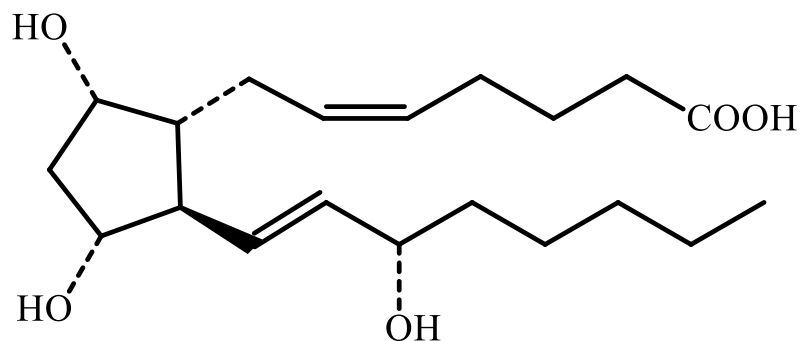
Нежељена дејства естрогена

- Интерменструална крварења, већа склоност ка настанку артеријских и венских тромбоза, мучнина, повраћање, мигренозне главобоље, хипертензија

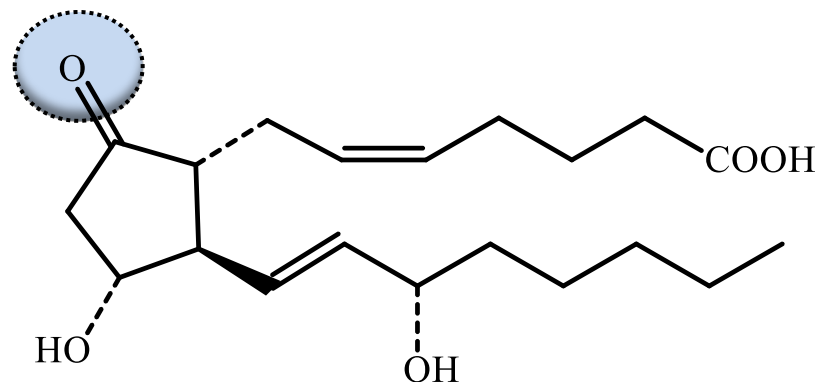
Нежељена дејства прогестагена

- Акне, хирзутизам, жутица, поремећај липидног статуса, ретенције течности, промене понашања и депресија.

