

Progestinici. Definizione

- I progestinici sono prodotti di sintesi che, come il progesterone, "trasformano" l'endometrio preparato dagli estrogeni, inducendovi quelle modificazioni di tipo "secretorio" che, alla sospensione del trattamento, ne permettono lo sfaldamento con un regolare flusso mestruale.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

PROGESTINICI DI SINTESI

- POICHE' IL **PROGESTERONE NATURALE E' POCO ATTIVO SE SOMMINISTRATO PER VIA ORALE**, A CAUSA DI UNA IMPORTANTE INATTIVAZIONE EPATICA, LA RICERCA FARMACOLOGICA SI E' DA SEMPRE INDIRIZZATA SULLO SVILUPPO DI **PROGESTINICI DI SINTESI CON ADEGUATA POTENZA PROGESTINICA E ADEGUATA BIODISPONIBILITA'** ORALE.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

PROGESTINICI DI SINTESI

- Progestinici =
- Progesterone naturale +
- prodotti di sintesi



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Progestinici di sintesi

- Prodotti dotati di elevata attività dovuta
 - - ad alta affinità con i recettori per il PROGESTERONE
 - - e/o a lenta metabolizzazione
 - - e/o a produzione di metaboliti attivi

così da poter essere impiegati, contrariamente al
PROGESTERONE, a basso dosaggio anche per via
orale.

Progestinici Sintetici PRODOTTI CON ELEVATA ATTIVITA' PER:

- Alta affinità per i recettori
- Rallentata metabolizzazione e lunga emivita
- Produzione di metaboliti attivi
- (es. desogestrel >> 3 -keto - DSG)
- Combinazione dei punti precedenti
- Possibilità di somministrazione a bassi dosaggi per via orale, a differenza del progesterone naturale



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

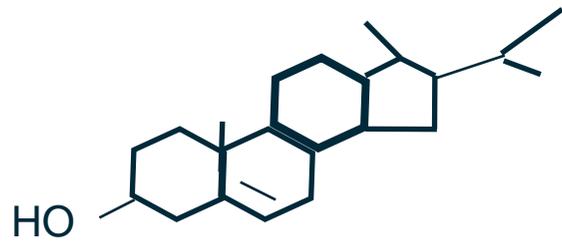
Progestinici di sintesi impiegati nella terapia sostitutiva

- **Derivati del progesterone**
 - didrogesterone (retroprogesterone)
- **Derivati del 19-nortestosterone**
 - noretisterone acetato
 - levonorgestrel
- **Derivati del 17-idrossiprogesterone**
 - medrossiprogesterone acetato (MAP)
 - medrogestone
 - ciproterone acetato
- **Derivati del 19-norprogesterone**
 - nomegestrolo acetato

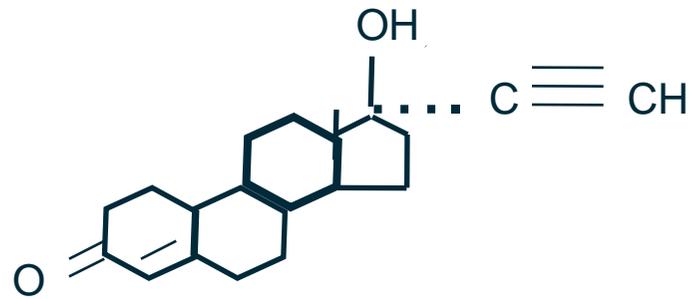


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

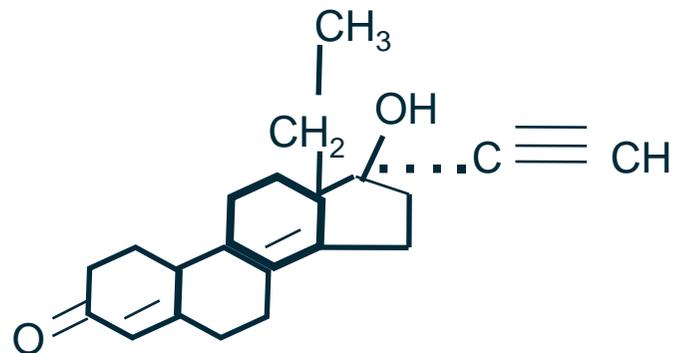
Formula di struttura del colesterolo e di alcuni progestinici



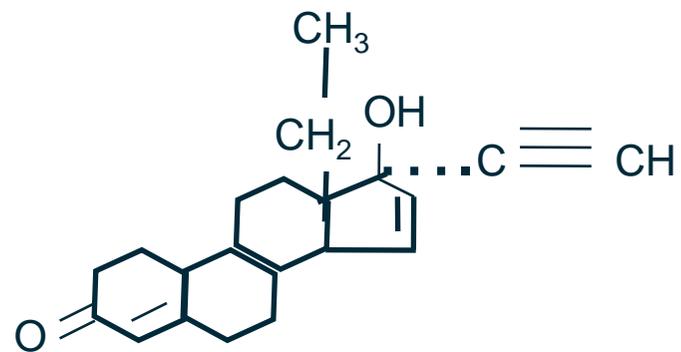
Colesterolo



Noretisterone



Levonorgestrel



Gestodene (\otimes^{15} levonorgestrel)



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

CLASSIFICAZIONE DEI PROGESTINICI (I)

- a) derivati del P naturale
 - - P micronizzato
 - - didrogesterone

- b) derivati del 17OH - progesterone
 - - MAP
 - - CPA



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

CLASSIFICAZIONE DEI PROGESTINICI (II)

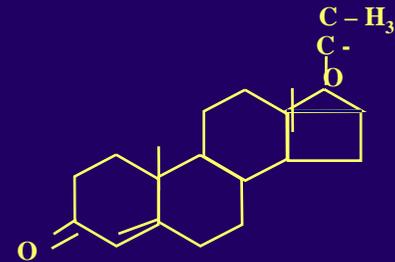
- Pregnani: Metile in C18 sostituito da gruppo etile C21 derivati dal progesterone
- Estrani: C18 derivati dal testosterone (C19).
 - Gruppo metile in C19
- Gonani: C18 derivati dal testosterone (C19).



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

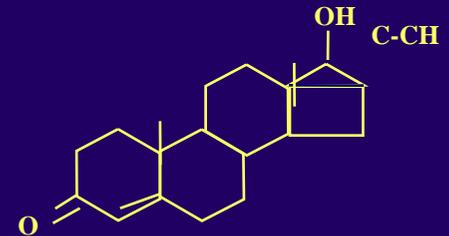
Progesterone like derivatives

- Micronized progesterone
- Dehydroprogesterone
 - Medrogestone
- Nomegestrol acetate



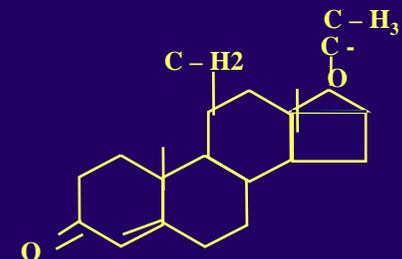
17 progesterone derivatives

- medroxyprogesterone acetate
 - cyproterone acetate
 - clormadinone acetate
 - megestrol acetate



19 nortestosterone derivatives

- noretisterone
- noretisterone acetate
 - desogestrel
 - gestodene
 - norgestimate



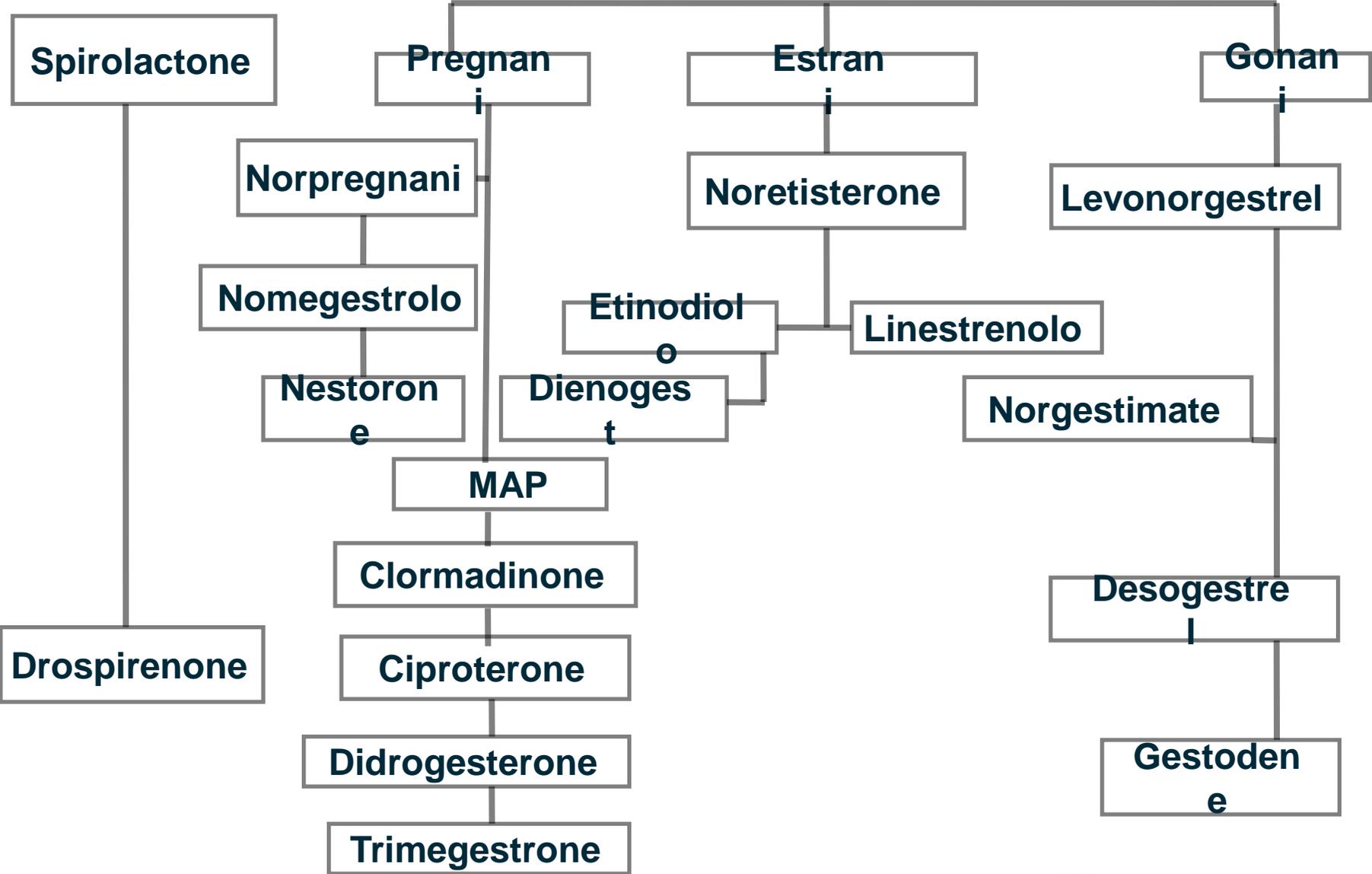
Progestinici

molecola	nome commerciale
<ul style="list-style-type: none">▪ medrossiprogesterone ac.▪ Didrogesterone▪ medrogestone▪ Levonorgestrel▪ nomegestrolo acetato▪ noretisterone acetato▪ progesterone micronizzato	<p>Provera G, Farlutal</p> <p>Dufaston</p> <p>Colprone</p> <p>Microlut</p> <p>Lutenyl</p> <p>Primolut-Nor</p> <p>Esolut, Crinone, Prometrium</p>

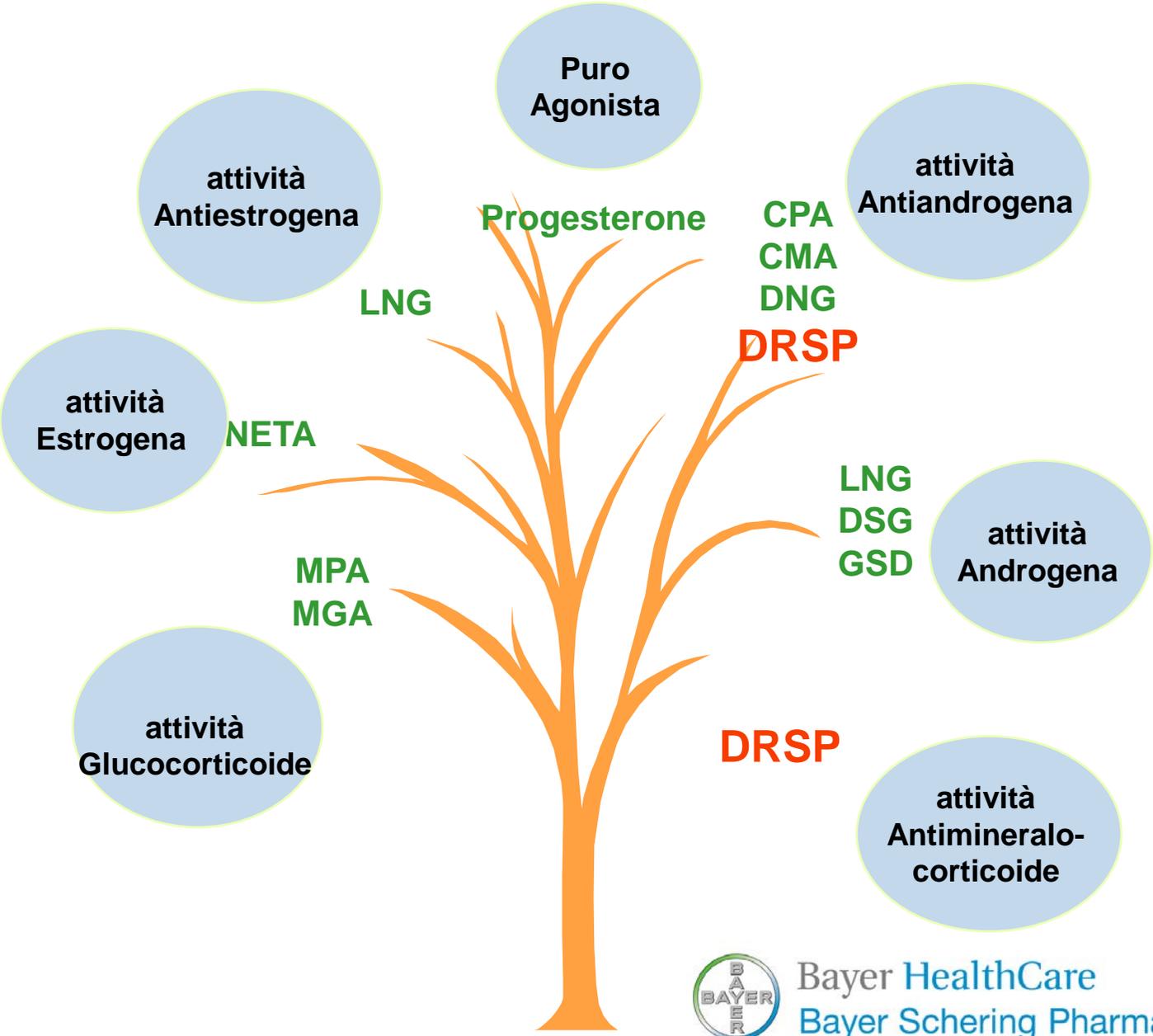
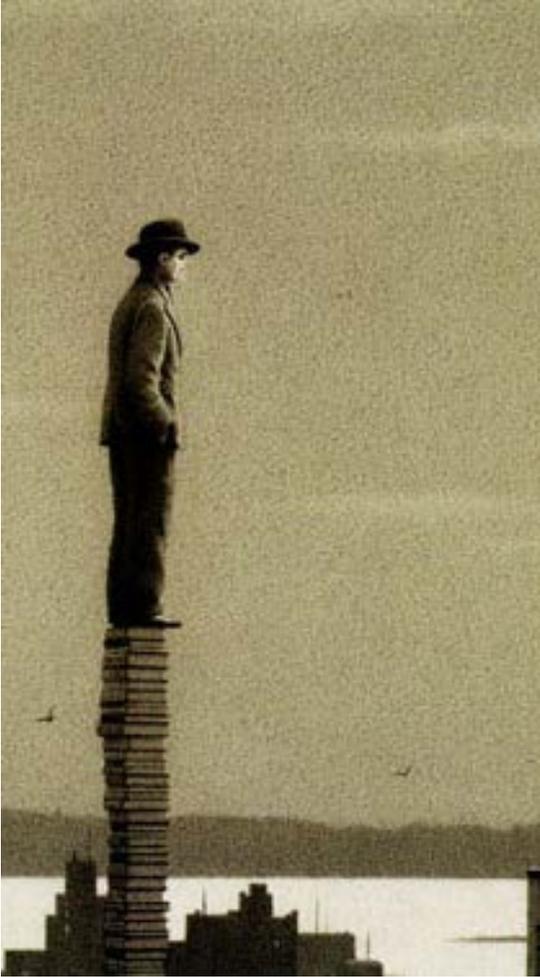


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Classificazione dei Progestinici di Sintesi



L'albero dei Progestinici



PROGESTINICI

vie di somministrazione

- Via Orale (Progestinici di sintesi, P Micronizzato)
- Via Percutanea (Progesterone)
- Via Transdermica (NETA, Levonorgestrel)
- Via Vaginale (Progesterone)
- Via Intramuscolare (Progesterone; 17OH-progesterone caproato)
- Via Intrauterina (IUD) (Levonorgestrel)



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

PROGESTINICI

Farmacocinetica e Biodisponibilità

- *Variabilità tra i diversi progestinici nel legame con le binding proteins plasmatiche
(Albumina, CBG, SHBG)*
- *Peculiarità delle varie vie di somministrazione*



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

PROGESTINICI FARMACOCINETICA E BIODISPONIBILITA'

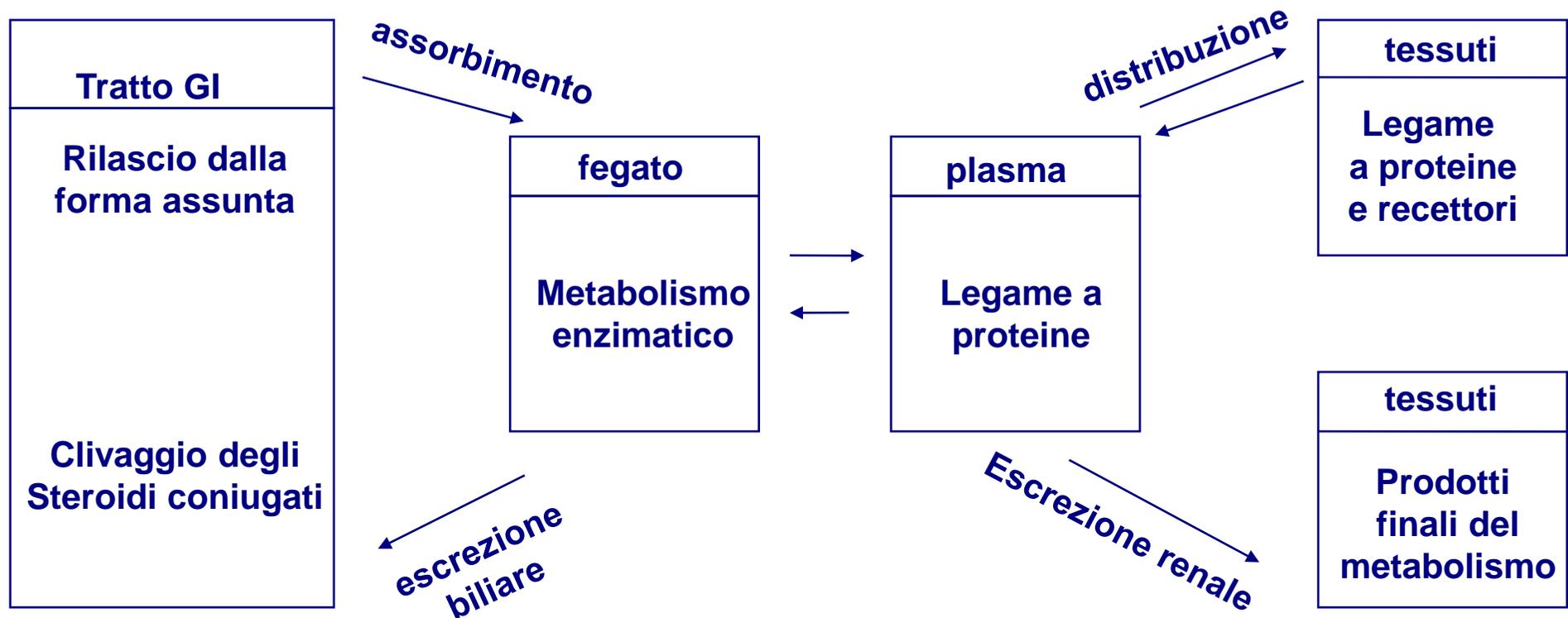
legame di differenti progestinici alle proteine di trasporto

progestinico	% di legame	proteina
progesterone	20	CBG
NETA	36	SHBG
LNG	48	SHBG
3-cheto-DSG	32	SHBG
Gestodene	75	SHBG
TMG	98	Albumina
MAP	Non legato	



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Processi principali che influenzano la farmacocinetica di un ormone steroideo dopo somministrazione orale



Farmacocinetica del progesterone

- Il progesterone micronizzato, somministrato per via orale, viene rapidamente assorbito e metabolizzato a livello intestinale ed epatico.
- Livelli plasmatici massimi di progesterone vengono raggiunti assieme ai suoi principali metaboliti dopo ca 4 ore.
- La somministrazione orale di 200mg di progesterone garantiscono livelli plasmatici simili alla fase luteale per non oltre 6-7 ore.
- Anche dosi maggiori per os non sembrano garantire una adeguata trasformazione endometriale in menopausa.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Parametri farmacocinetici di vari progestinici

Parametro	NET	NETA	LNG	GSD	DSG	DRSP
Biodisponibilità (% della dose orale)	65	~50*	100	100	75**	~ 76
Emivita (ore)	8	8*	16	12	12**	30
Volume di distribuzione (litri)	240	240*	120	32	110**	4 L/kg

*dati relativi al NET che è il metabolita attivo del NETA

**dati relativi al metabolita principale, 3-keto-DSG

***dati non disponibili

Fotherby, 1994

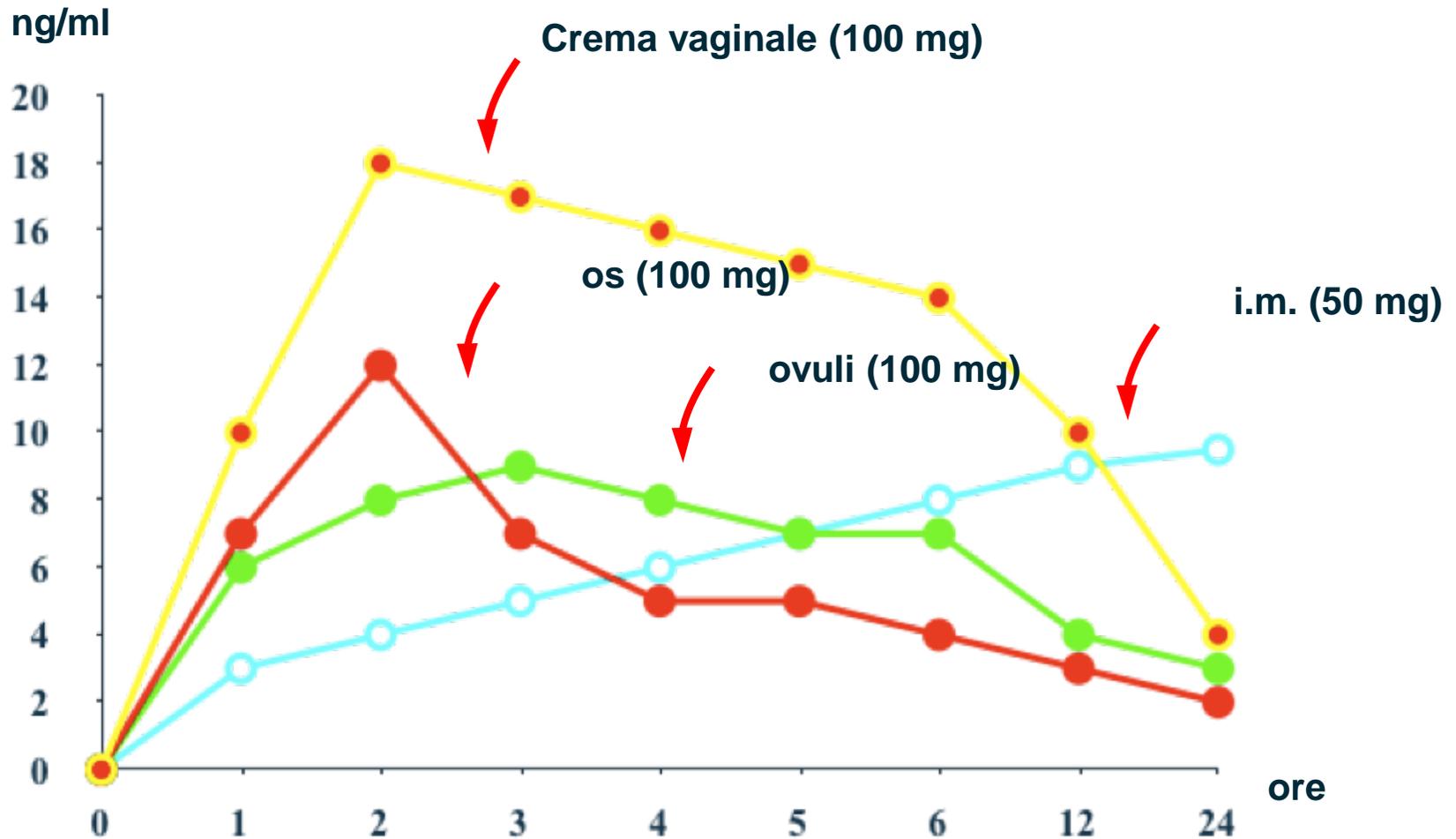
Kuhnz, 1990

Kuhnz, 1992



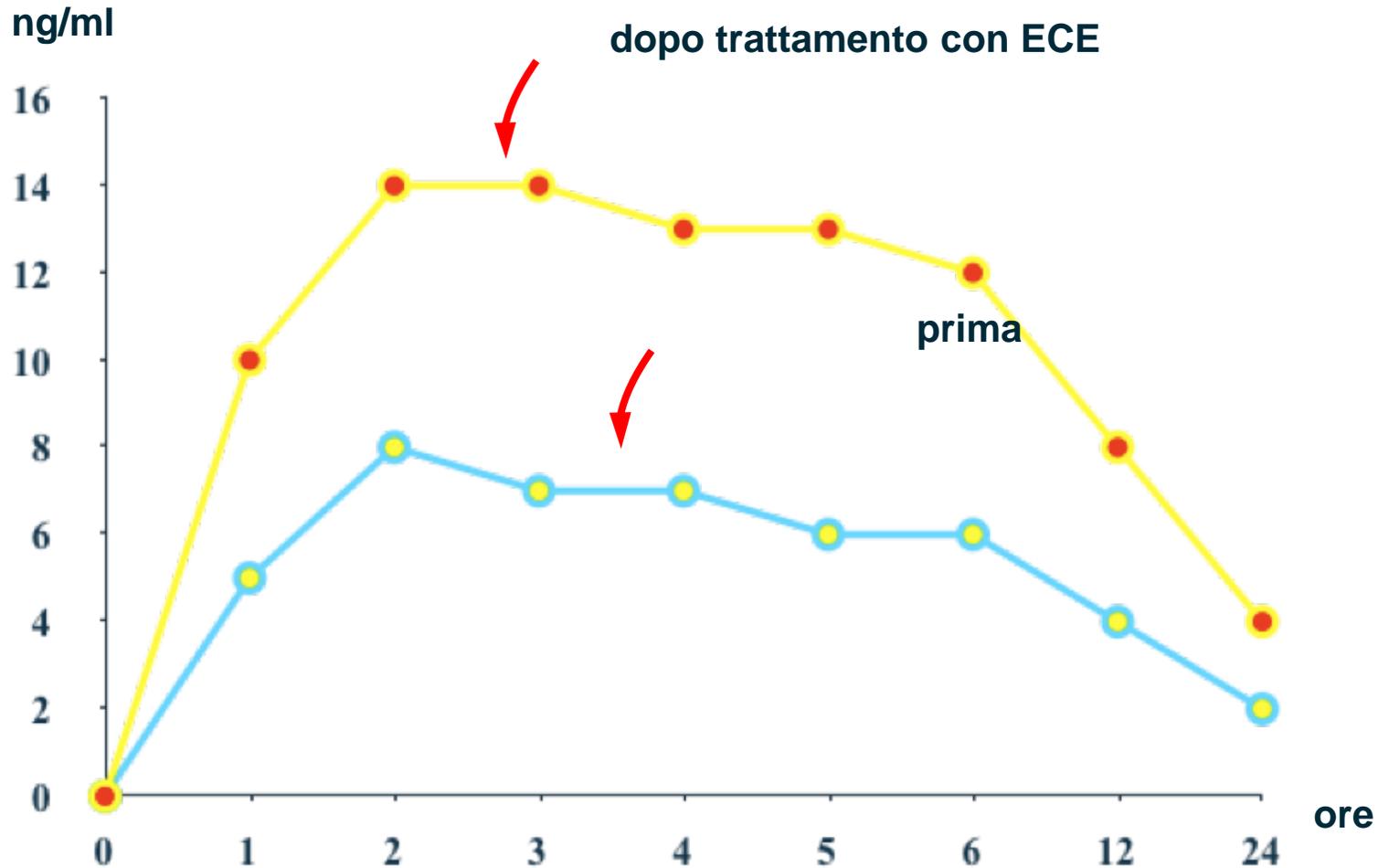
Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Livelli sierici di P dopo somministrazione per differenti vie



Sitruk-Ware R. Contraception 1987;36:373

Livelli sierici di P dopo somministrazione di 50mg di progesterone per via vaginale prima e dopo estrogenizzazione



Sitruk-Ware R. Contraception 1987;36:373



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Azioni dei progestinici. I.

- Oltre all'azione sull'endometrio, il PROGESTERONE e i PROGESTINICI presentano una serie di **altri effetti**, parte dei quali può avere rilievo clinico.
- Alcuni di tali effetti differiscono molto a seconda del dosaggio e della via di somministrazione del farmaco ed anche a seconda dell'entità dell'azione determinata dal contemporaneo trattamento estrogenico.
- Alcuni effetti sono praticamente nulli con il progesterone e con certi progestinici, mentre sono presenti o particolarmente spiccati con altri progestinici. Ciò è dovuto al fatto che questi ultimi, per analogie d'ordine biochimico, presentano anche azioni proprie di altri ormoni steroidei.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Azioni dei progestinici. II.

- In particolare i vecchi derivati del 19-nortesto-sterone, quali il noretisterone acetato e il norgestrel, presentano una residua **AZIONE ANDROGENICA**;
- azione androgenica, se pur decisamente meno spiccata e per certi aspetti irrilevante, possiede anche il MAP;
- praticamente **privi di azioni androgenica** sono altri derivati del 17 idrossiprogesterone (ciproterone acetato, medrogestone), i derivati del progesterone (didrogesterone) e quelli del 19-norprogesterone (nomegestrolo acetato).



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Azione dei progestinici. III.

- La residua AZIONE ANDROGENICA di un progestinico si manifesta soprattutto quando questo sia somministrato per os (a causa del “primo passaggio epatico”), con effetti che contrastano quelli determinati dagli estrogeni.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Attività farmacodinamiche dei diversi progestinici

	attività progestinica	attività glucocorticoide	attività androgena	attività anti-androgena	attività antimineralcort
PROGESTERONE	+	-	-	+	+
LEVONORGESTREL	+	-	+	-	-
DESOGESTREL	+	-	+	-	-
GESTODENE	+	-	+	+*	-
NORGESTIMATE	+	-	+	-	-
CIPROTERONE A.	+	+*	-	+	-
DIENOGEST	+	-	-	+	-
DROSPIRENONE	+	-	-	+	+

Table 2

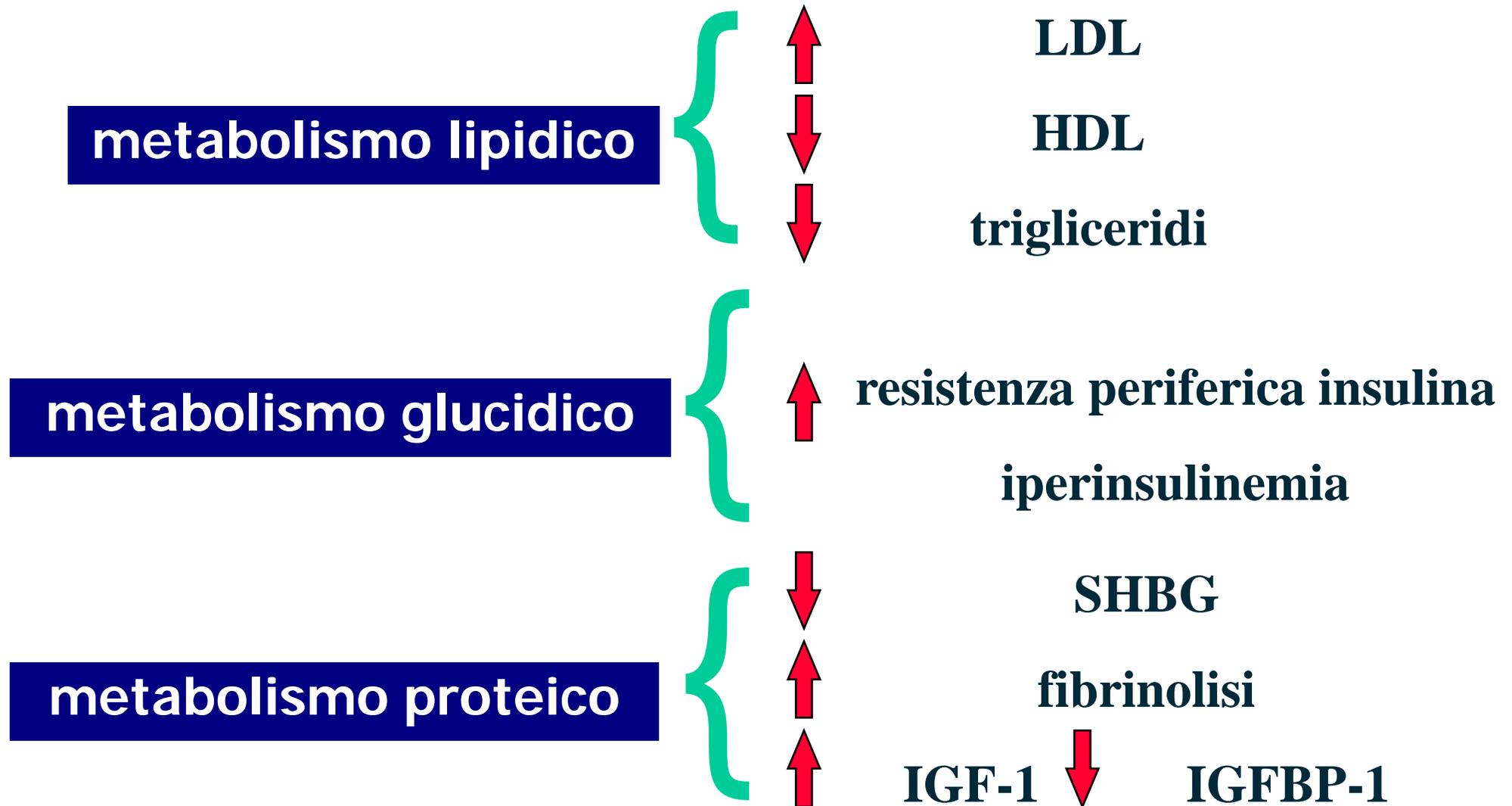
Biological activities of natural progesterone and synthetic progestins

Progestin	Progesto- genic	Anti-gonado- tropic	Anti- estrogenic	Estro- genic	Andro- genic	Anti-andro- genic	Gluco- corticoid	Anti- mineralo- corticoid
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-
17α-Hydroxy-derivatives								
Chlormadinone acetate	+	+	+	-	-	+	+	-
Cyproterone acetate	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrol acetate	+	+	+	-	±	+	+	-
Medroxy-progesterone-acetate	+	+	+	-	±	-	+	-
19-Nor-progesterone-derivatives								
Nomegestrol acetate	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestone	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestone	+	+	+	-	-	±	-	±
Spirolactone-derivatives								
Drospirenone	+	+	+	-	-	+	-	+
19-Nortestosterone derivatives								
Norethisterone	+	+	+	+	+	-	-	-
Lynestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Norethinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
3-Keto-desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestoden	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

Taken from reference [5,7,8,10-15]. (+) effective; (±) weakly effective; (-) not effective.

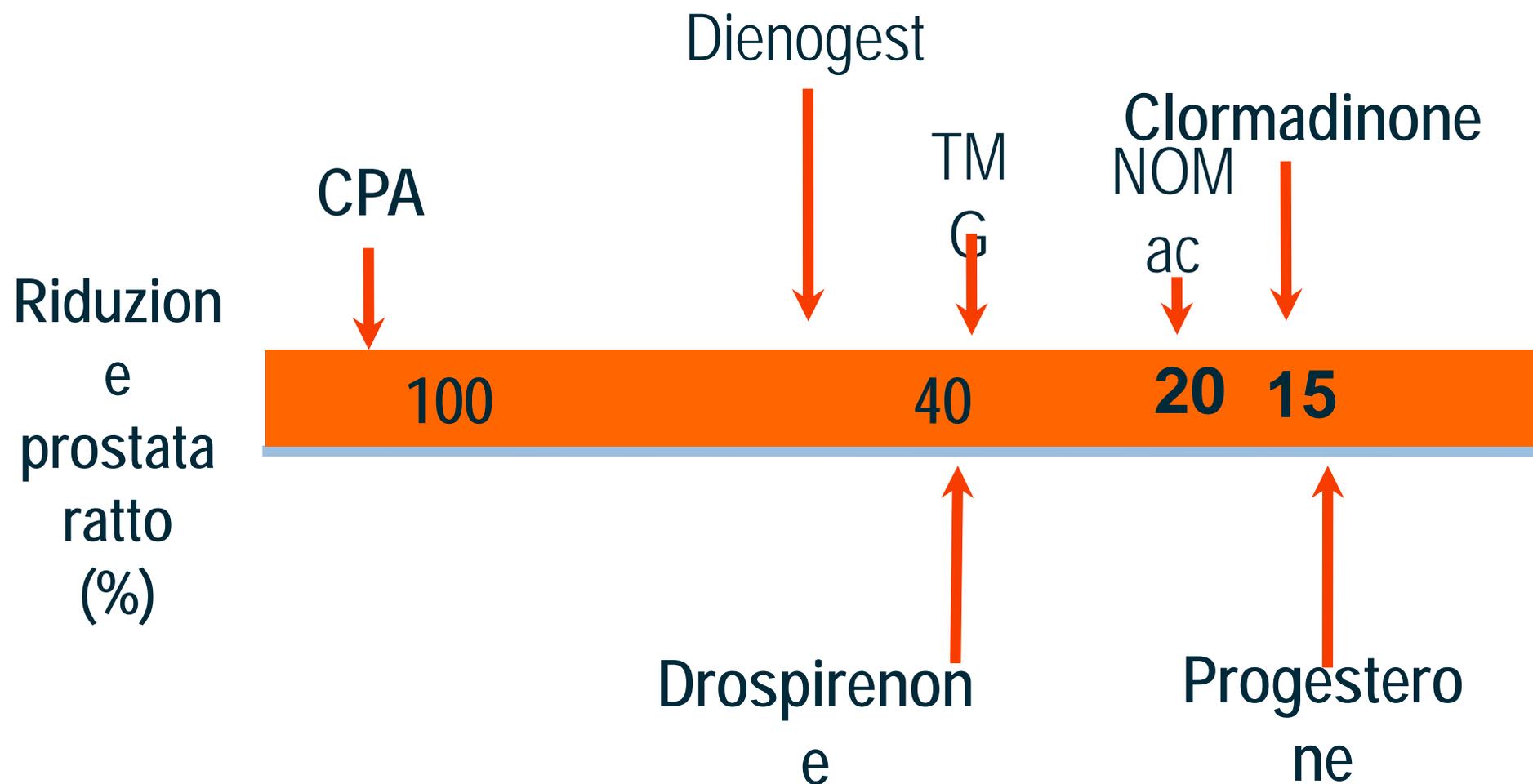


Effetti metabolici dei progestinici di sintesi



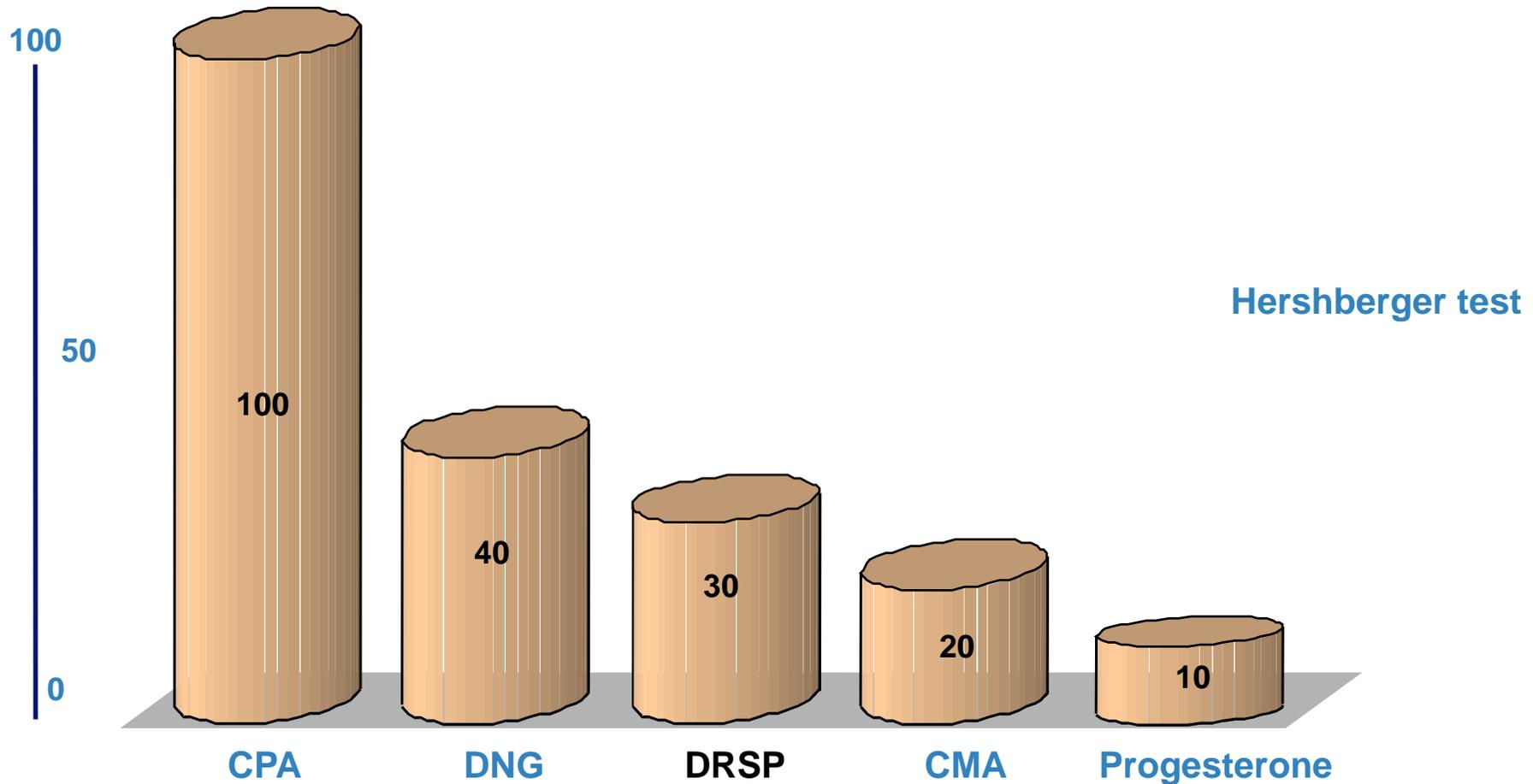
Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Attività Antiandrogena