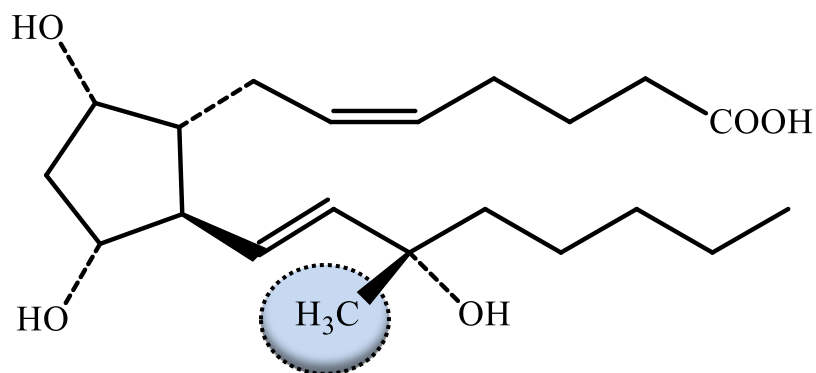
Абортиви



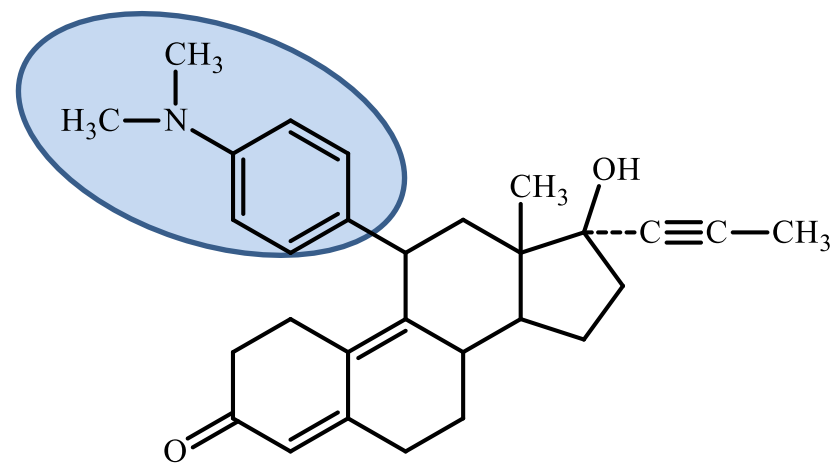
простагландин $F_{2\alpha}$



простагландин E_2

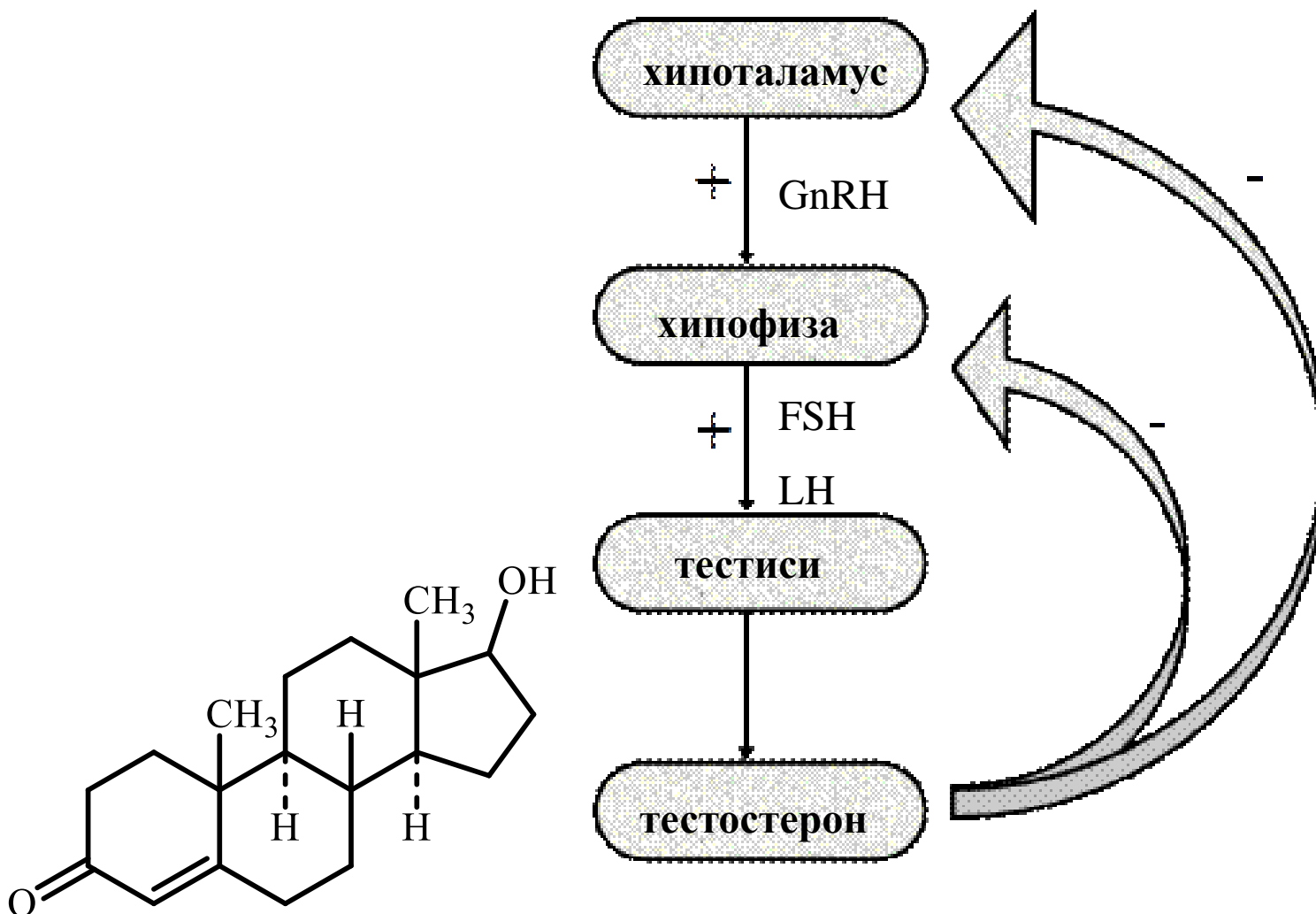


карбопрост

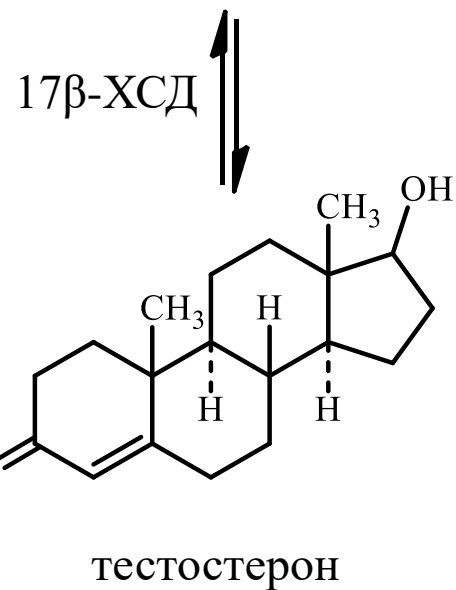
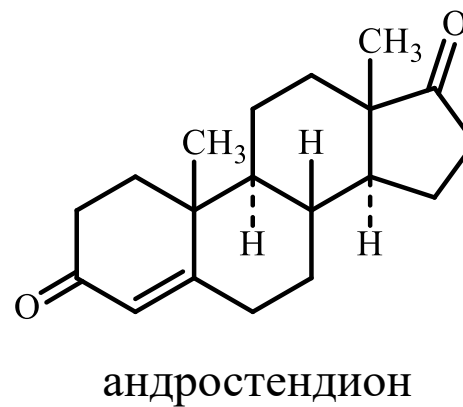
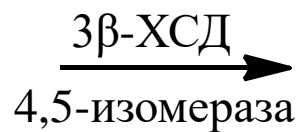


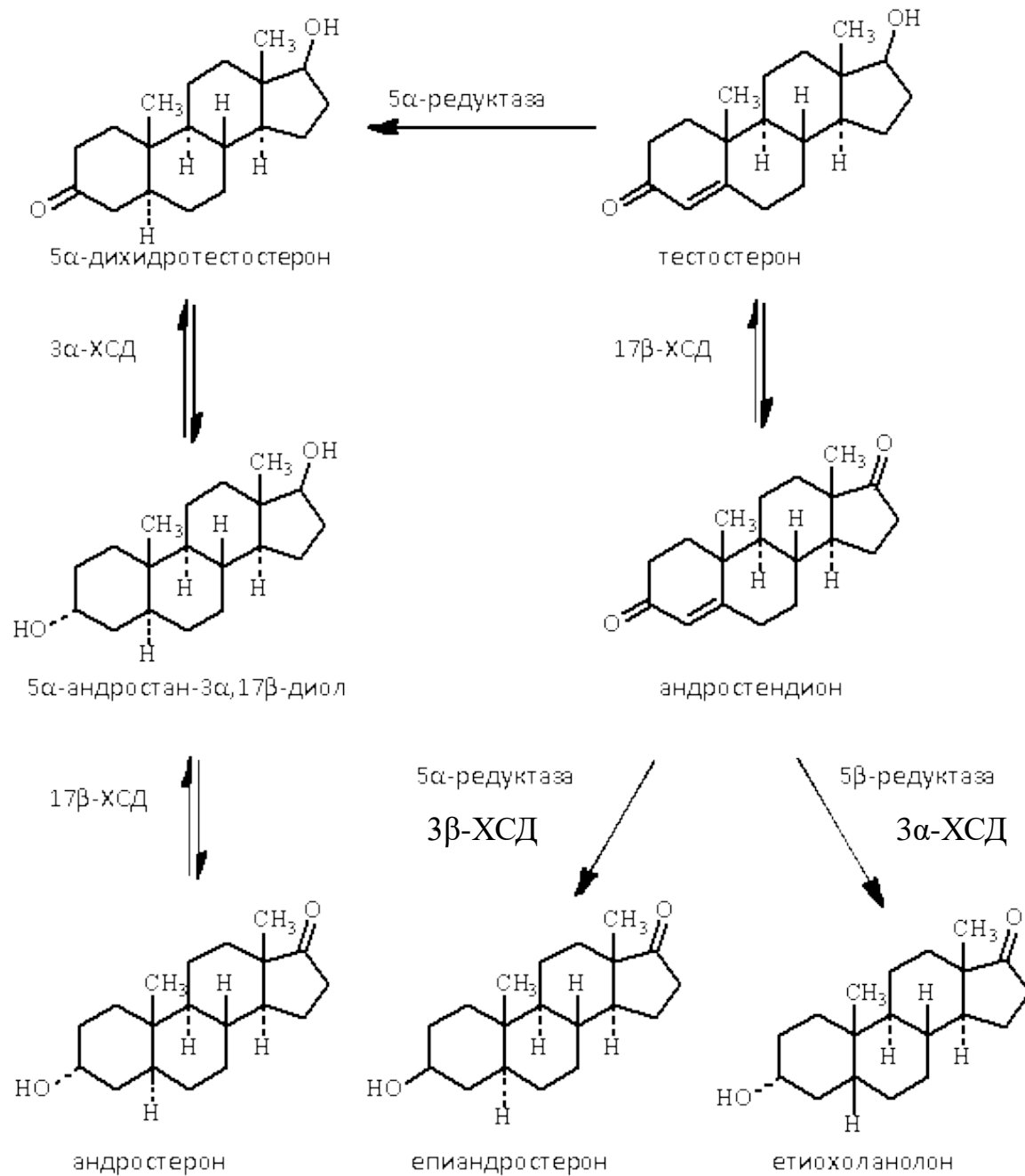
мифепристон

Андрогени

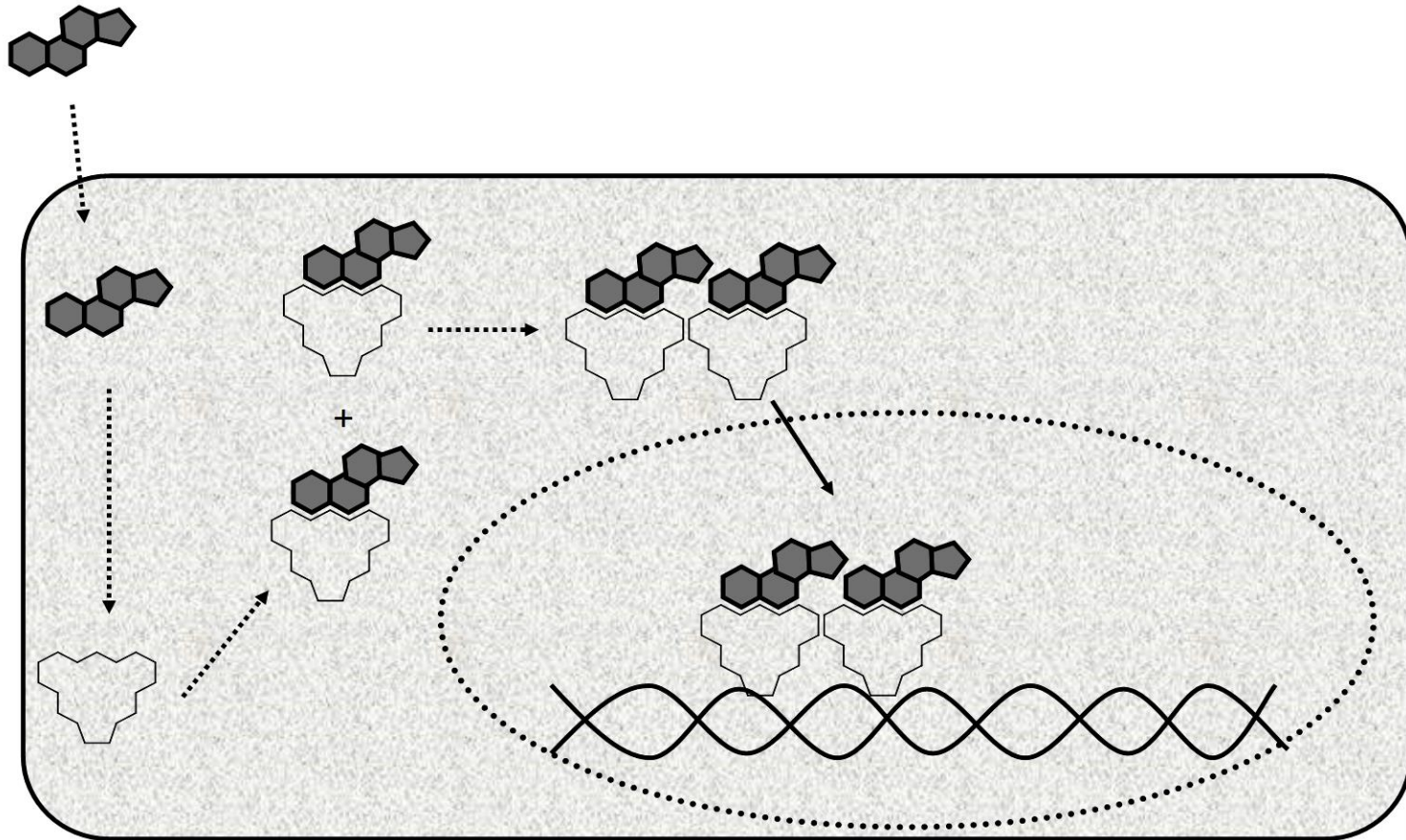


Синтеза тестостерона



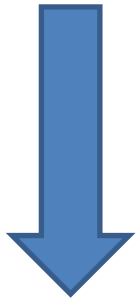


Механизам деловања андрогена



Веза структура-дејство (SAR) андрогена

Тестостерон се јако брзо метаболише деловањем ензима дигестивног тракта



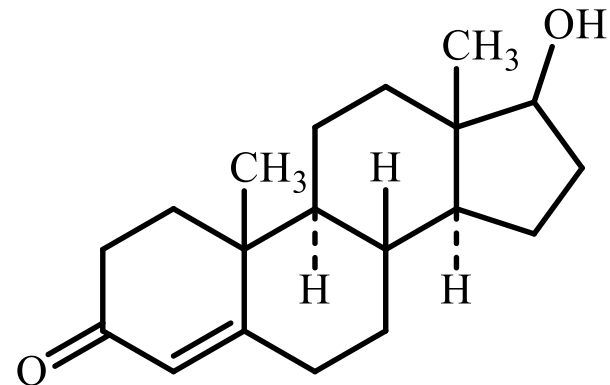
естри



ацетат, пропионат,
циклопентилпропионат (ципионат),
енантат (хептаноат), ундеканоат

prodrug једињења, примењују се
интрамускуларно

- Присуство карбонилне групе на положају C3 или α -оријентисане хидроксилне групе на истом положају повећава андрогену активност.
- Једињење које садржи 5 β -оријентисан водоник губи андрогену активност.
- Увођењем 17 α -алкил супституента настају једињења која се примењују орално.