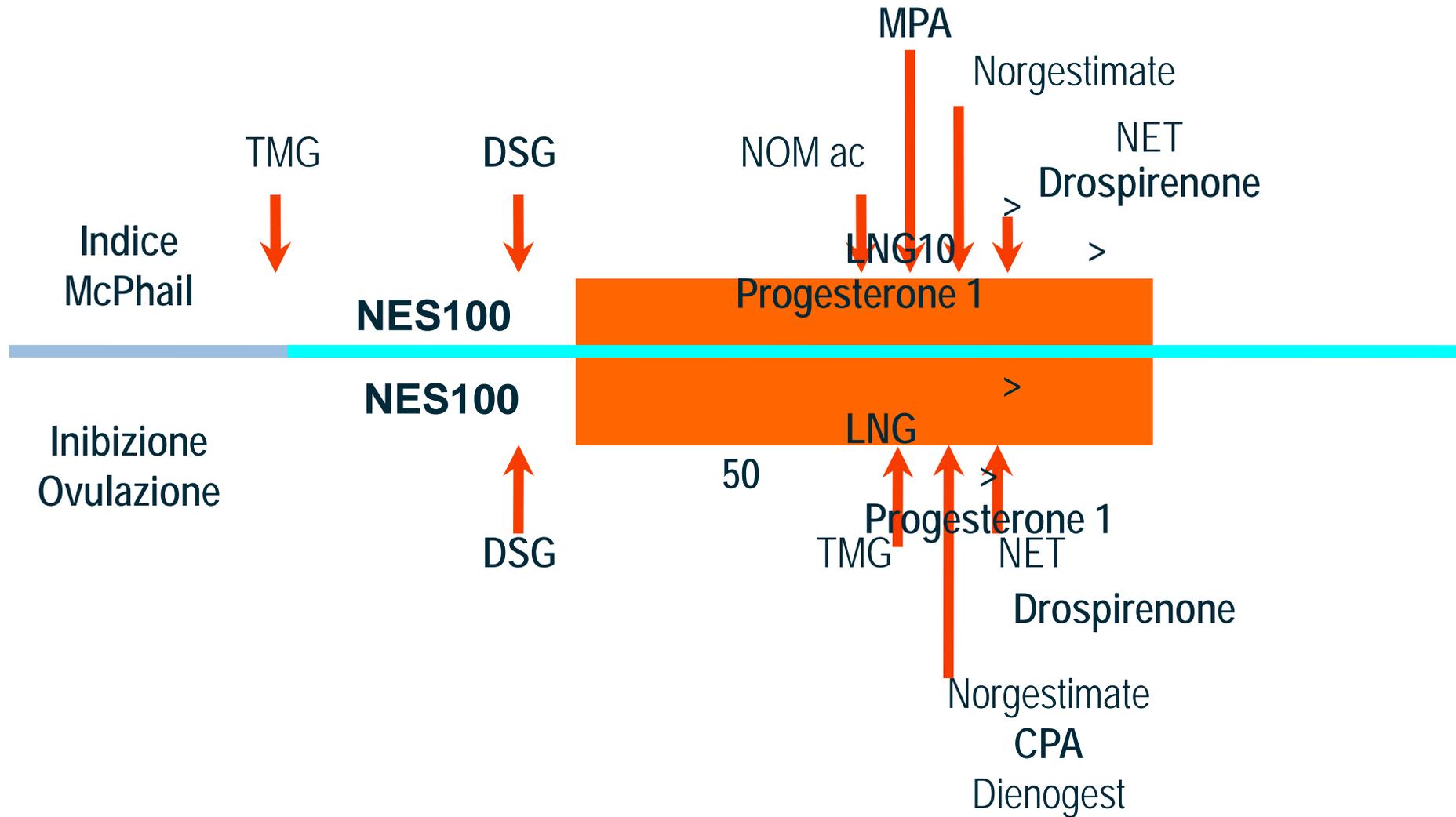


attività Antiandrogena

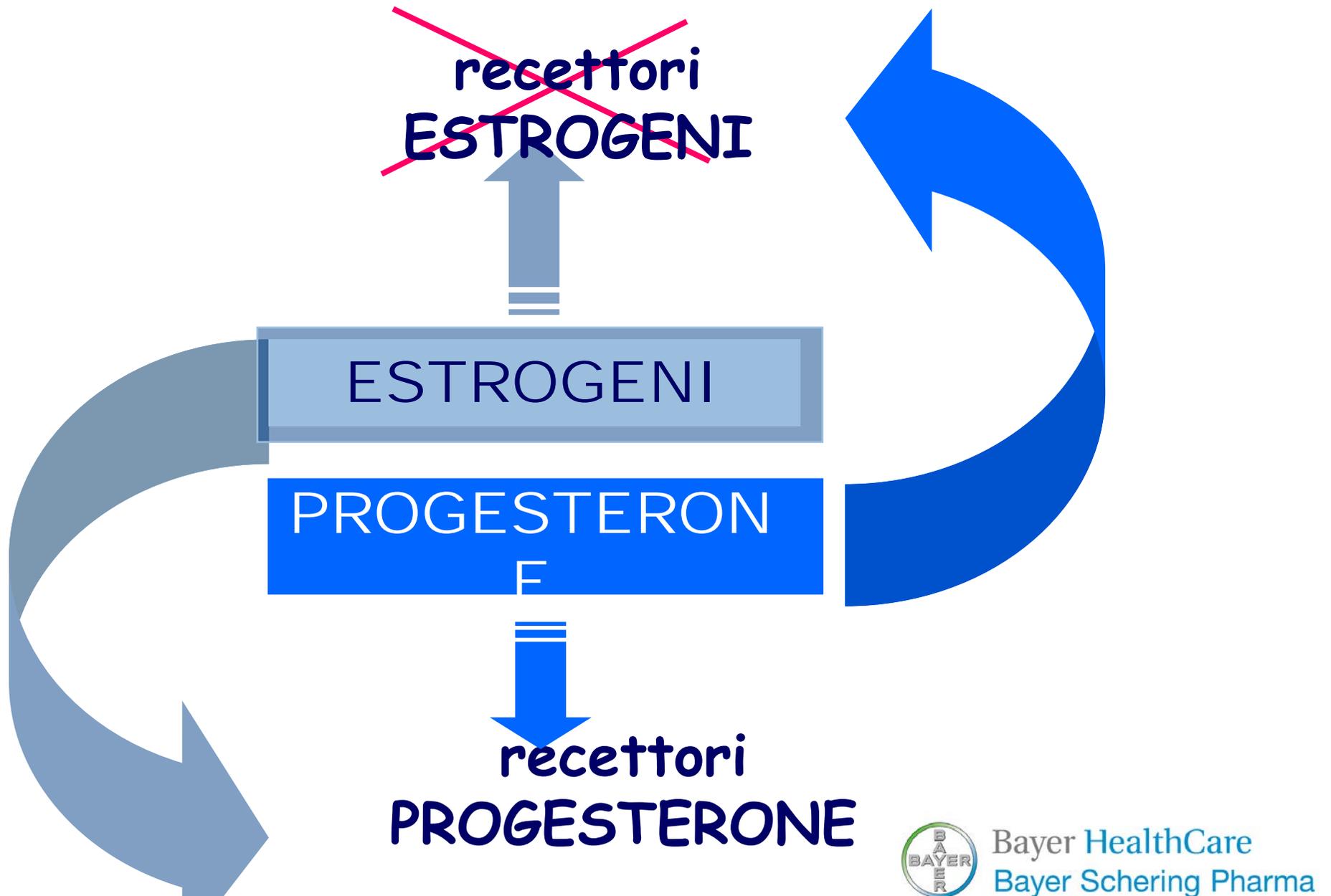
◆ Efficacia Relativa



Attività Progestinica ed Antiovulatoria

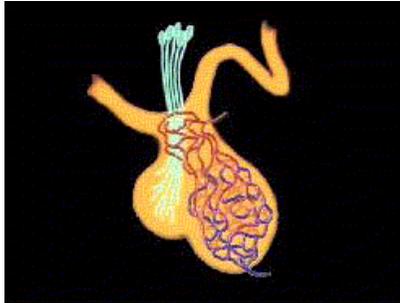


Azione endometriale

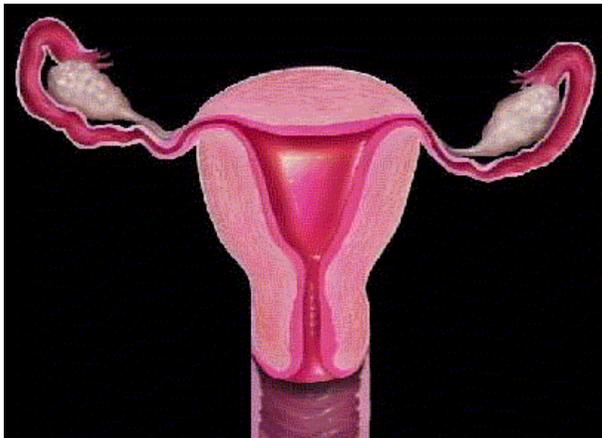


Azioni farmacologiche dei progestinici nei CO

GnRH



LH, FSH



**Inibisce l'ovulazione
sopprimendo la
funzionalità ipofisaria**

**Modifica l'incremento a
metà ciclo di FSH/LH**

**Riduce la secrezione
ormonale ovarica**

**Determina modificazioni
endometriali inadatte
all'impianto dell'uovo**

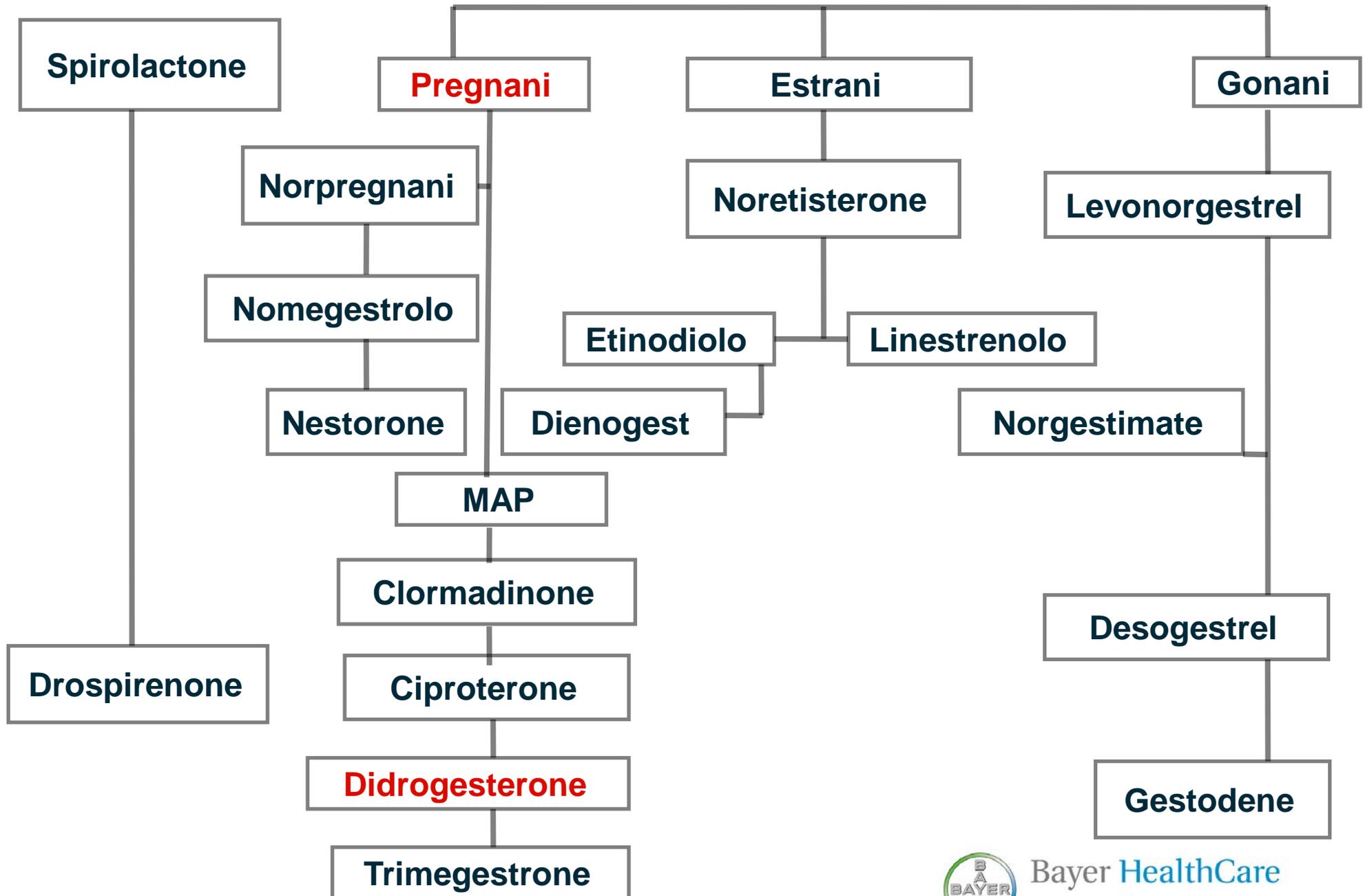
Modifica il muco cervicale

**Inibisce l'attività
degli spermatozoi**



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Diidrogesterone



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

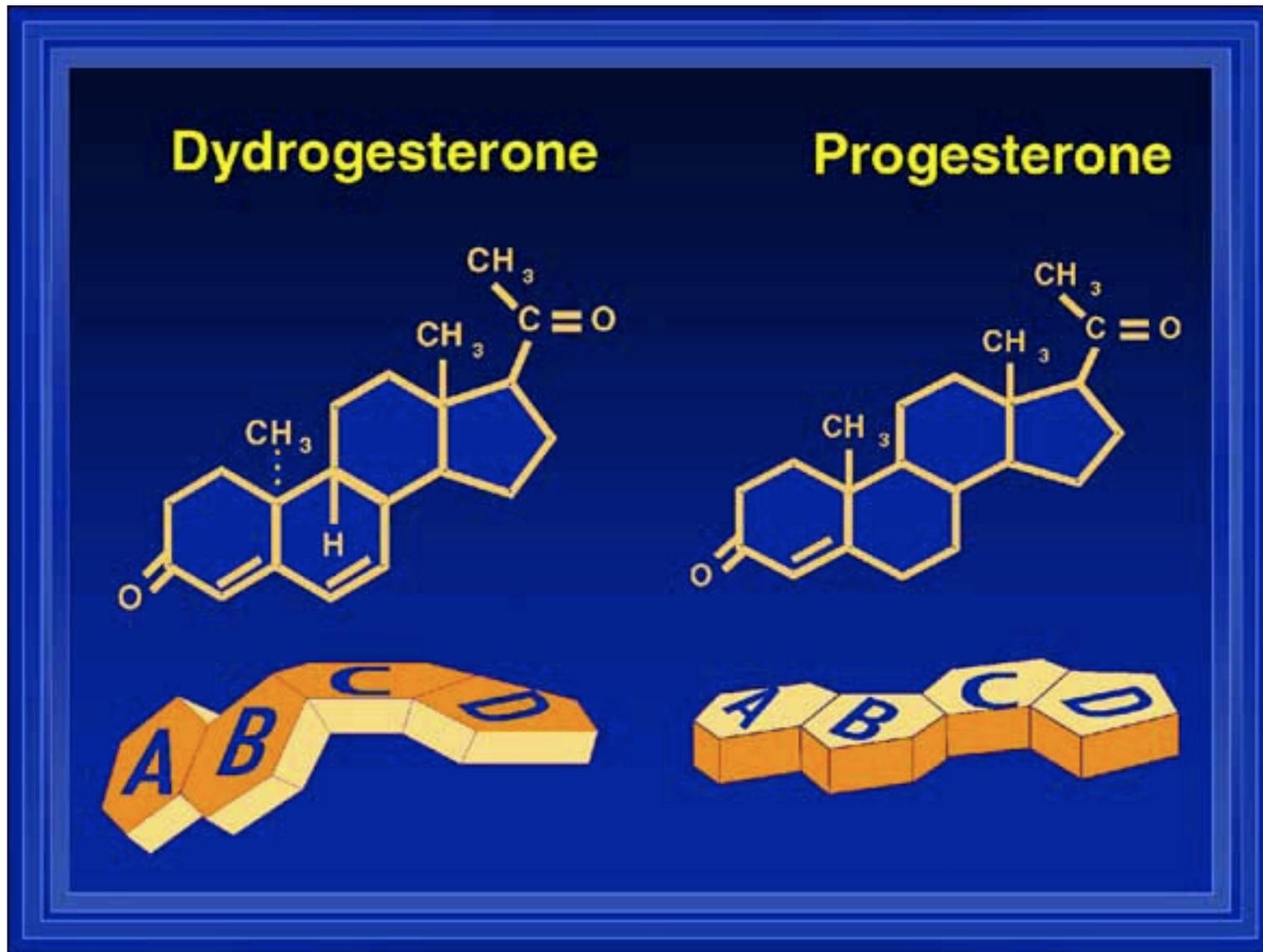
Diidrogesterone

- Il Diidrogesterone è un retroprogesterone, un isomero sterico del progesterone
- alta affinità quasi esclusiva per i R del progesterone
- dose equivalente al progesterone 10-20 volte più bassa grazie alla biodisponibilità e l'azione progestinica dei suoi derivati