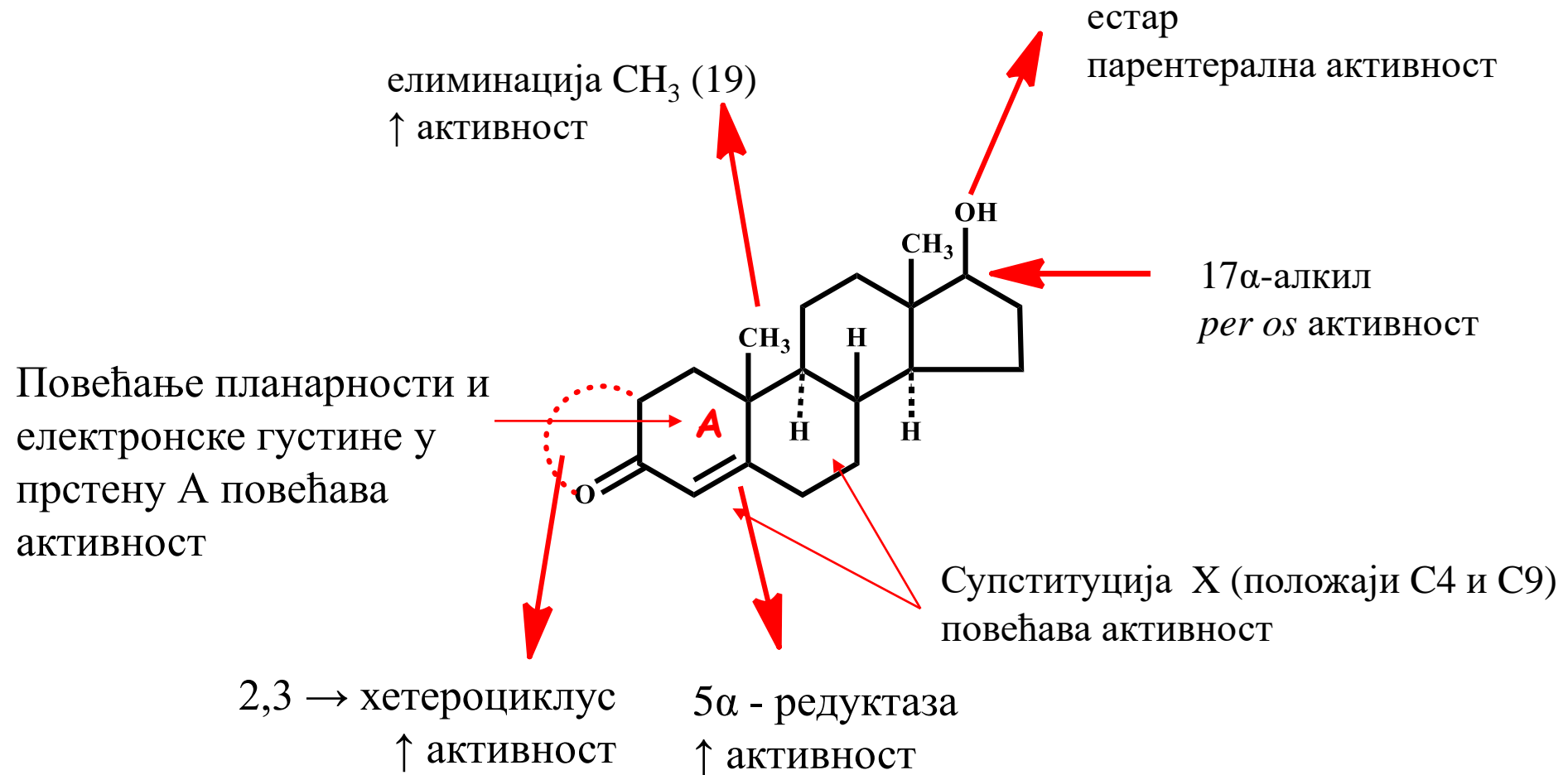
Анаболички стероиди

- Андрогени се могу модификовати у циљу потенцирања анаболичких ефеката па су тако синтетисани анаболички стероиди. Анаболички стероиди повећавају синтезу протеина и стимулишу развој мускулатуре, а тиме и телесне масе. Такође стимулишу и еритропоезу као природни андрогени. Користе се у лечењу тешке исцрпљености, болести у терминалном стадијуму, после великих хируршких захвата, где могу побољшати апетит и поправити опште стање организма. Пошто стимулишу еритропоезу могу се користити и у лечењу инсуфицијенције костне сржи.

Анаболички стероиди

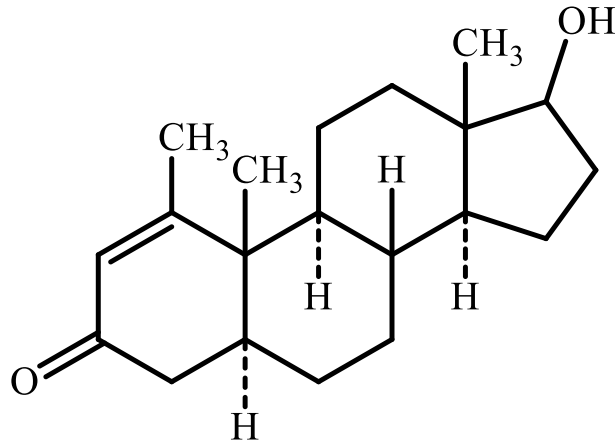
- Анаболичке стероиде на основу различитих структурних карактеристика можемо поделити у 4 групе:
 1. Деривати 5α -андростана
 2. Деривати 17α -алкил- 5α -андростана
 3. Деривати 17α -метилтестостерона
 4. Деривати 19-нортестостерона

Веза структура-дејство (SAR) анаболичких стероида

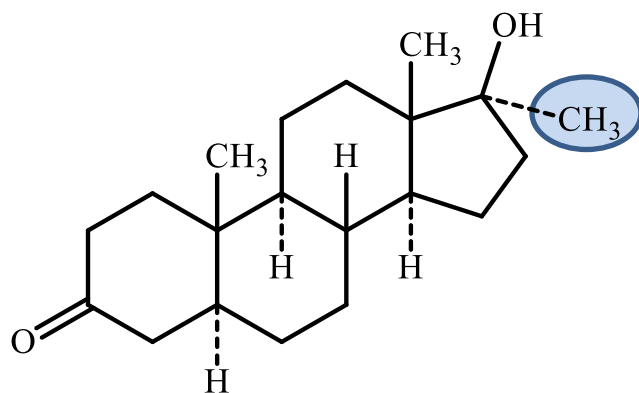


Деривати 5 α -андростана

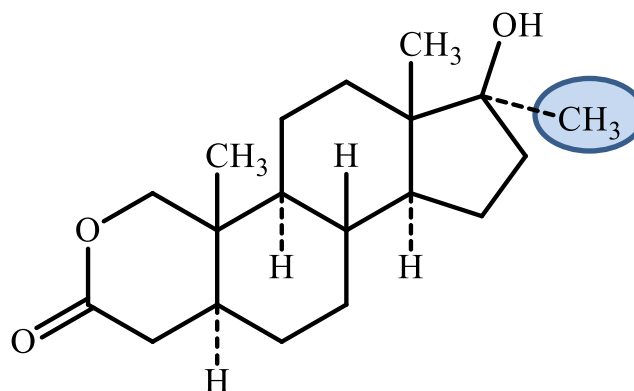
- У оквиру ове групе лекова највише се користи метенолон. Користи се у облику уљаних инјекција естар метенолон-енантат и орално метенолон-ацетата. Није токсичан за јетру, не подлеже ароматизацији (не преводи се у естрогене), не доводи до инхибиције лучења ендогеног тестостерона, па се сматра једним од најбезбеднијих анаболика.



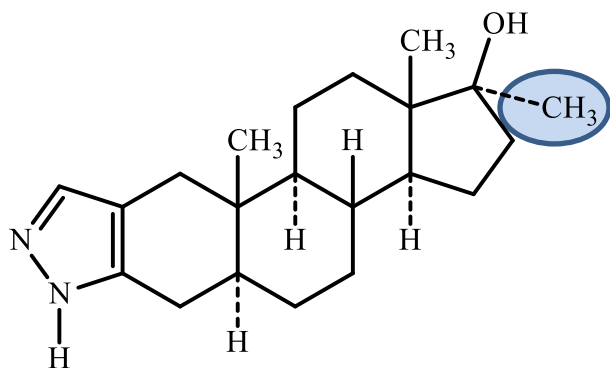
Деривати 17 α -алкил-5 α -андростана



местанолон



оксандролон

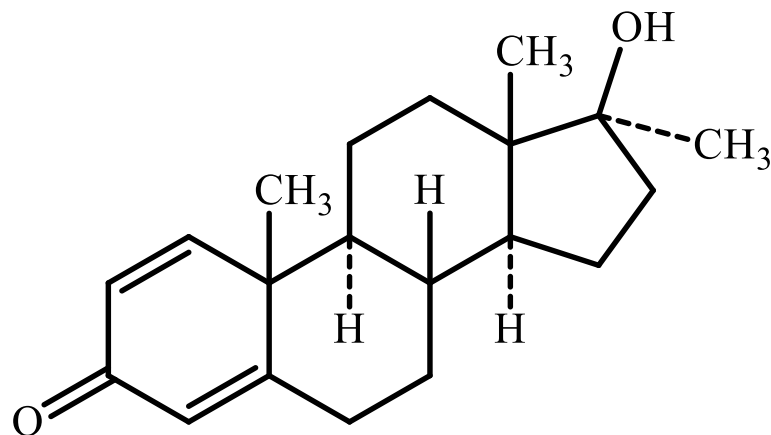


станозолол

Због присуства 17 α -алкил супституента
потенцира се хепатотоксичност!

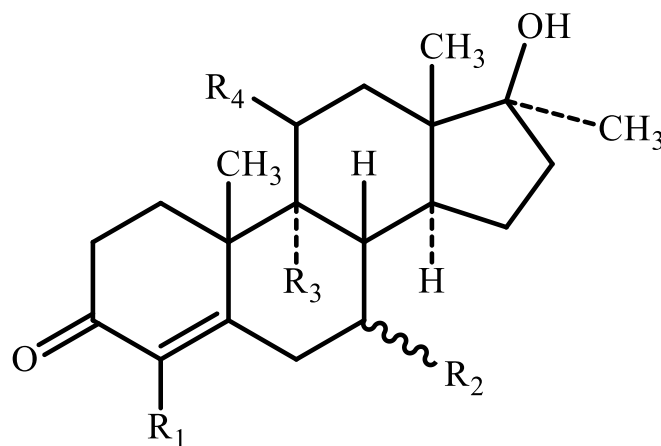
Деривати 17 α -метилтестостерона

- Метандростенолон је јако токсичан за јетру
- Супстрат је за деловање ароматазе
- Има негативан утицај на однос липида LDL/HDL



метандростенолон

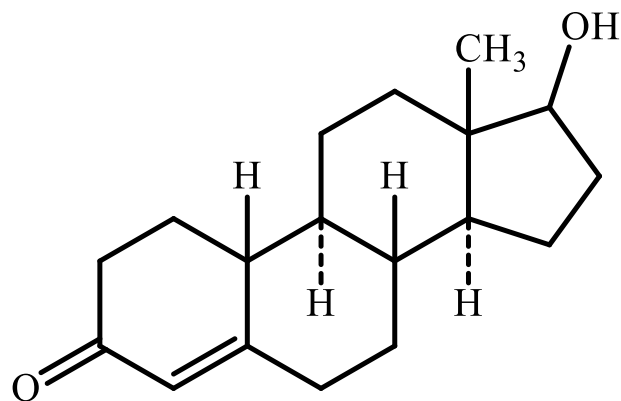
- Структурне карактеристике осталих деривата 17 α -метилтестостерона који имају примену као анаболици



Назив	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Метилтестостерон	-H	-H	-H	-H
Оксиместерон	-OH	-H	-H	-H
Боластерон	-H	(α)-CH ₃	-H	-H
Калустерон	-H	(β)-CH ₃	-H	-H
Флуоксиместерон	-H	-H	-F	-OH

Деривати 19-нортестостерона

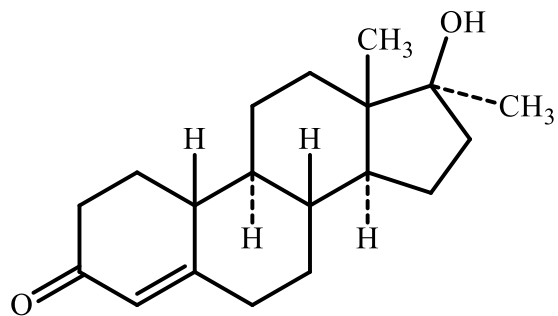
Главни представник ове групе анаболичких стероида је нандролон односно 19-нортестостерон, познат и као *Deca-Durabolin*. Примењује се најчешће у облику депо препарата, уљане инјекције естра нандролон-деканата. Главна индикација за нандролон-деканат је анемија са реналном инсуфицијенцијом.