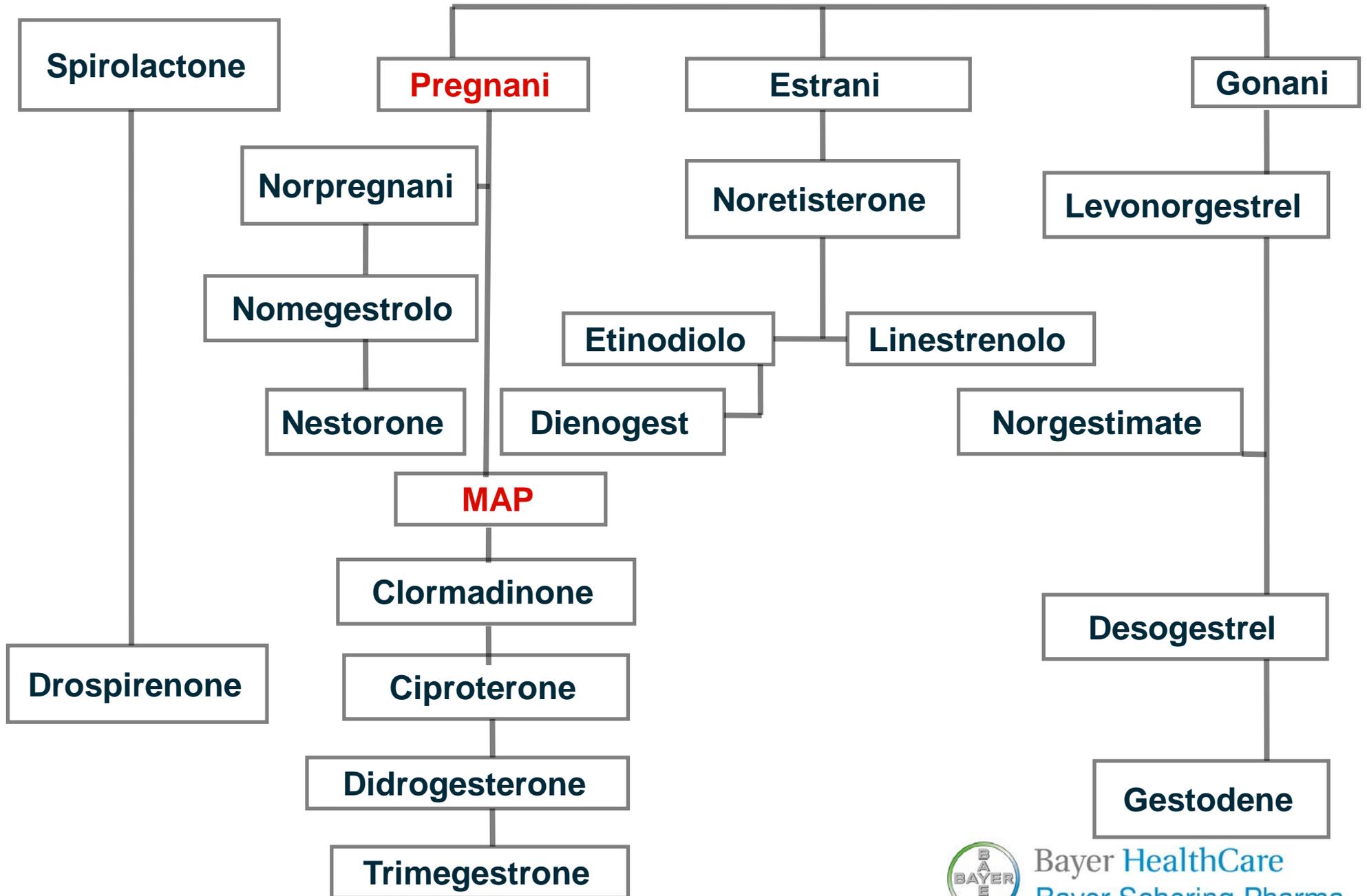
Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Diidrogesterone



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

MAP



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

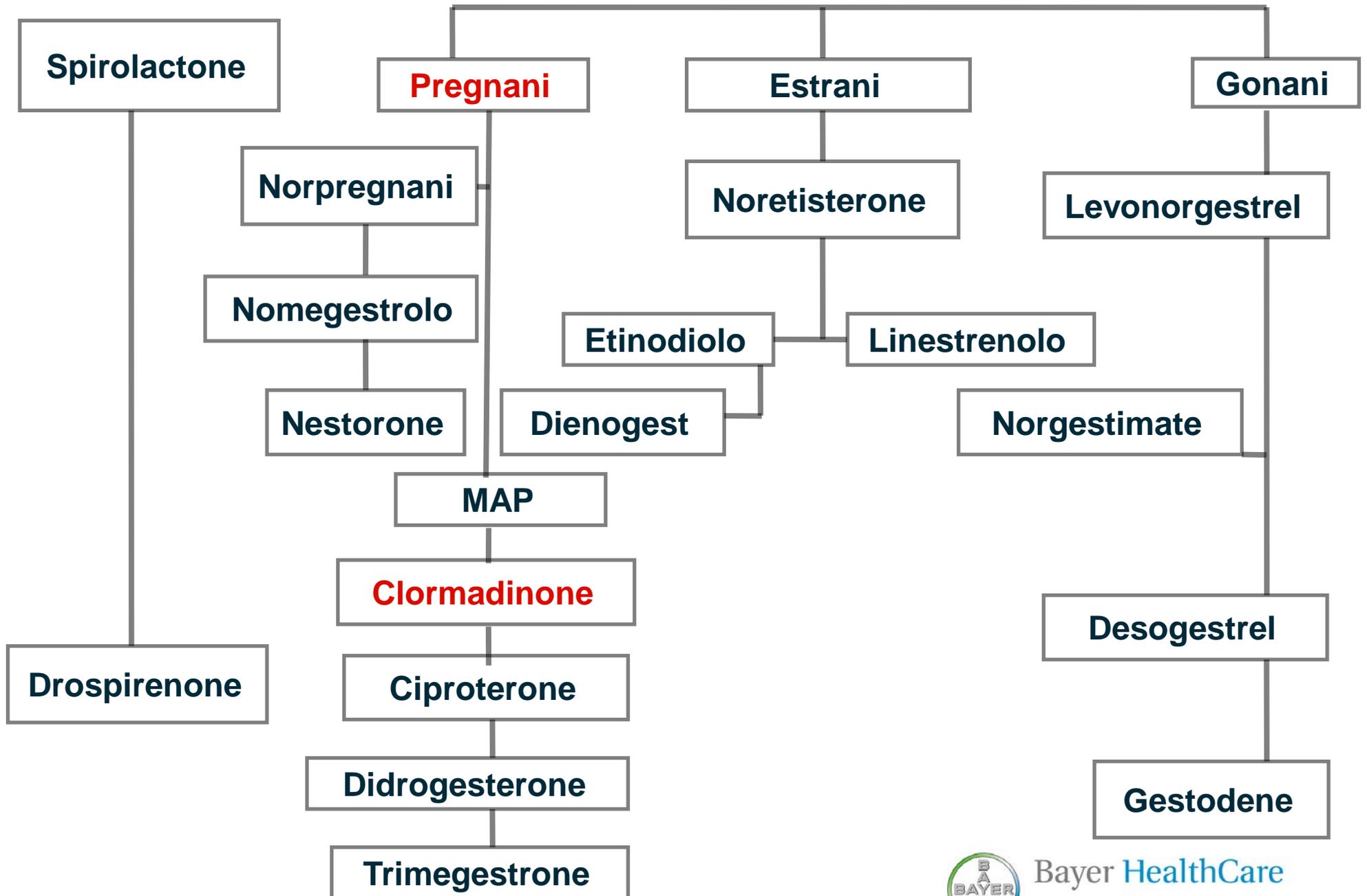
MAP

- E' uno dei progestinici largamente usati in HRT
- Dopo somministrazione orale il MAP non sottostà ad alcun effetto di first-pass, la biodisponibilità è quasi del 100%.
- Il MAP non si lega alle SHBG, il suo legame all'albumina è pari al 88%.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Clormadione Acetato



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

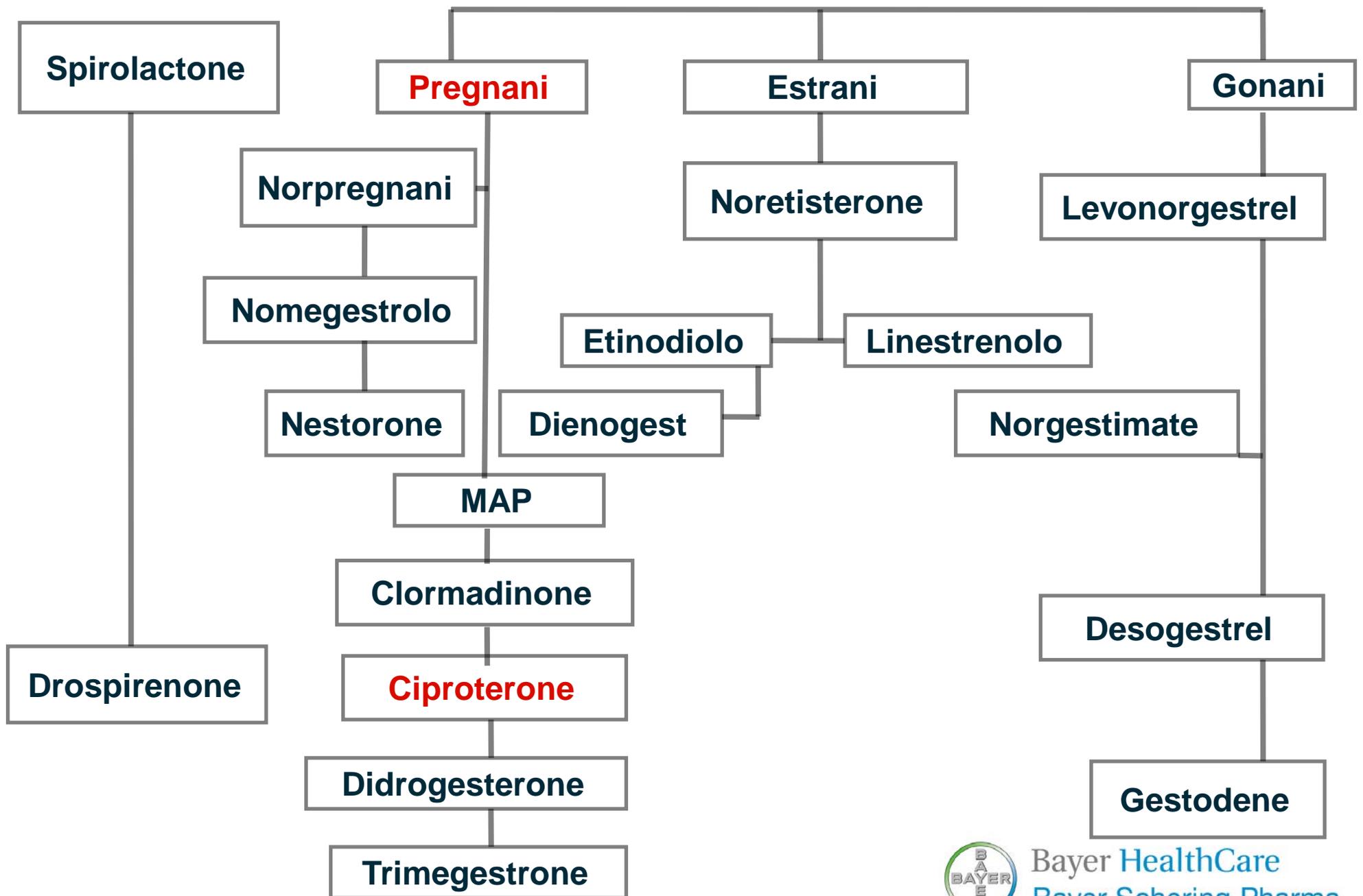
Clormadione Acetato

- Dopo somministrazione orale il CMA non sottostà pressochè ad alcun effetto di first-pass, la biodisponibilità è quasi del 100%.
- Il CMA si accumula nel tessuto adiposo, l'eliminazione è lenta, dopo 7 giorni viene escreto solo il 34% della dose iniziale
- Il principale metabolita, il 3-idrossi-CMA, è responsabile principalmente dell'attività anti-androgenica del CMA



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ciproterone Acetato



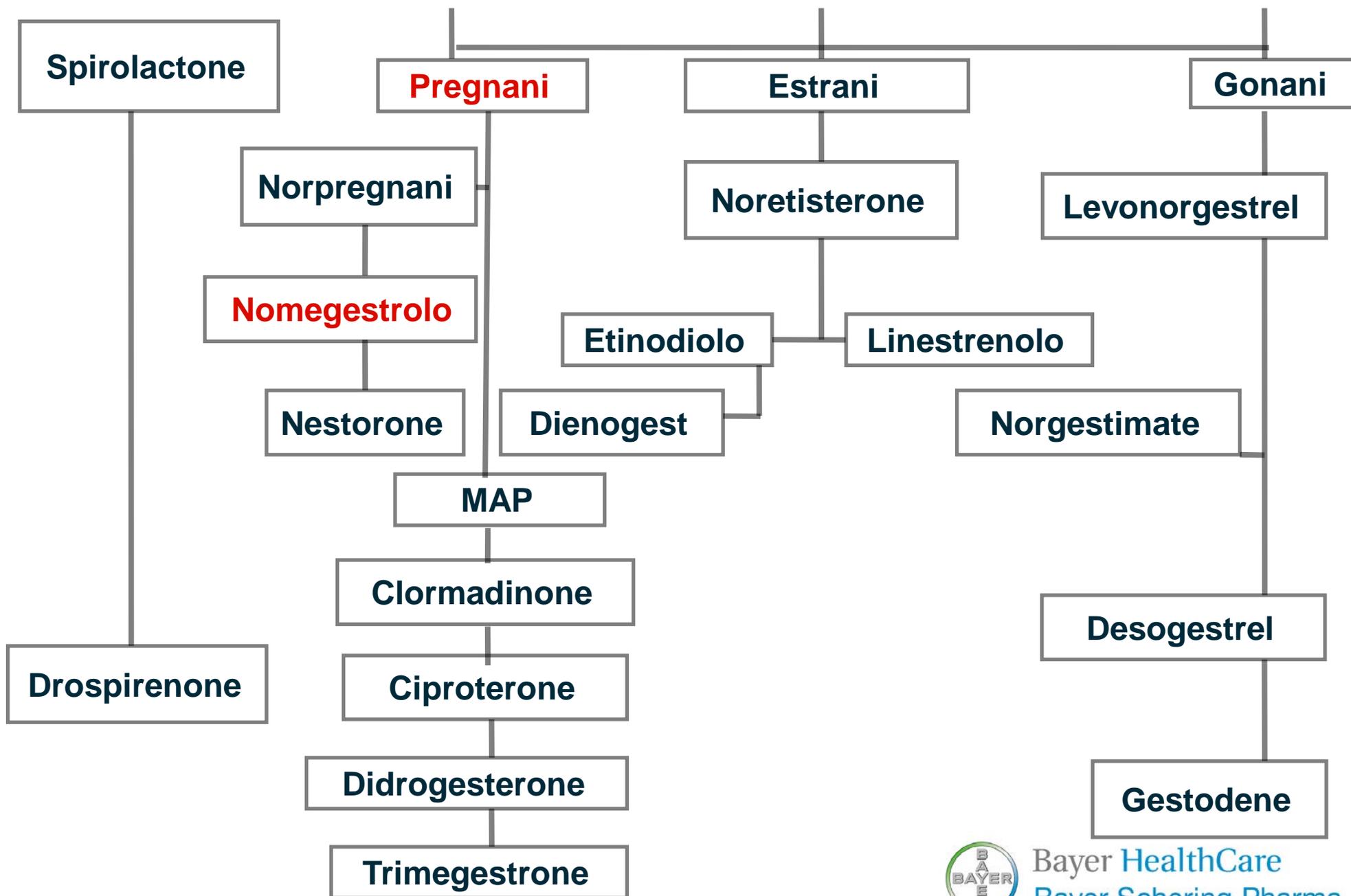
Ciproterone Acetato

- Dopo somministrazione orale il CPA non sottostà pressochè ad alcun effetto di first-pass, la biodisponibilità è quasi del 100%.
- Il CPA non si lega alle SHBG, il suo legame all'albumina è pari al 93%.
- Il CPA viene accumulato nel tessuto adiposo dal quale viene rilasciato lentamente
- Il CPA è uno dei progestinici con maggior attività anti-androgenica.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Nomegestrolo Acetato



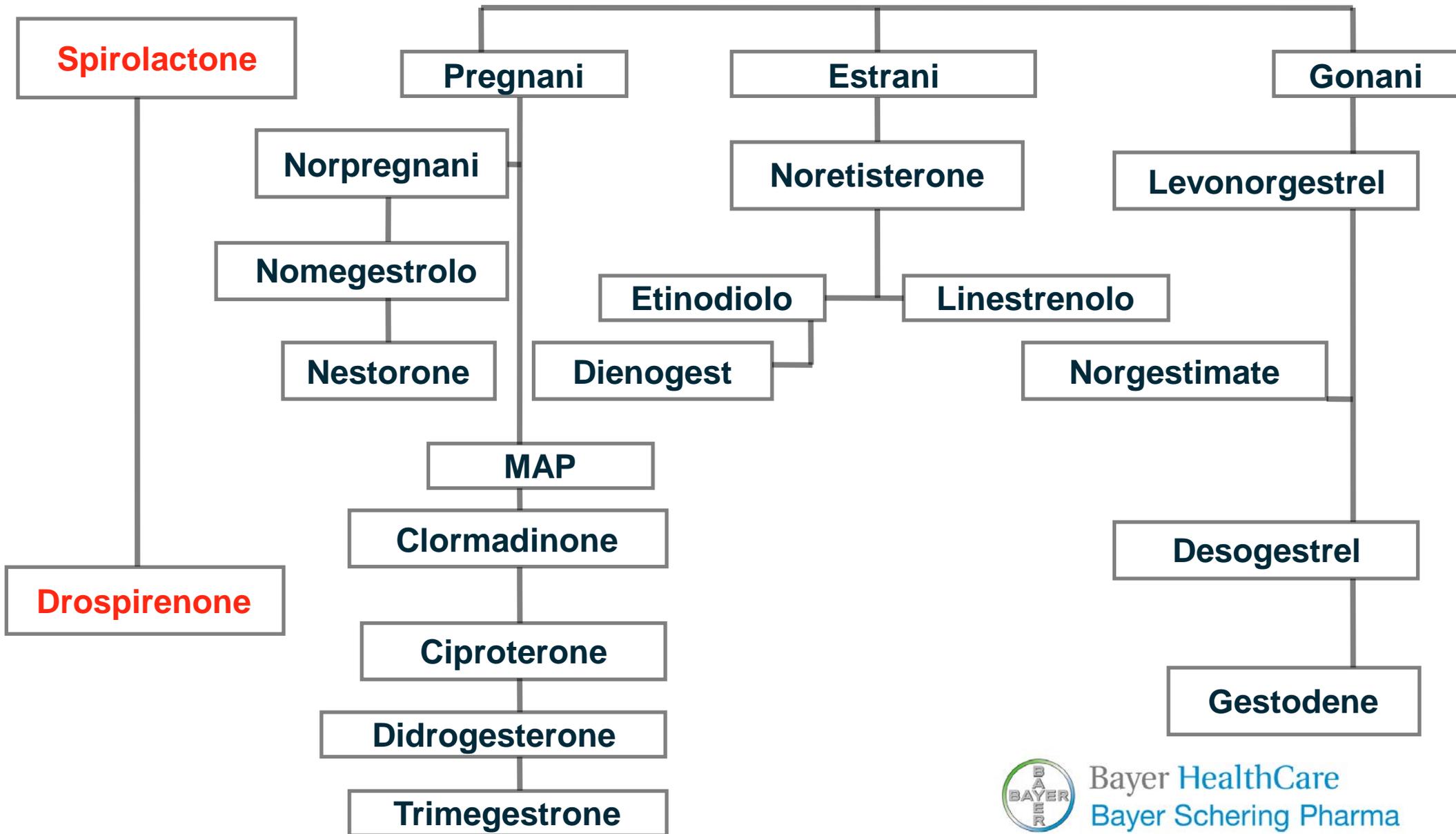
Nomegestrolo Acetato

- Rapido assorbimento per via orale con picco massimo dopo 2 ore
- Elevata potenza progestinica tra i derivati del 17 - OH - progesterone
- Attività anti - androgenica