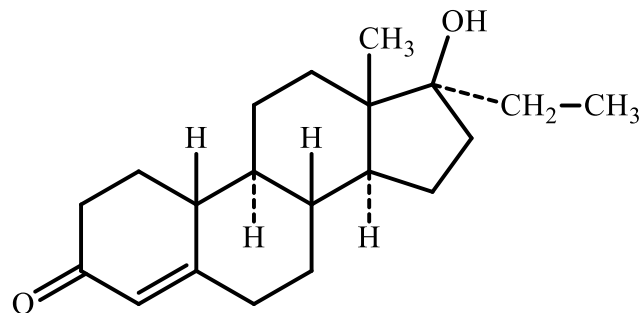
нандролон

Деривати 19-нортестостерона

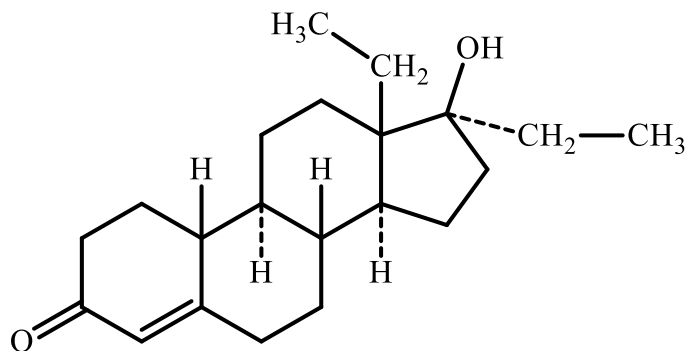
Структурним модификацијама односно увођењем 17 α -алкил супституената добијена су још четири анаболика који су такође погодни за *per os* примену.



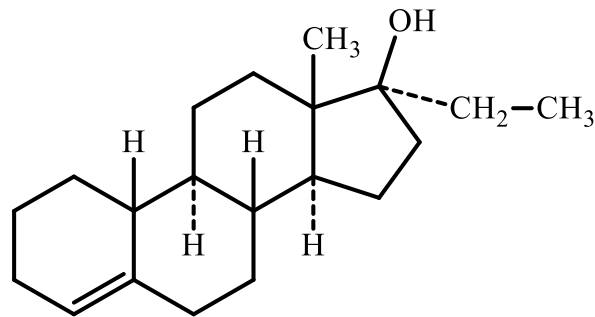
17 α -метил-19-нортестостерон



17 α -етил-19-нортестостерон



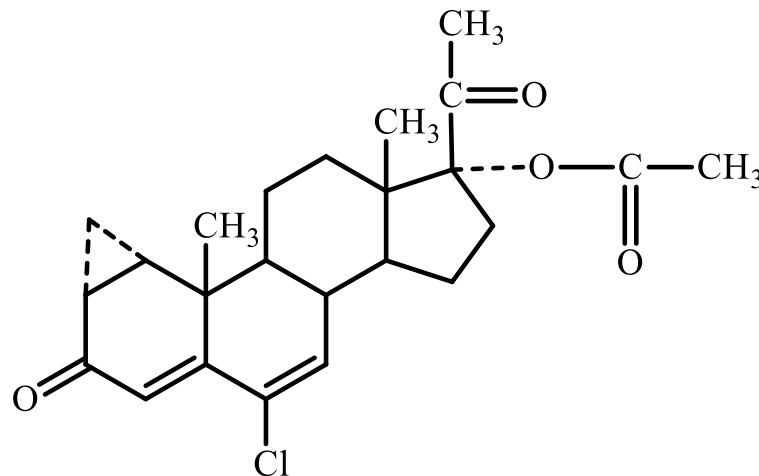
норболетон



етилестренол

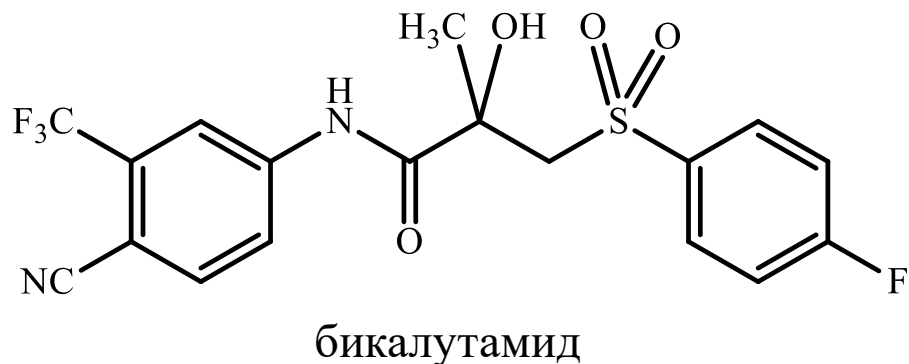
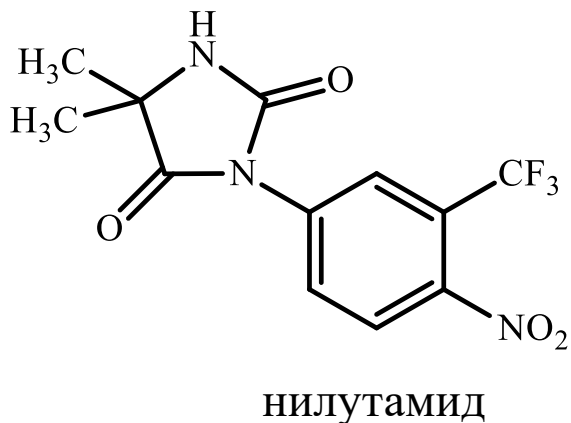
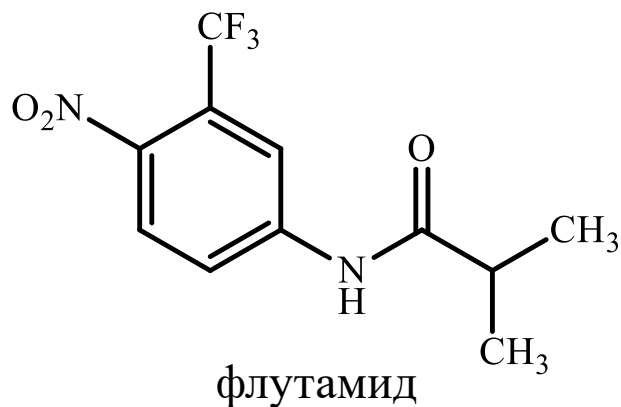
Антиандрогени

- Естроген и прогестерон испољавају антиандрогену активност али на различите начине. Међутим под антиандрогенима се подразумевају синтетски лекови који поседују антиандрогену и антинеопластичну активност, па се стога користе код хиперандрогенизма и андроген-зависних неоплазми.
- На основу структуре, антиандрогене можемо поделити на стероидне антиандрогене и нестероидне антиандрогене.
- Антиандроген стероидне структуре који је дериват прегнана је ципротерон-ацетат.



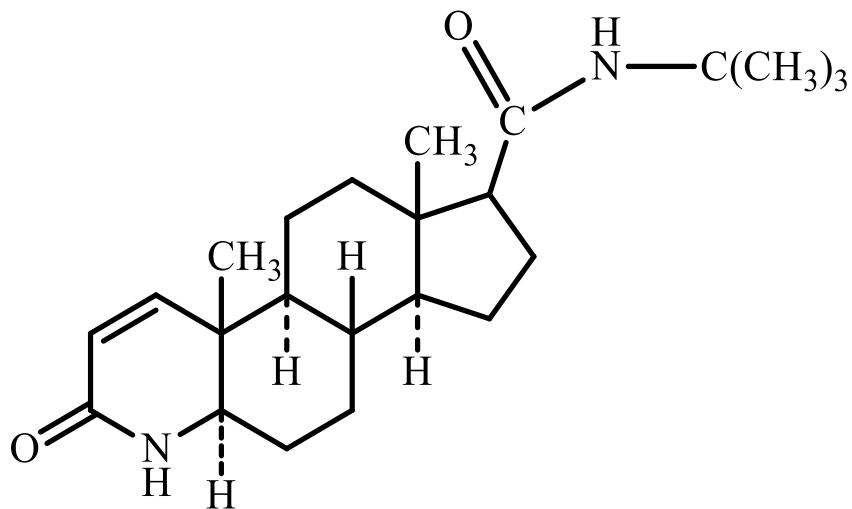
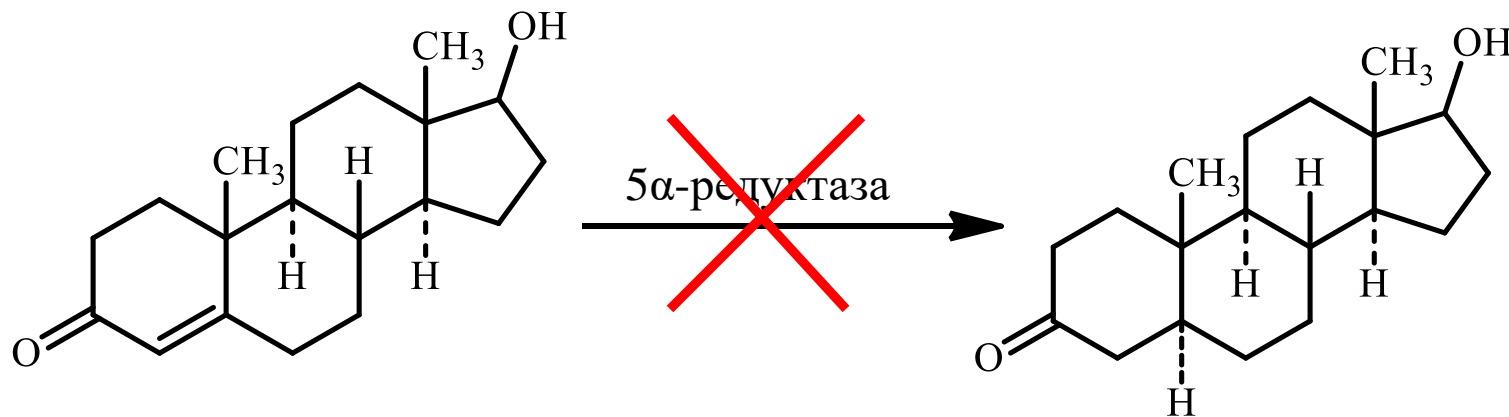
Антиандрогени

- Нестероидни антиандрогени су деривати супституисаних анилида и амида. У ову групу спадају флутамид, нилутамид и бикалутамид. Користе се у лечењу хирзутизма и карцинома простате.