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

DROSPIRENONE

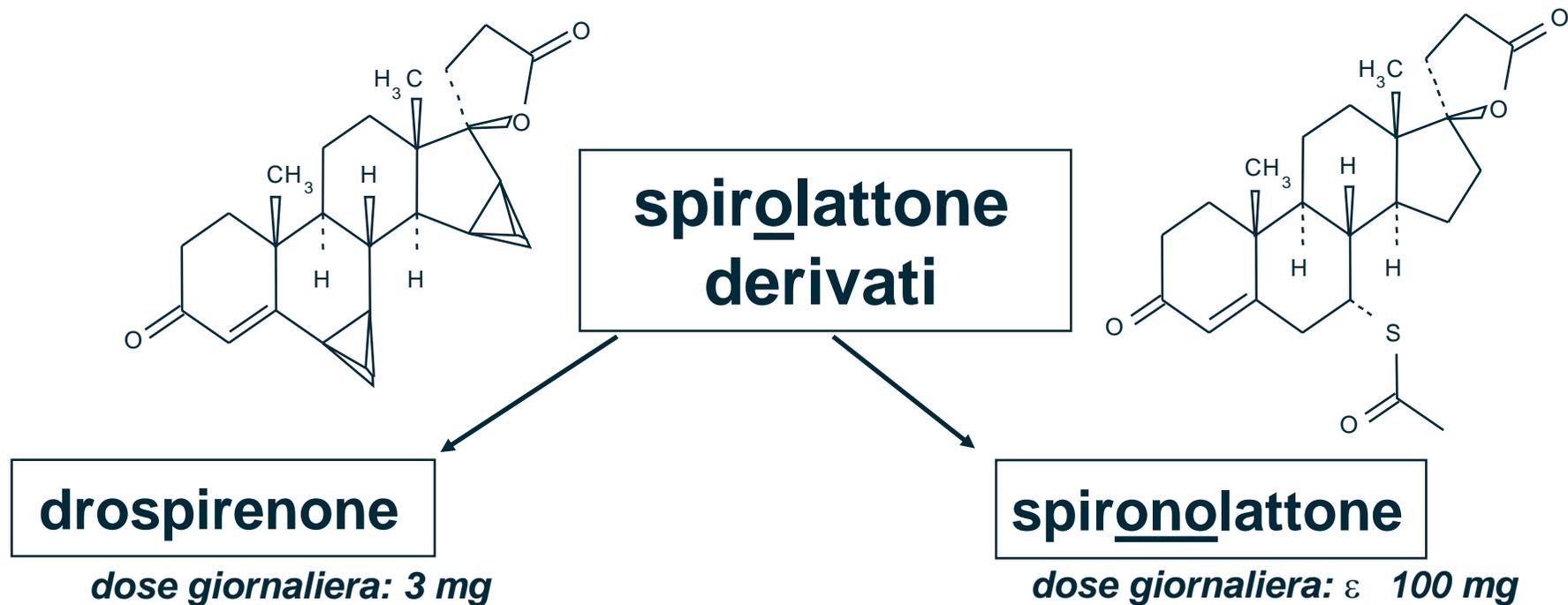


DROSPIRENONE

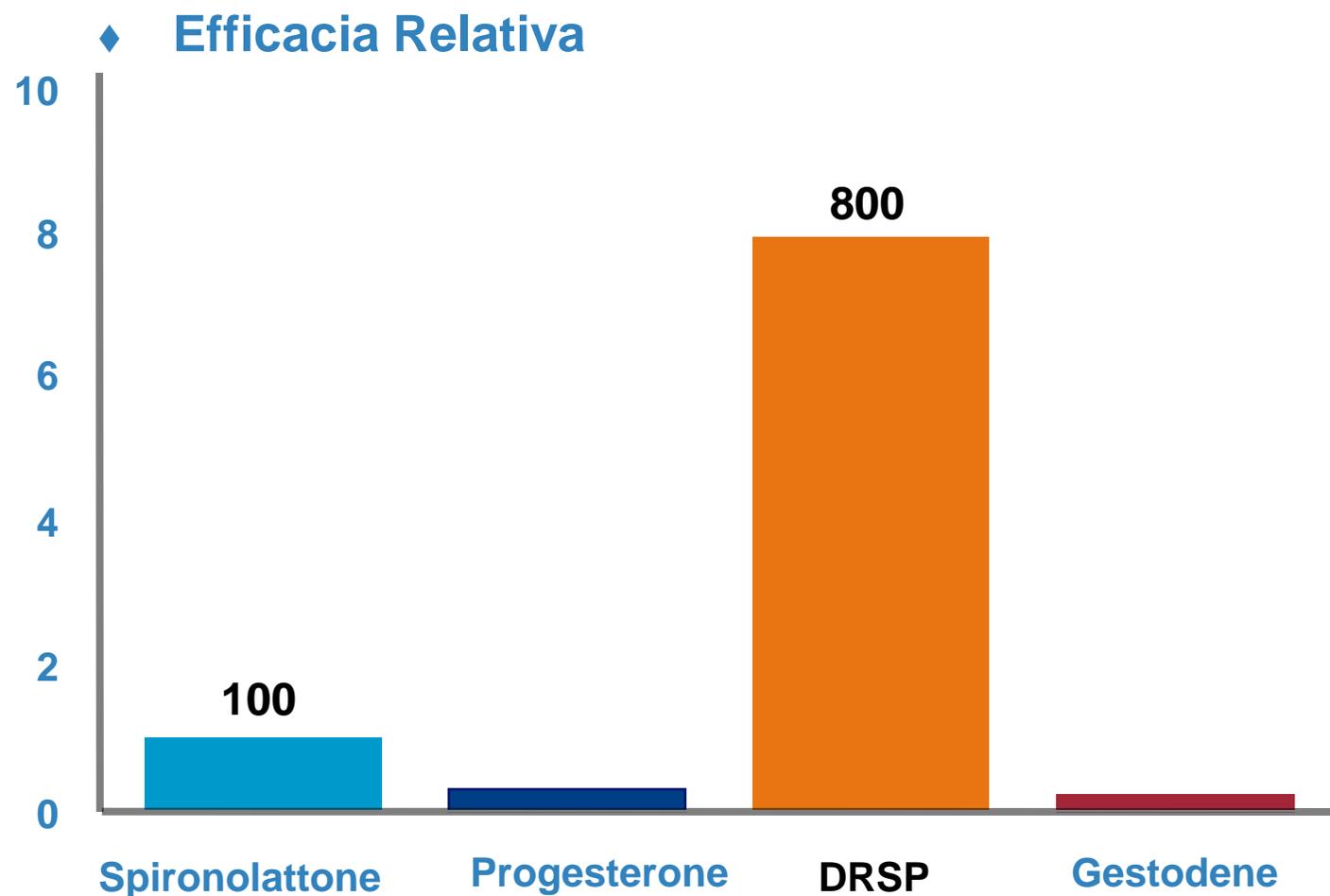
Gli spirolattoni sono una categoria eterogenea di steroidi sintetici accumulati da:

- azione antagonista sull'aldosterone
- anello lattone in carbonio 17

questa categoria comprende sia il drospirenone che spironolattone.



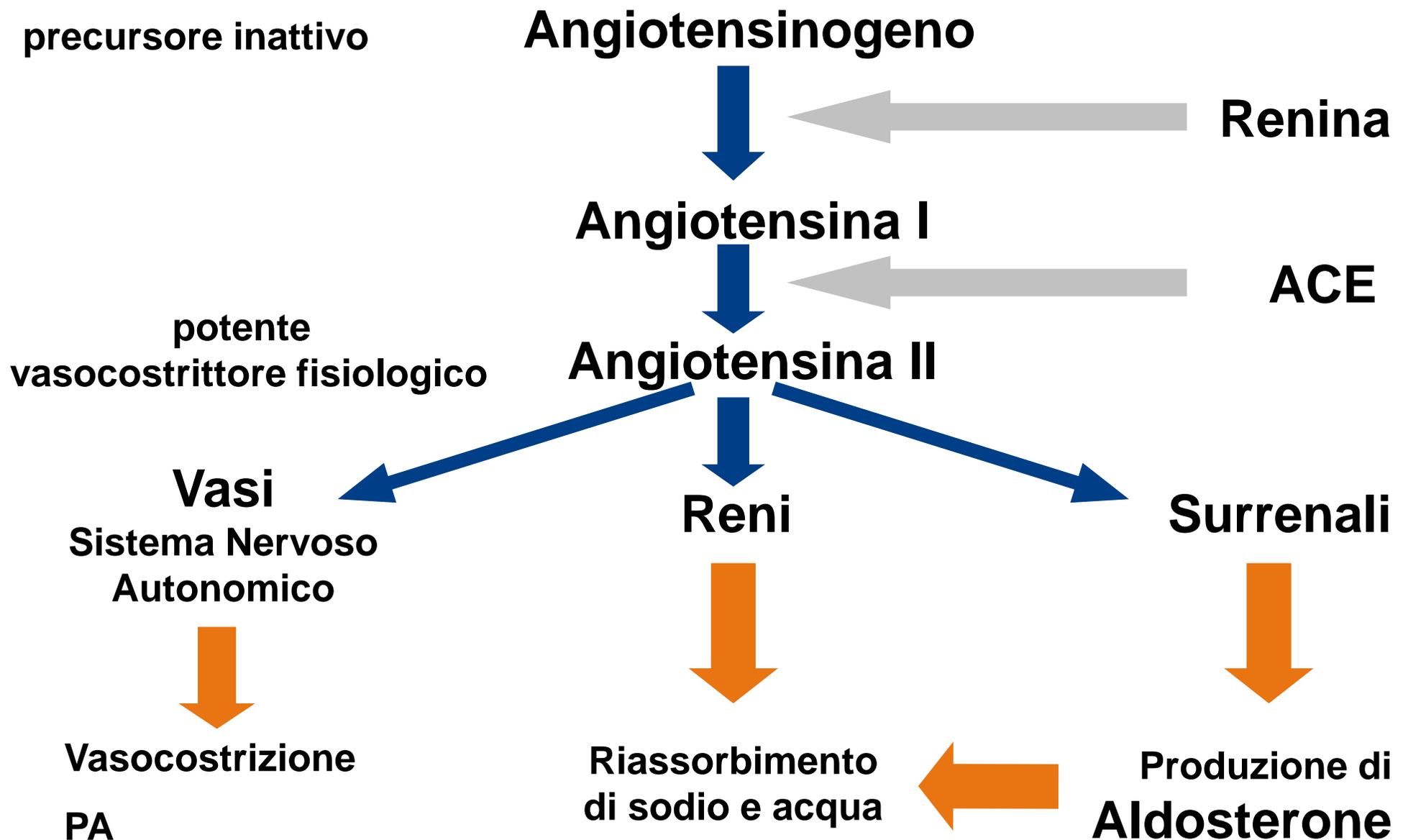
Attività Antimineralocorticoide



Losert et al. Drug Res. 35 (1985), 459-471

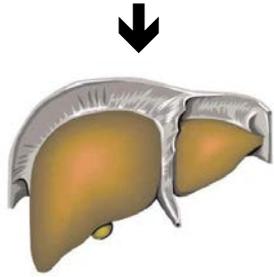


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Etinilestradiolo



Angiotensinogeno
Angiotensina I
Angiotensina II

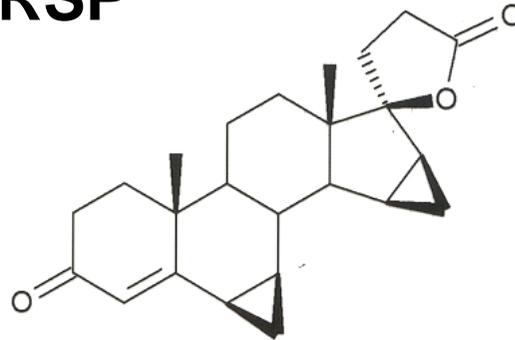


surrenali

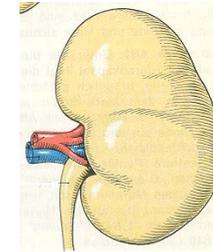


Aldosterone

DRSP



attività anti-mineralocorticoide



Ritenzione Sodio
ed acqua

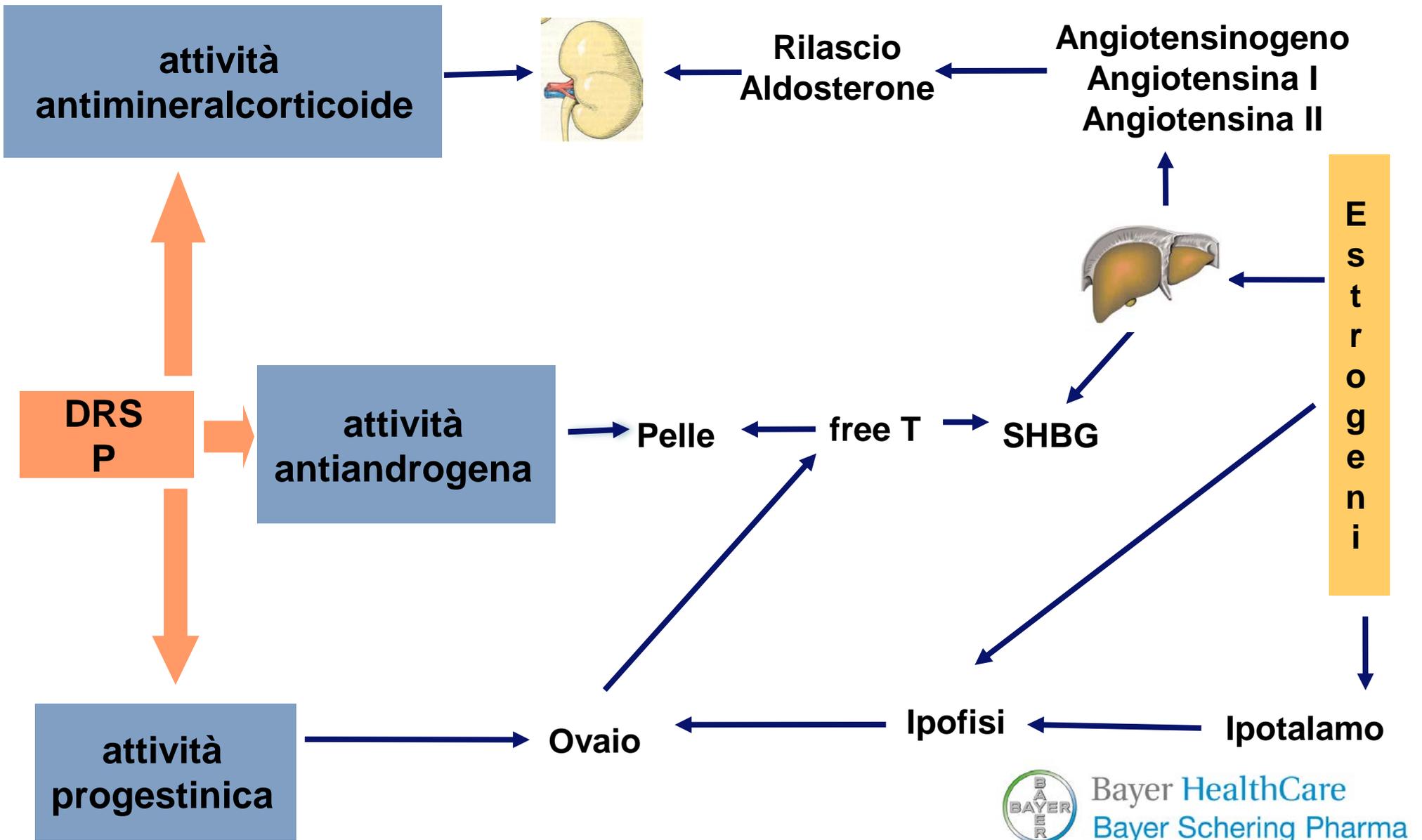


- Incremento vol. plasmatico
- lieve incremento PA
- aumento di peso
- tensione mammaria ed altri sintomi da ritenzione idrica

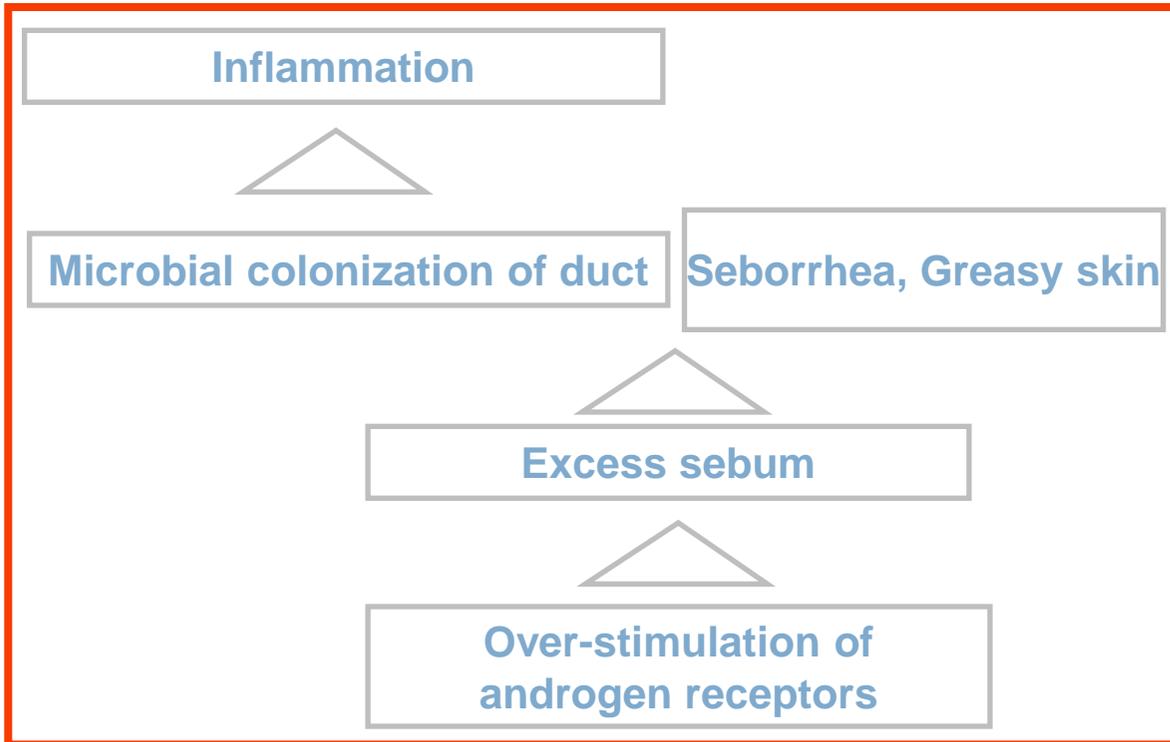


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

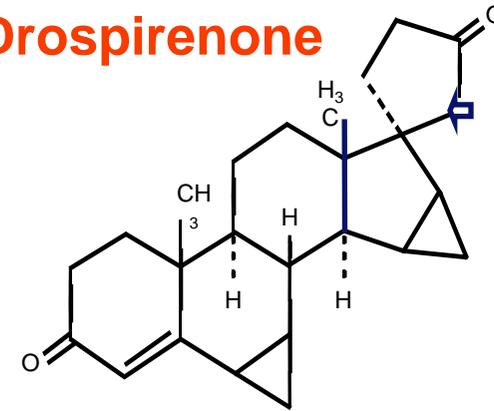
DROSPIRENONE



Meccanismo d'azione Antiandrogena



Drospirenone



Inibita produzione di sebo

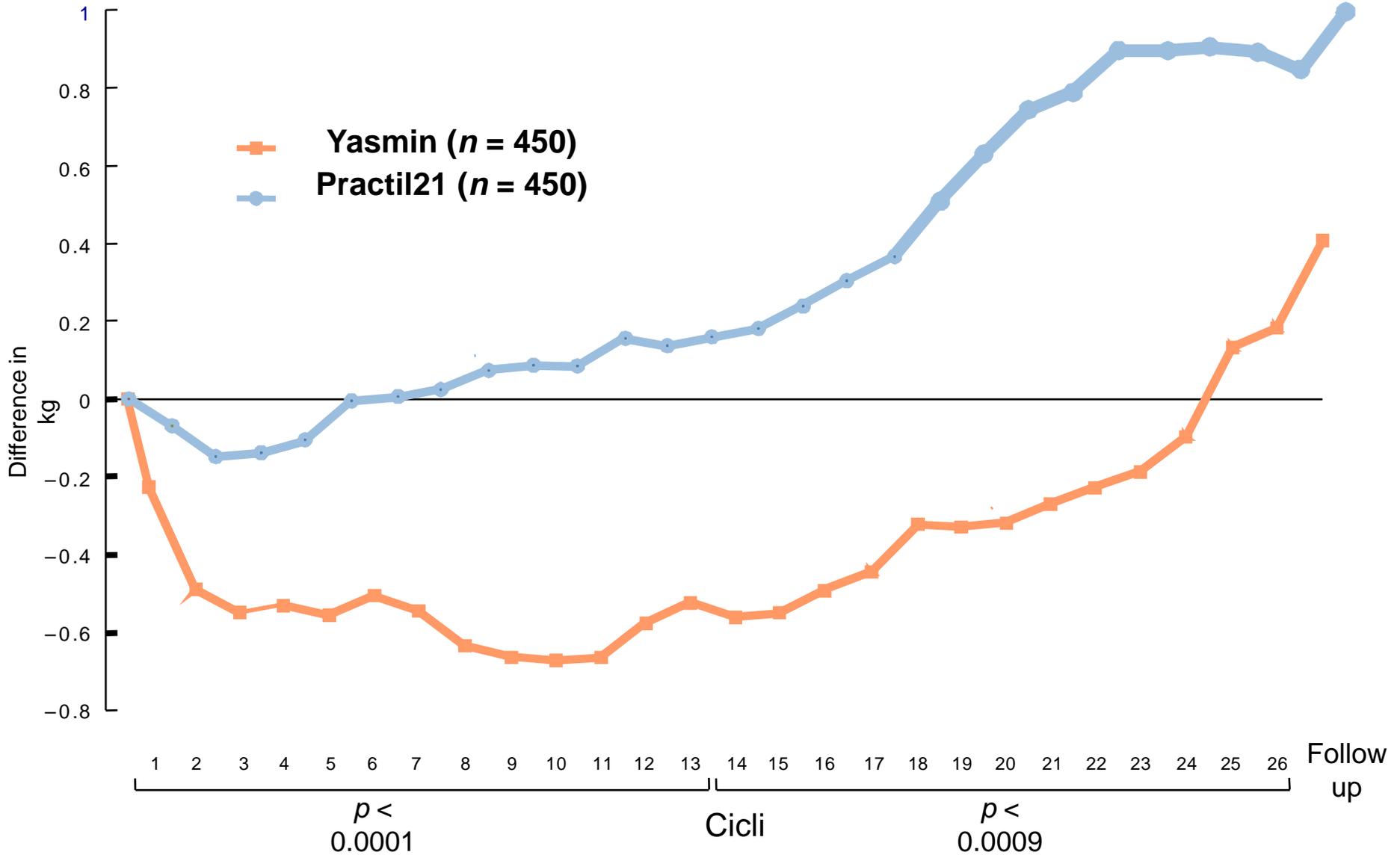
Blocco recettore androgeno

Ridotta produzione androgena



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

YASMIN® PESO CORPOREO

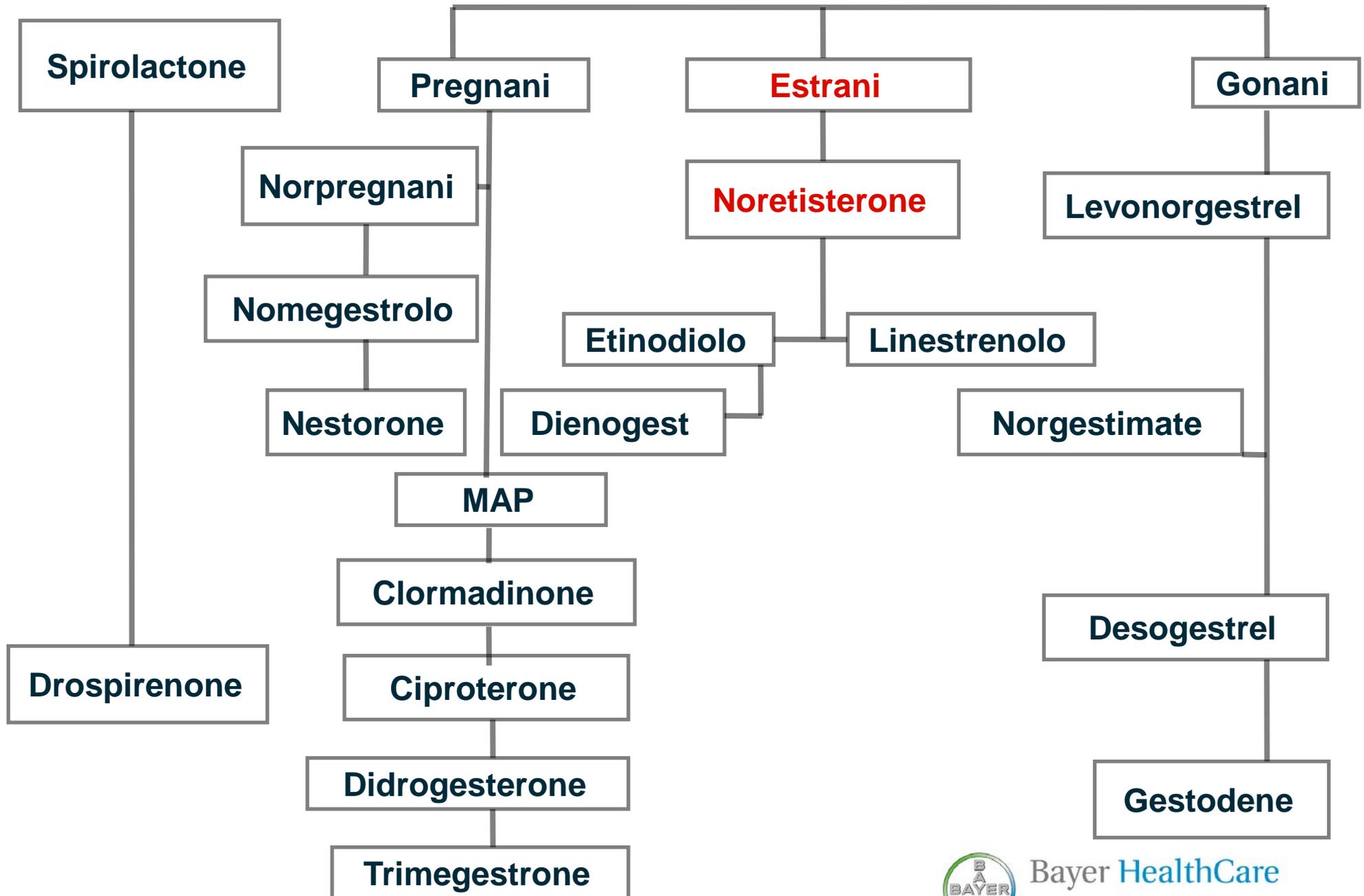


Huber J, Eur J Contracept reprod Health Care, 2000



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Noretisterone Acetato



Noretisterone Acetato

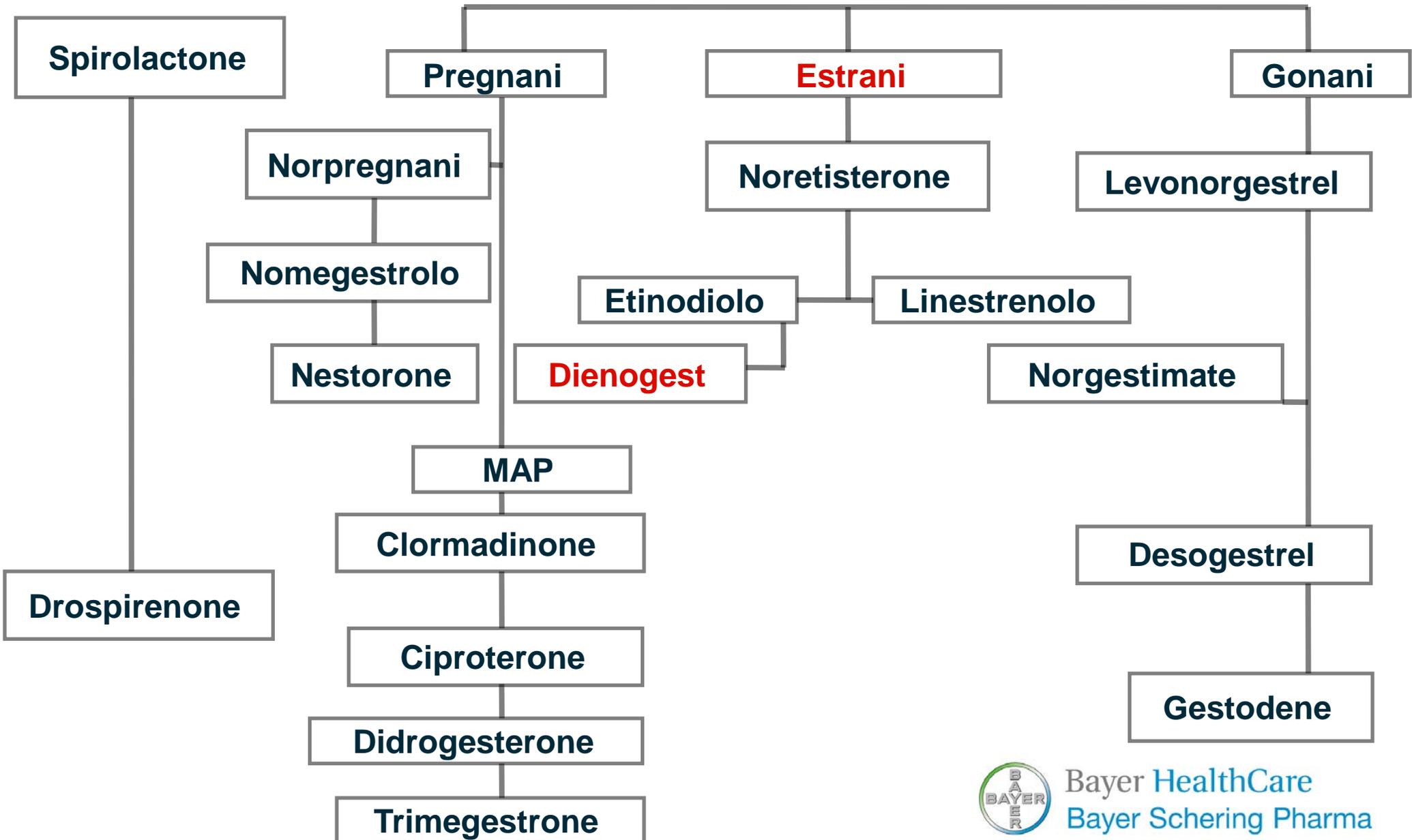
- Rapido assorbimento dopo somministrazione orale
- biodisponibilità pari al 64%, il 36% è legato alle SHBG, 61% all'albumina, il 3% in forma libera a livello serico
- l'attività biologica è caratterizzata da elevata azione progestinica, residua azione androgenica



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

DIENOGEST

“PROGESTINICO IBRIDO”



DIENOGEST

“PROGESTINICO IBRIDO”

- 19 nor-derivato abbina le caratteristiche dei 19 nor derivati con quelle dei C 21 progesterone derivati
- Rapido assorbimento orale, picco dopo 2 ore, biodisponibilità pari al 90%
- Non lega alle SHBG 90% legato all'albumina, 10% in forma libera
- assenti attività:estrogene, antiestrogene, androgene
- manifesta attività antiandrogena
- minor impatto epatico



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

DIENOGEST

Caratteristiche
farmacodinamiche
dei derivati del progesterone

- tollerabilità elevata
- attività antiandrogena
- effetto antigonadotropo
- bassa penetrazione cutanea
- dose d'uso in mg.

Profilo di
attività
19 nor derivati

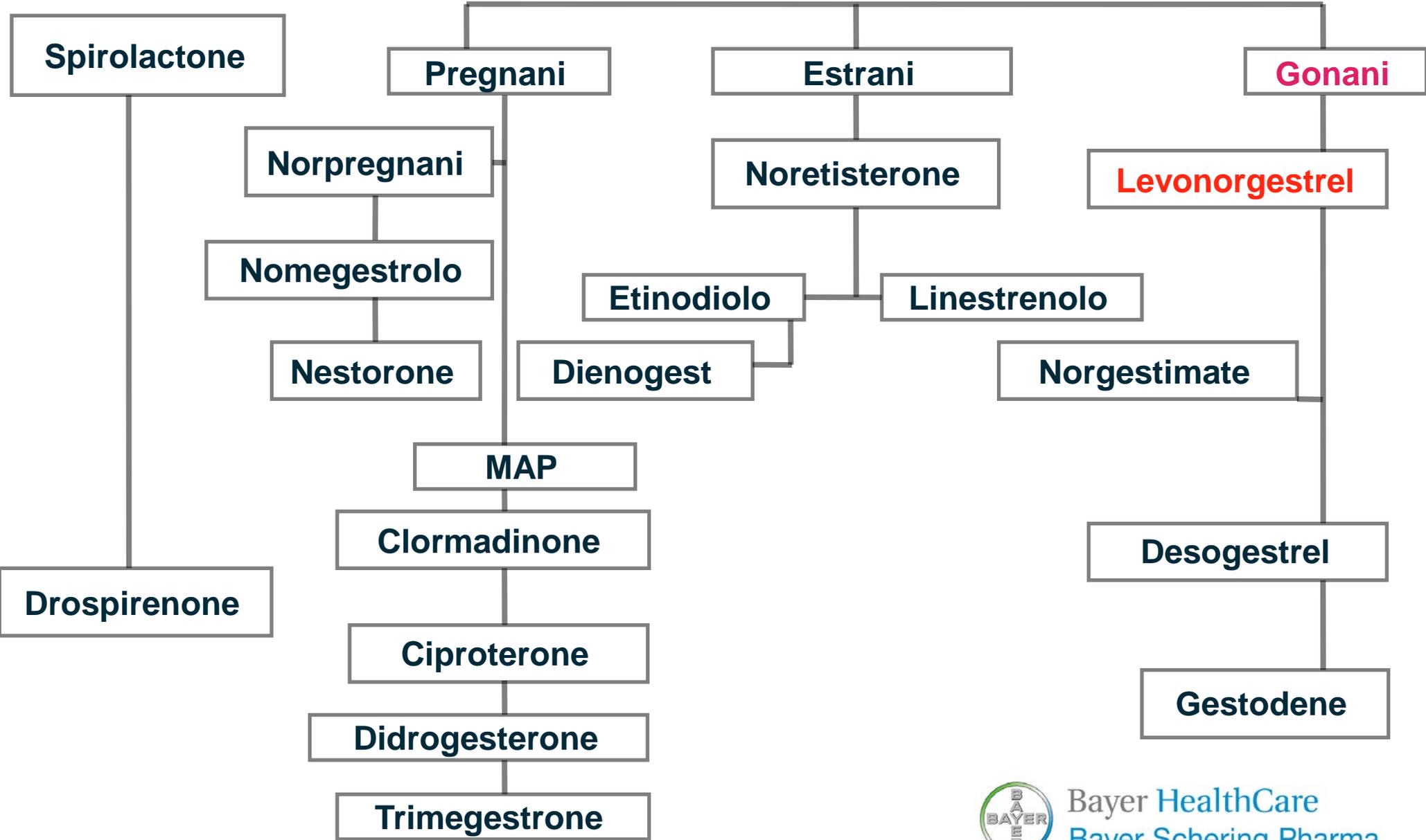
**attività progestinica endometriale
elevata
emivita bassa
impatto epatico basso
elevata biodisponibilità p.o.
ottimo controllo ciclo in associazione
a estrogeni**

Progestinico” ibrido”

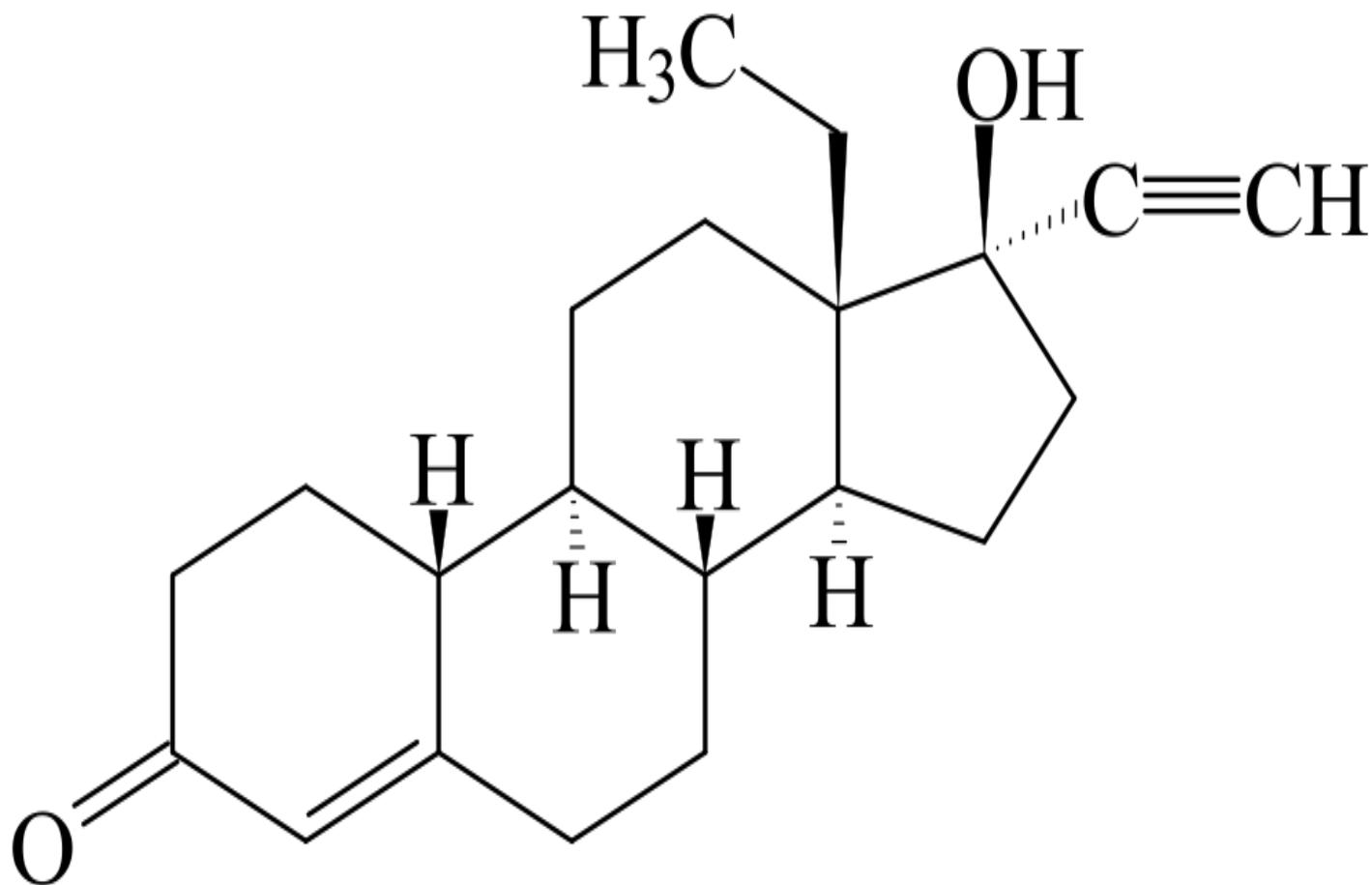


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

LEVONORGESTREL



LEVONORGESTREL – FORMULA DI STRUTTURA



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Levonorgestrel: profilo farmacologico

- scarsamente sottoposto a first pass effect epatico con biodisponibilità vicina al 100%
- picco plasmatico dopo 1-3 ore dopo somministrazione orale
- legame alle SHBG del 47.5%, all'albumina del 50%, il 2.5% è libero
- il LNG causa un decremento delle SHBG nell'ordine del 50%
- non attività antiandrogena, residua attività androgena
- non azioni glucocorticoide, mineralcorticoide o antimineralcorticoide in vivo