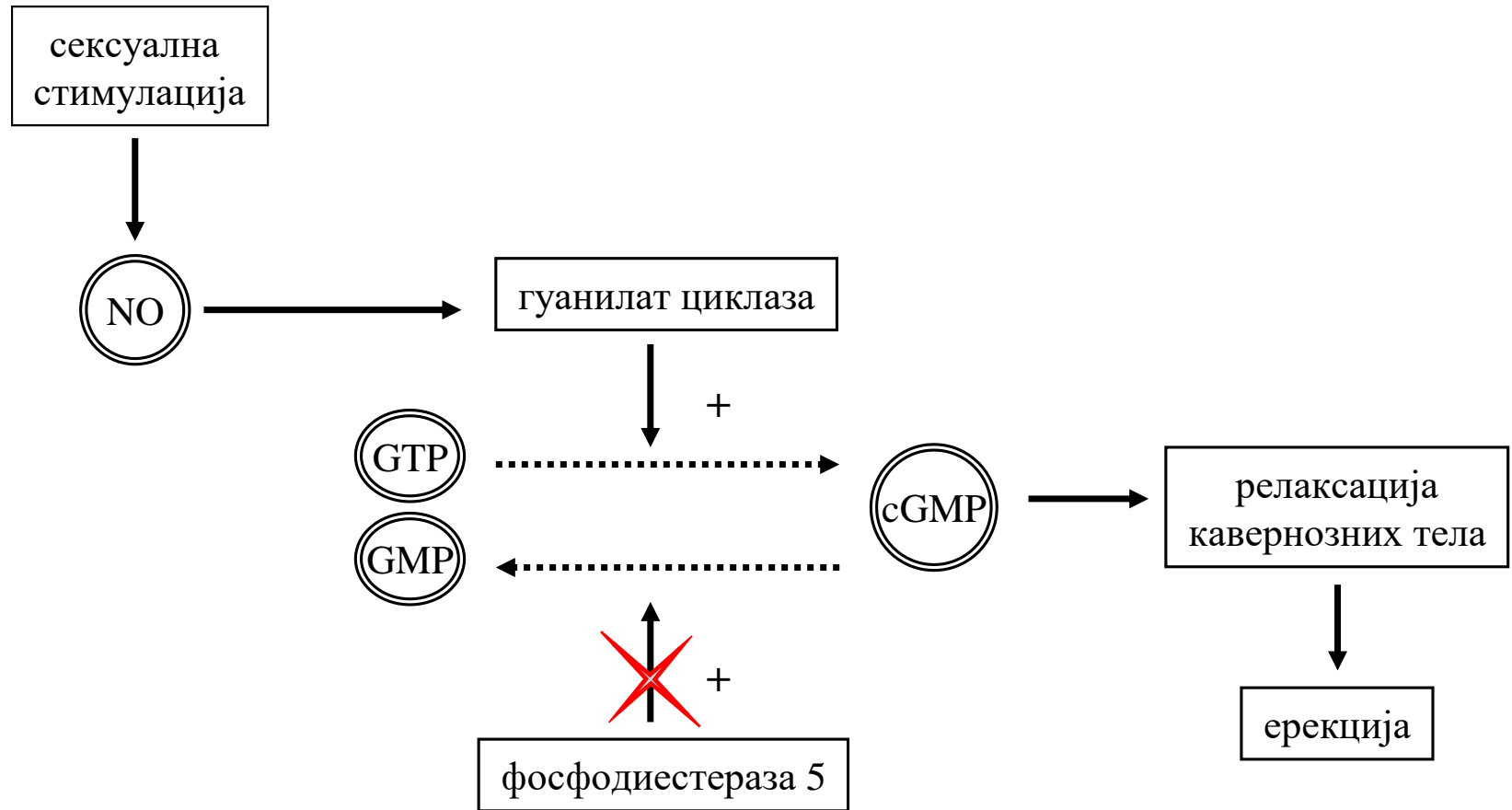
Антиандрогени

Инхибитор 5 α -редуктазе

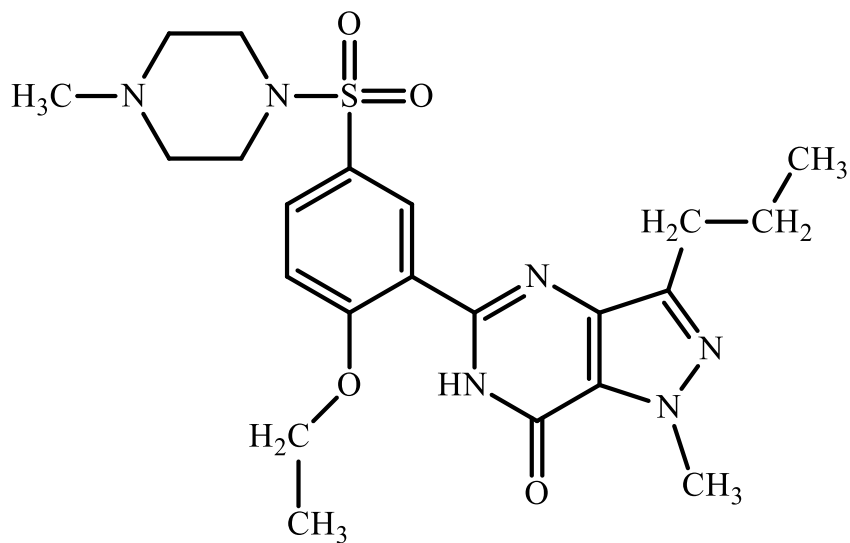


финастерид

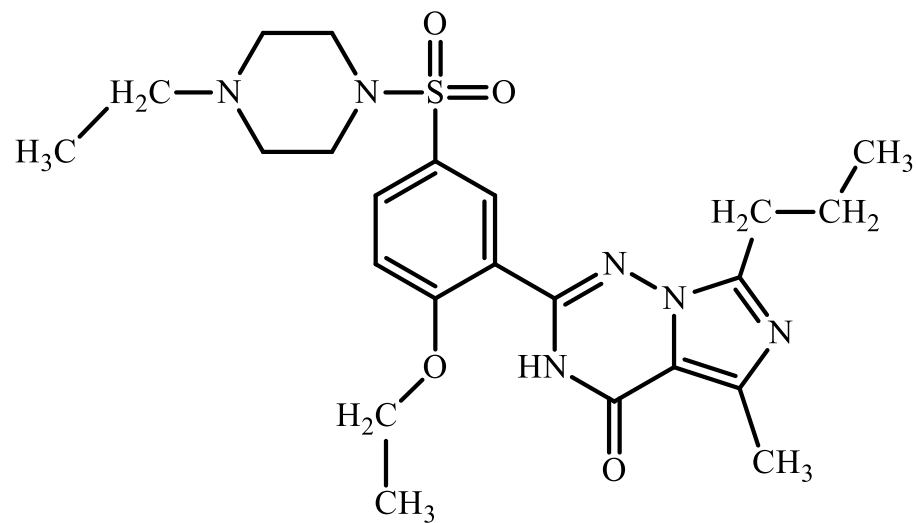
Терапија еректилне дисфункције



Терапија еректилне дисфункције

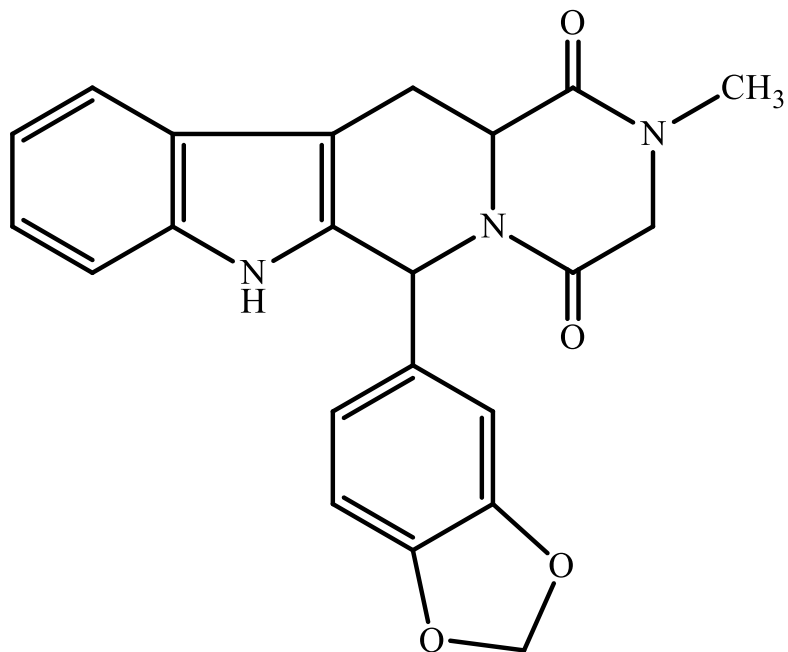


силденафил (*Viagra*®)



варденафил (*Levitra*®)

Терапија еректилне дисфункције



тадалафил (*Cialis*®)