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

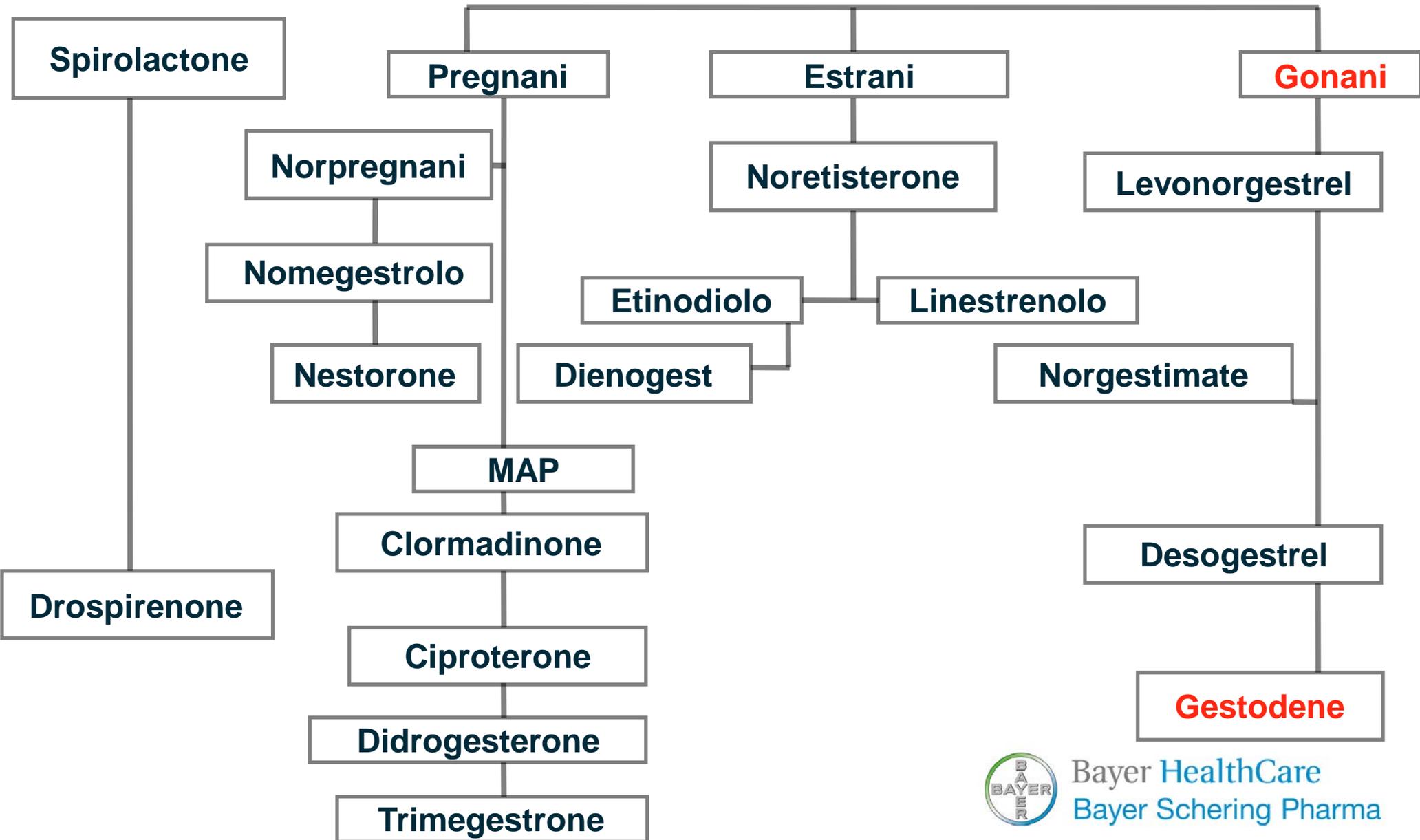
Levonorgestrel: profilo farmacologico

- legame al recettore per il progesterone
- non legame al recettore estrogenico
- forte inibizione secrezione gonadotropinica
- anche ad alte dosi, non attività estrogenica intrinseca né conversione ad estrogeno dopo somministrazione orale
- legame con recettore androgenico ma azione androgenica limitata dove prevale attività anabolica piuttosto che androgenica



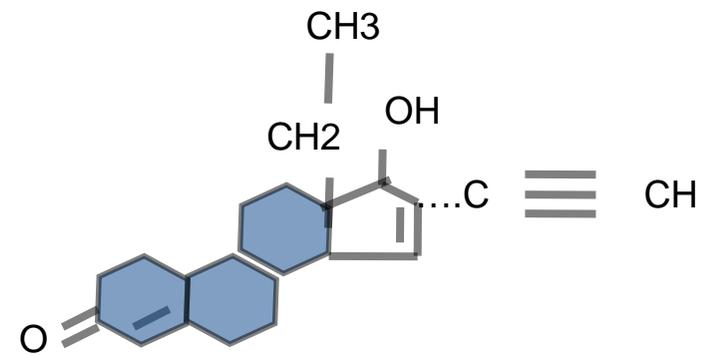
Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

GESTODENE



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

odene (GSD) (1)



- Progestinico di “Terza generazione”
- Derivato del 19-nor-testosterone
- Alta potenza progestinica
- Mancanza di effetti androgenici residui significativi
- Lieve attività anti-mineralcorticoide
- Attività antiestrogenica
- Virtuale assenza di metabolismo di primo passaggio dopo somministrazione - totale biodisponibilità (100 %)



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

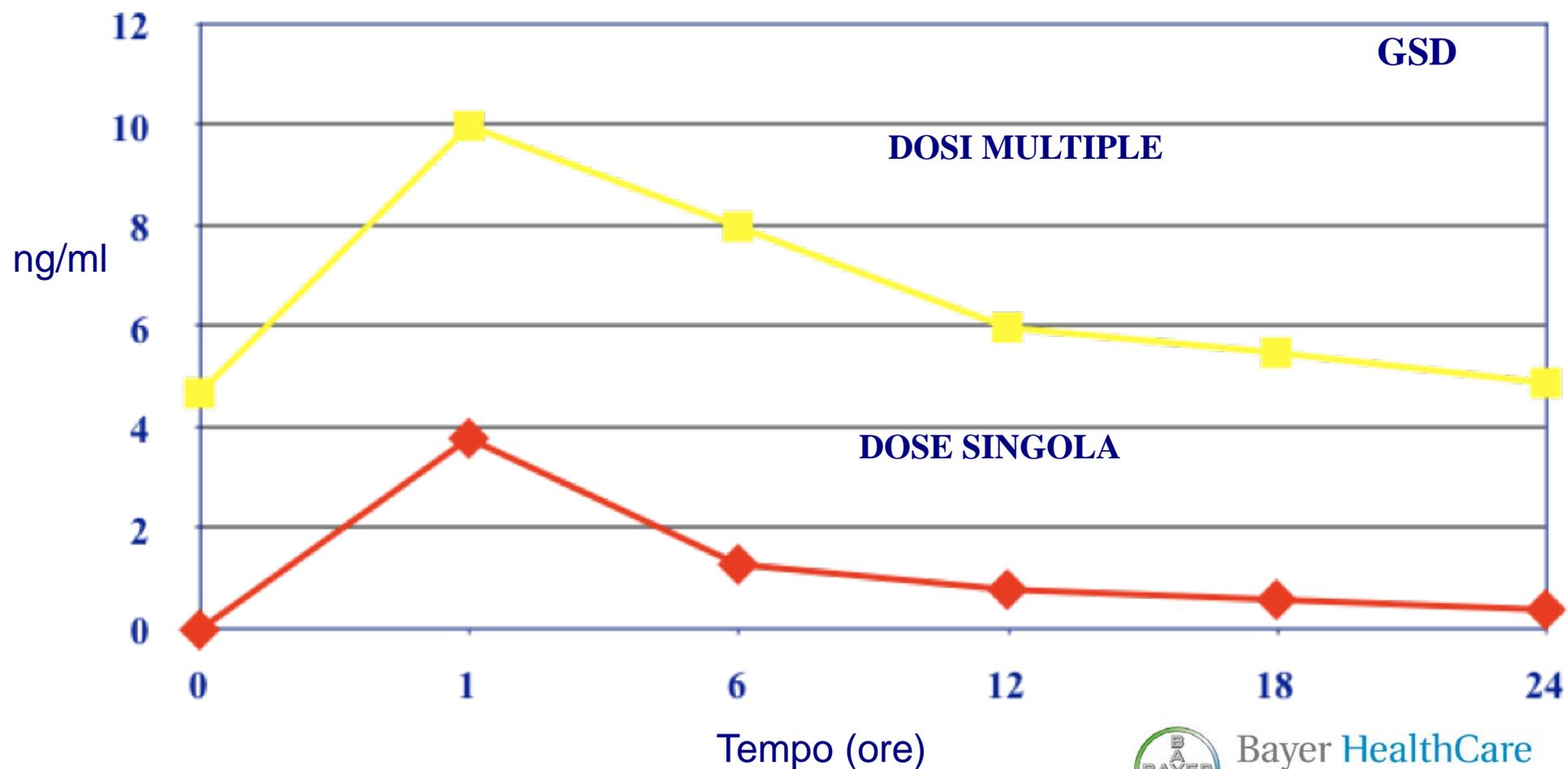
Gestodene (GSD) (2)

- dopo singola somministrazione orale con 75 mcg, il picco plasmatico raggiunge 3-4 ng/ml entro 1 ora
- Biodisponibilità pari al 100%
- dopo somministrazioni multiple per via orale, l'emivita aumenta dalle iniziali 12 ore a 18 ore
- alta attività progestinica e antigonadotropa



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Concentrazioni plasmatiche nel tempo (24 ore) dopo somministrazione orale di dose singola e ripetuta di Gestodene (dosi: GSD 75 µg combinati con 30 µg di EE)

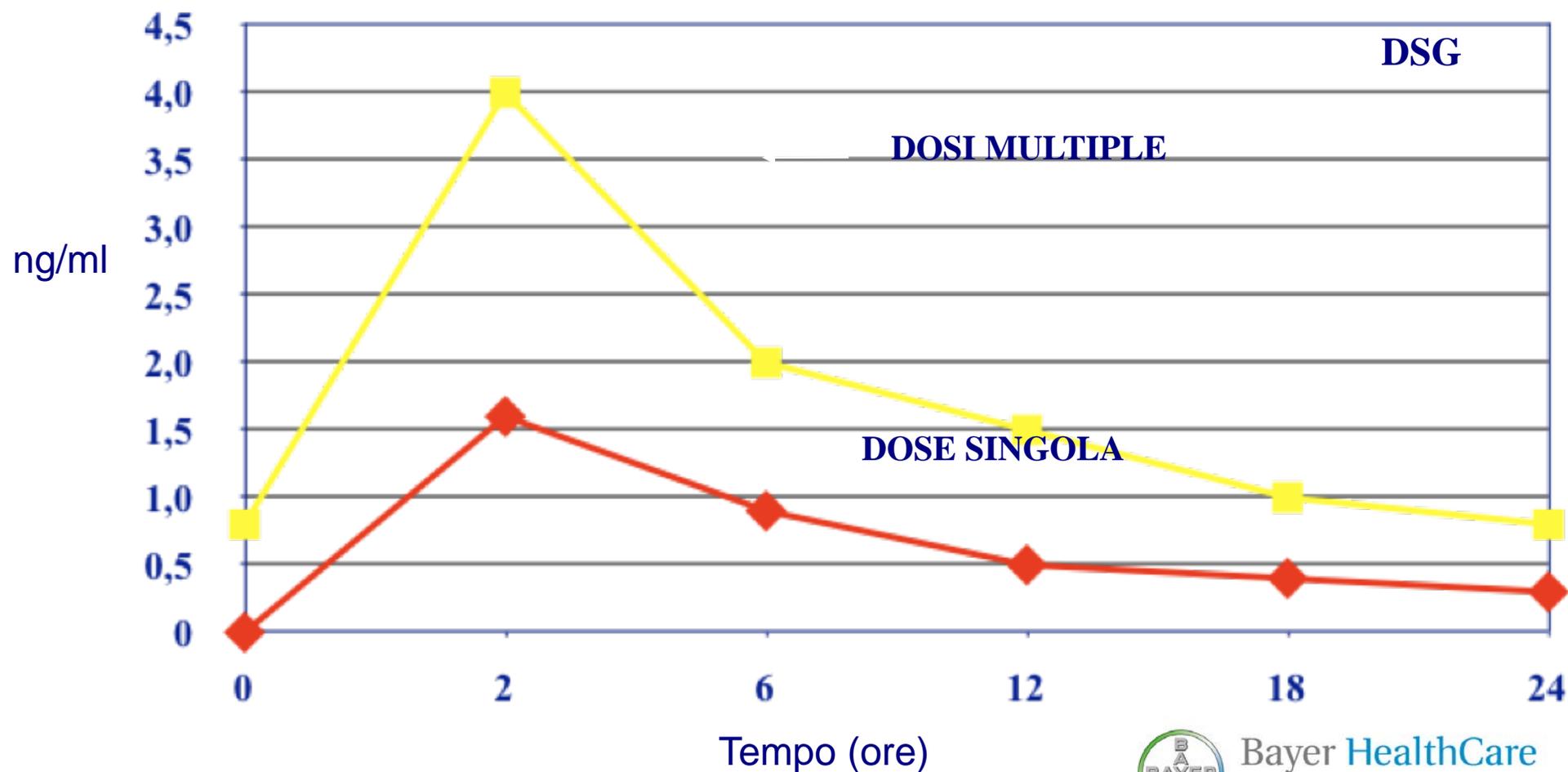


Fotherby, 1994



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Concentrazioni plasmatiche nel tempo (24 ore) dopo somministrazione orale di dose singola e ripetuta di Desogestrel (dosi: DSG 150 µg combinati con 30 di EE)

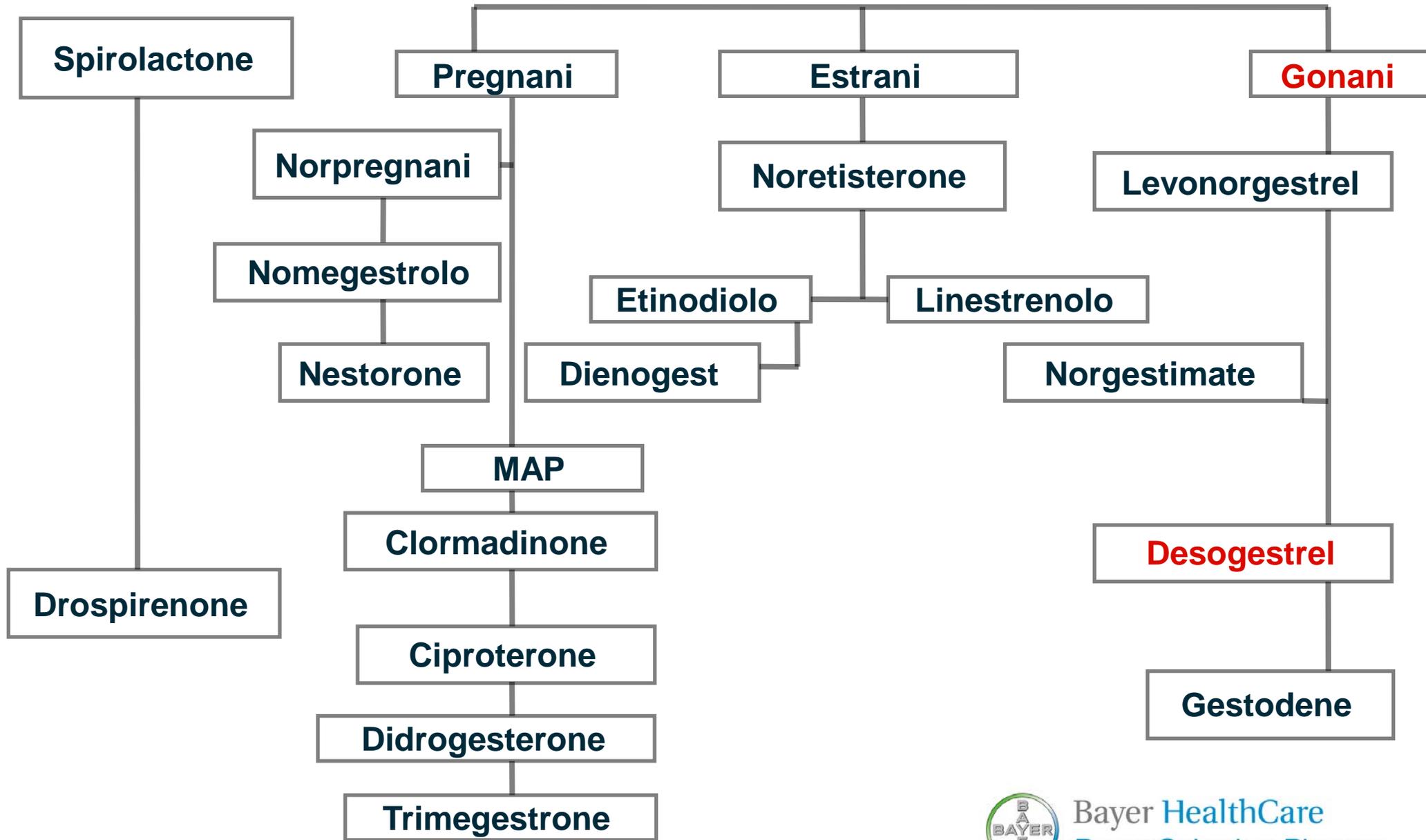


Fotherby, 1994



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

DESOGESTREL



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

DESOGESTREL (1)

- Il DSG è un profarmaco e la sua azione biologica è basata essenzialmente sulla trasformazione in 3-keto-desogestrel, il suo metabolita principale
- la biodisponibilità è del 76%, il 32% è legato alle SHBG, il 66% all'albumina, il 2% è libero



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

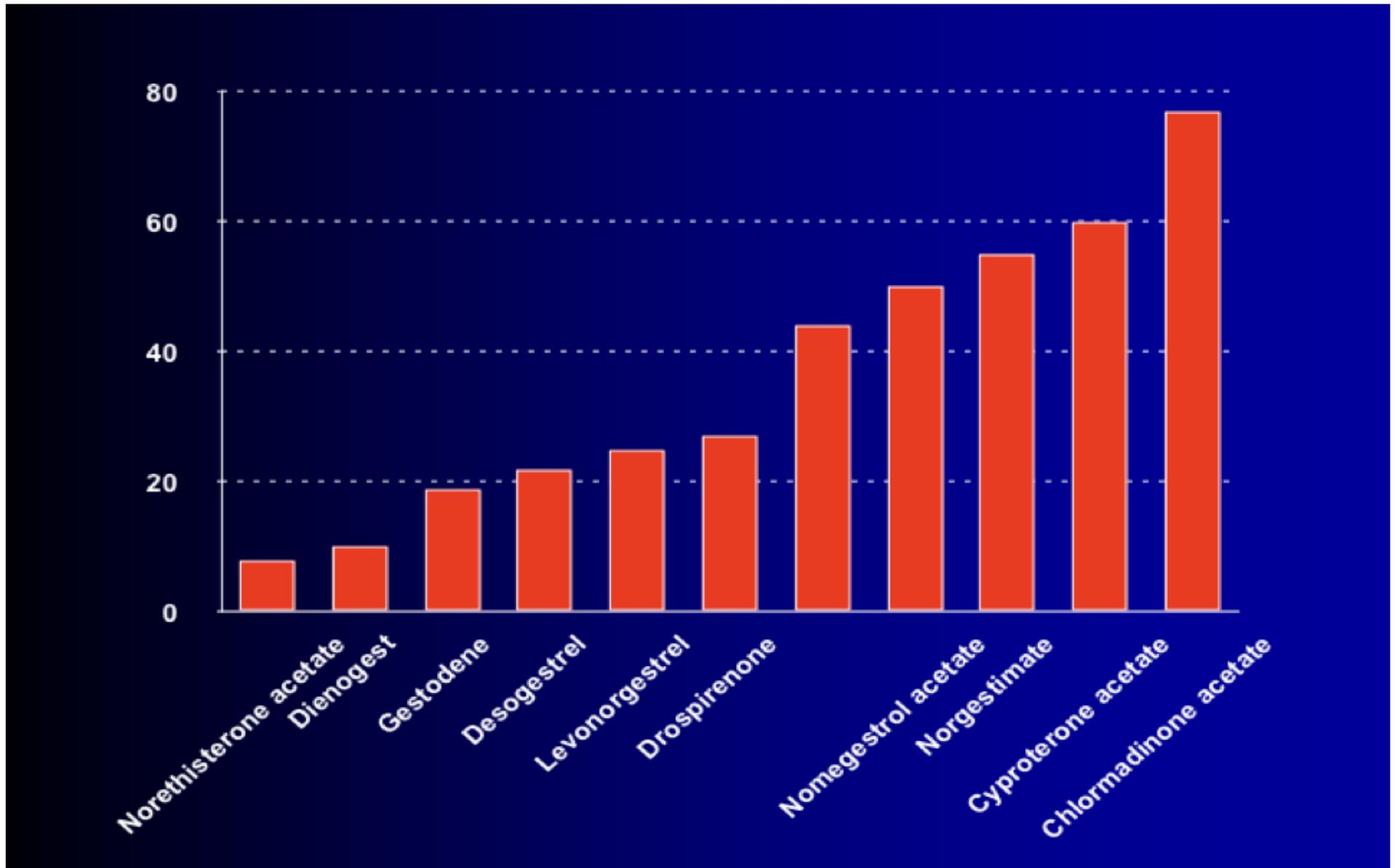
DESOGESTREL (2)

- Progestinico di “Terza generazione”
- Derivato del 19-nor-testosterone
- Alta potenza progestinica
- Mancanza di effetti androgenici residui significativi



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Emivita di differenti progestinici (h)



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Progestinici: uso clinico

La maggior parte dei P disponibili in clinica sono in grado di esercitare effetto di tipo progestinico

Tutti sono capaci di opporsi all'effetto proliferativo estrogeno-indotto sull'endometrio

Inoltre, in base alla struttura e alla molecola di origine, i P possono esercitare altre attività, alcune ritenute benefiche, altre ritenute controproducenti.

Quindi, non è appropriato dire che gli effetti desiderati e quelli collaterali sono caratteristici “dei progestinici”, ma debbono essere considerati molecola-specifici.

PROGESTINICI: usi clinici proposti

- Contraccezione
- Terapia ormonale in menopausa
- Sindrome premestruale
- Endometriosi
- Insufficienza luteale
- Aborto abituale



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Progestinici di Corrente Uso in OC

Levonorgestrel Family (Gonanes)

- Levonorgestrel
- Desogestrel
- Norgestimate
- Gestodene

Norethindrone Family (Estranes)

- Norethindrone
- Norethindrone acet.
- Ethynodiol diacetate
- Lynestrenol

Spirolattoni

Drospirenone



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Progestinici – Classificazione cronologica

I generazione

- *noretisterone*
- *noretinodrel*
- *linestrenolo*

II generazione

- *norgestrel*
- *levonorgestrel*

III generazione

- *gestodene*
- *desogestrel*
- *norgestimate*



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Dose inibente l'ovulazione e trasformante l'endometrio

	Dose inibente l'ovulazione in mcg/die per os	Dose trasformante l'endometrio in mg/ciclo per os
Gestodene	30-40	2.5-3
Desogestrel	60	2-2.5
Levonorgestrel	50	5.5
Norgestimate	250	25
Noretisterone Acetato	500	30-60
Noretisterone	500	100-150
Ciproterone acetato	1000	25
Dienogest	1000	6
Clormadinone acetato	1500-2000	20-30
Drospirenone	2000	40-80
Nomegestrolo acetato	2500-5000	50
Medrogestone	10000	60
MAP	10000	80
Progesterone	> 10000 (*)	200-300 (IM*)
Diidrogesterone	> 30000	140



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Il Progestinico “Ideale”

- *Riduzione della dose senza perdita di effetto*
- *Minimi effetti collaterali in rapporto alla dose efficace*
- *Mantenimento del controllo sulla emorragia da sospensione*
- *Minime o assenti reazioni metaboliche complesse a carico del composto; assenza di formazione di metaboliti biologicamente attivi o prodotti secondari e con possibili alterati effetti farmacologici*



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Requisiti necessari per un moderno EP

- alta efficacia contraccettiva
- quantità di ormoni più bassa possibile
- buon controllo del ciclo
- buona tollerabilità (bassa incidenza di effetti collaterali)
- neutralità metabolica globale
- buon bilanciamento tra componente estrogenica e componente progestinica



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Attività farmacodinamiche dei diversi progestinici

	attività progestinica	attività glucocorticoide	attività androgena	attività anti-androgena	attività antimineralcort
PROGESTERONE	+	-	-	+	+
LEVONORGESTREL	+	-	+	-	-
DESOGESTREL	+	-	+	-	-
GESTODENE	+	-	+	+*	-
NORGESTIMATE	+	-	+	-	-
CIPROTERONE A.	+	+*	-	+	-
DIENOGESTO	+	-	-	+	-
DROSPIRENONE	+	-	-	+	+

*) attività trascurabile alle dosi d'uso



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Attività farmacodinamiche dei diversi progestinici

Table 2

Biological activities of natural progesterone and synthetic progestins

Progestin	Progesto- genic	Anti-gonado- tropic	Anti- estrogenic	Estro- genic	Andro- genic	Anti-andro- genic	Gluco- corticoid	Anti- mineralo- corticoid
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-
17α-Hydroxy-derivatives								
Chlormadinone acetate	+	+	+	-	-	+	+	-
Cyproterone acetate	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrol acetate	+	+	+	-	±	+	+	-
Medroxy-progesterone-acetate	+	+	+	-	±	-	+	-
19-Nor-progesterone-derivatives								
Nomegestrol acetate	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestone	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestone	+	+	+	-	-	±	-	±
Spirolactone derivatives								
Drospirenone	+	+	+	-	-	+	-	+
19-Nortestosterone derivatives								
Norethisterone	+	+	+	+	+	-	-	-
Lynestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Norethinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
3-Keto-desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestoden	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

Taken from reference [5,7,8,10-15]. (+) effective; (±) weakly effective; (-) not effective.

Estroprogestinici

effetti collaterali estrogeno-dipendenti

- nausea
- cefalea
- vertigini
- aumento di peso (ritenzione idrica)
- ritenzione idrica (edemi)
- tromboembolismi



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Estroprogestinici

effetti collaterali progestinico-dipendenti

- aumento di peso
- stanchezza - affaticabilità
- depressione
- alterazioni libido
- seborrea - acne
- colestasi



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Estroprogestinici effetti collaterali della associazione EP

- Sanguinamento da rottura (breakthrough bleeding, BTB) o spotting
- Riduzione del flusso mestruale
- Scomparsa del flusso (amenorrea)
- Nausea
- Aumento di peso (per ritenzione di sodio ed acqua per azione degli steroidi, soprattutto componente estrogenica)
- Cefalea



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Estroprogestinici benefici non contraccettivi

- 90 % riduzione gravidanze ectopiche
- 50 % riduzione cisti funzionali ovariche
- 50 % riduzione malattia infiammatoria pelvica (PID)
- 50 % riduzione nella malattia benigna della mammella
- 50 % riduzione cancro ovarico
- 50 % riduzione cancro endometriale
- 50 % riduzione anemia da menorragia e dismenorrea
- miglioramento Sindrome Premestruale
- diminuzione dell'acne e dei sintomi di iperandrogenismo
- mantenimento densità minerale ossea



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

HRT

la scelta del progestinico



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

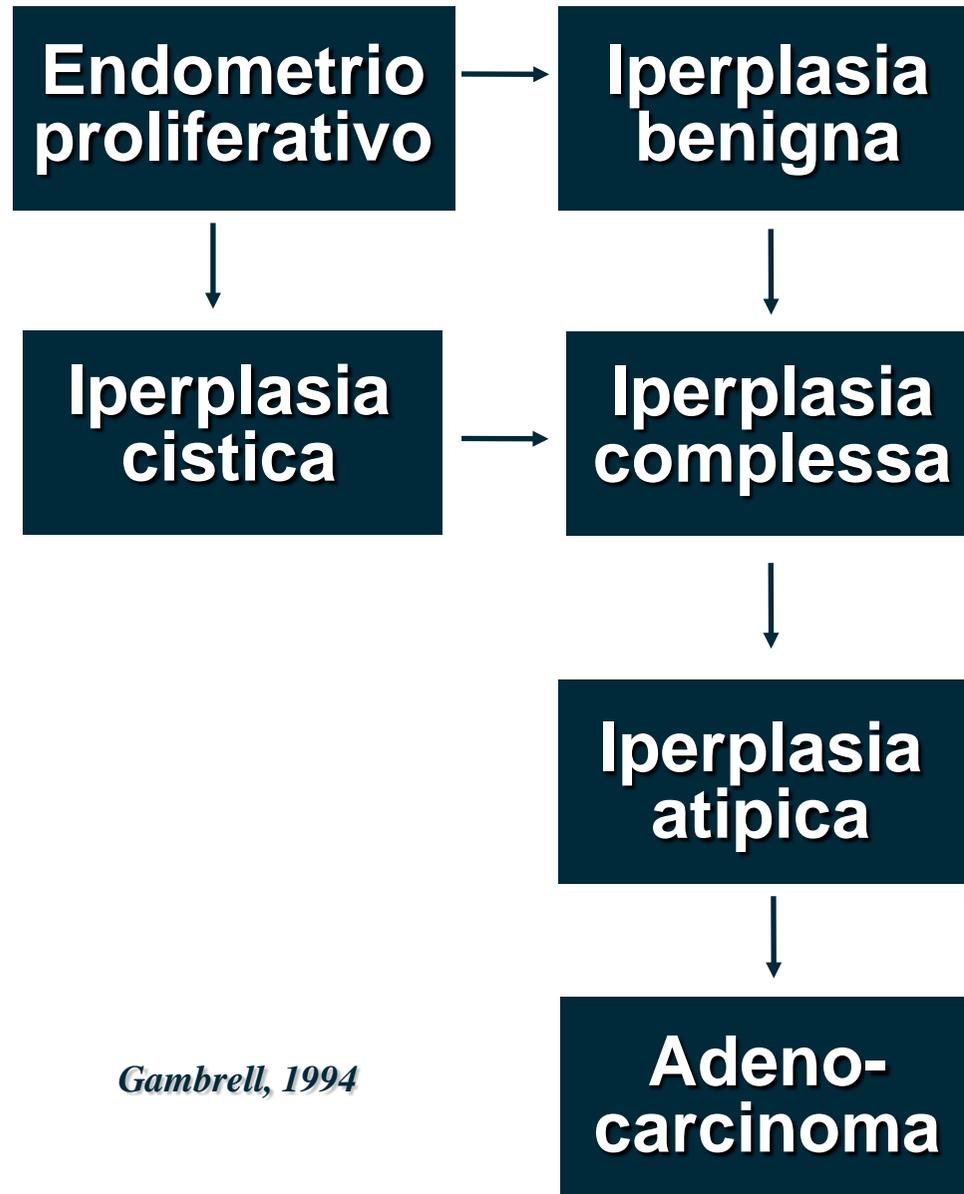
Quando e perché usare il progestinico

- **Prevenzione dell'iperplasia e cancro endometriale 1° tipo nelle non isterectomizzate**



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Effetto degli estrogeni sulla patogenesi dell'iperplasia e della neoplasia endometriale



Gambrell, 1994



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Terapie estrogeniche non compensate e adenocarcinoma dell'endometrio

- La terapia sostitutiva con soli estrogeni, a seconda del dosaggio e della durata d'impiego, aumenta il rischio di adeno-carcinoma dell'endometrio da 1.5 a 10 volte rispetto a quello delle donne non trattate (*Grady et Al. 1992*).



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

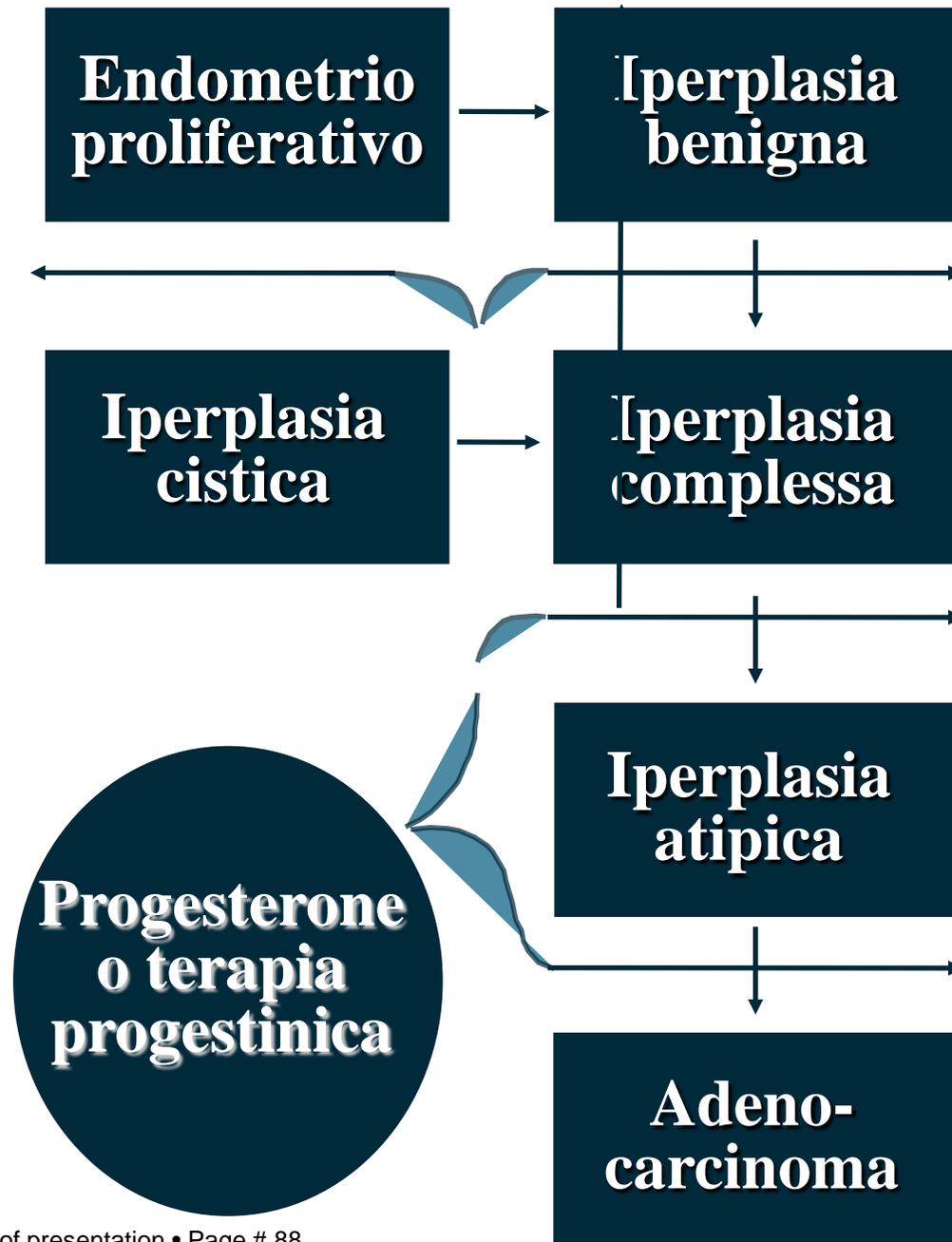
Terapie estrogeniche non compensate e adenocarcinoma dell'endometrio

- L'adenocarcinoma dell'endometrio indotto dagli estrogeni è meno aggressivo, viene diagnosticato in stadio più precoce e presenta un elevato tasso di curabilità rispetto al tumore non legato all'assunzione ormonale.
- *(Sismondi et al. 1994)*



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Prevenzione dell'iperplasia e della neoplasia endometriale

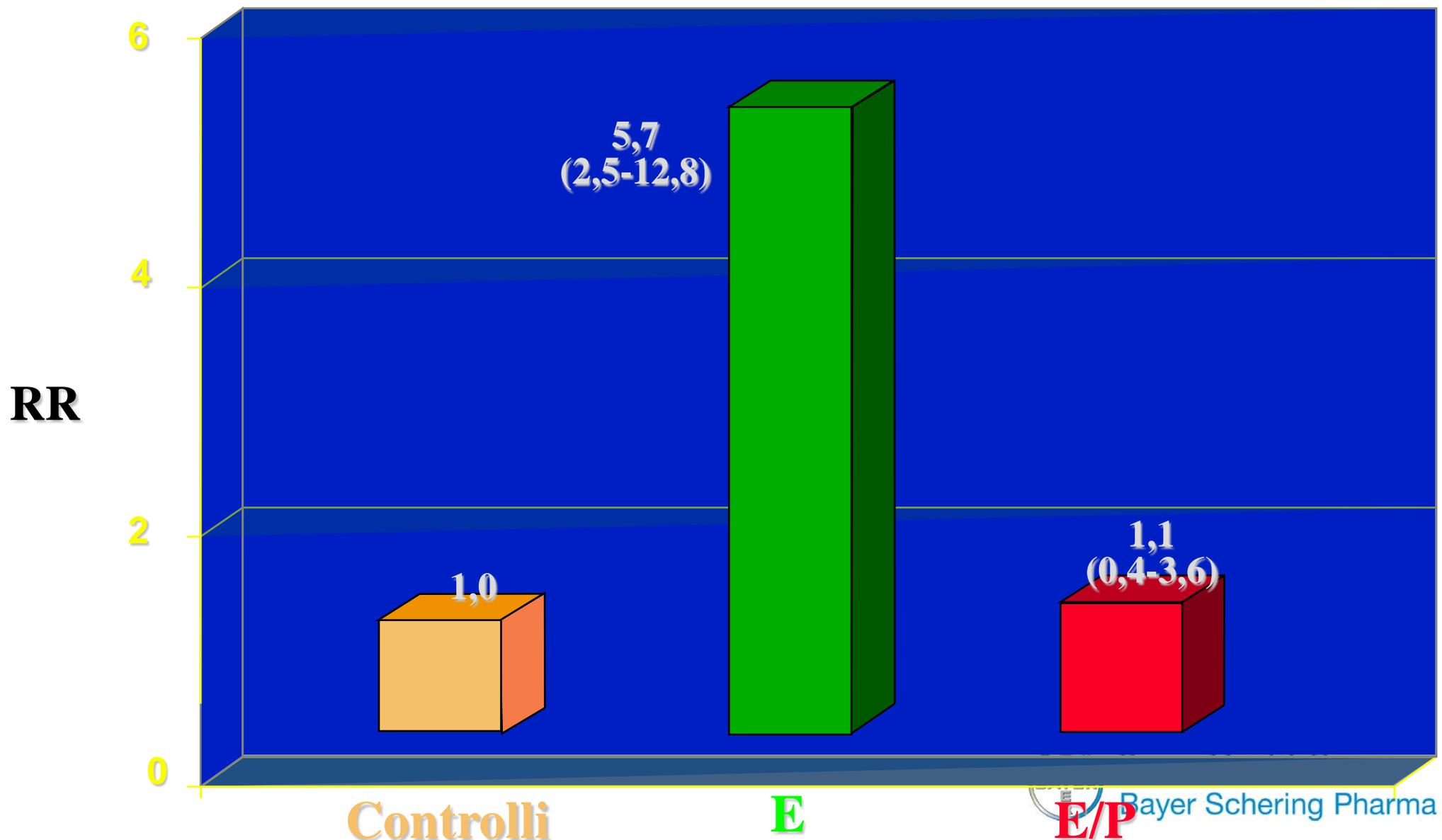


Gambrell, 1994



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Rischio relativo (RR) di adenocarcinoma dell'endometrio in donne in menopausa che hanno fatto uso di estrogeni per più di 3 anni, da soli (E) o con aggiunta del progestinico per 10 o più giorni al mese (E/P) (Voigt et al., 1991)



Terapia sostitutiva e adenocarcinoma dell'endometrio. I.

- L'aggiunta ciclica di un progestinico per non meno di 10 giorni al mese è comprovatamente in grado di annullare l'incremento del rischio di tumore endometriale, quale era stato rilevato con l'uso di estrogeni non compensati dal progestinico (Grady et Al., 1992).



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Terapia sostitutiva e adenocarcinoma dell'endometrio. II.

- Pur mancando dati epidemiologici al riguardo, è probabile che l'assunzione combinata continuativa di E+P non comporti un incremento del rischio di neoplasia dell'endo-metrio. Potrebbe addirittura (tramite l'atrofia che determina) comportarne una riduzione
- Tuttavia è da ricordare che la possibilità di una neoplasia indipendente dal trattamento è sempre presente



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Terapia sostitutiva e adenocarcinoma dell'endometrio. III.

- L'aggiunta del progestinico agli estrogeni ogni 3-4 mesi soltanto (cosidetto "ciclo lungo"), con il fine di minimizzare la comparsa di flussi mestruali, non è in grado di ridurre il rischio di patologia endometriale.
- In uno studio, l'incidenza di tale patologia (dall'iperplasia all'adenocarcinoma) è risultata del 6,2% (15 donne su 243) a fronte dello 0,8% (2 donne su 264) rilevato con l'impiego del classico schema sequenziale (Scandinavian Long Cycle Study Group, 1996)



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Requisiti del progestinico ideale

- Tollerabilità
- Neutralità metabolica
- Efficacia

- valutazione rischi/benefici (medico)
- accettabilità, compliance (paziente)



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Classi di progestinici

Derivati del	Andro.	Prog.	Estro.	Gluc.	Miner
19 nor progesterone: nomegestrolo acetato megestrolo	-- -	++++ +++	0 +	0 0/+	0 0
Progesterone: diidrogesterone progesterone	0 0/-	+++ ++	+ +	0 +	+ 0/-
17 OH Progesterone: ciproterone acetato medrogestone MAP	--- 0 +	+++ ++ +++	0 + 0	+ + +	+ + +



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Classi di progestinici

CLASSE	ANDRO.	PROGE.	ESTROG.	GLU.	MINE.
19 nor testosterone:					
Estrani (13 metilgonani)					
noretisterone	++	+++	+	+	0
noretisterone acetato	+++	+++	+	+	+
Gonani (13 etil gonani)					
levonorgestrel	+++	++++	0	0/+	0
desogestrel	+	++++	0	0/+	0
gestodene	+	++++	0	+	0/-
dienogest	----	+++	0	0	0
Spirolattone					
drospirenone	----	++	0	0	---



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Scelta della Via di somministrazione

	Vantaggi	Limiti
Orale	Disponibilità di tutte le classi di progestinici; praticità	Effetti legati al first pass epatico
Vaginale	First pass uterino, minori effetti sistemici	Attualmente solo per il progesterone; praticità
Intramuscolo	Azioni positive del DHEA sull'umore e sulla libido; monosomministrazione mensile	Variabilità dei livelli ematici, difficoltà a personalizzare la posologia; effetti androgenici; disponibile solo per progesterone oppure DHEA+E2



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Scelta della Via di somministrazione

Intrauterina	Potente effetto soppressivo sull'endometrio; contraccezione; minimi effetti sistemici	Applicazione dello IUD; spotting iniziali; rari effetti androgenici
Transcutanea	Praticità nell'associazione con estradiolo; meno androgenizzante del NETA per via orale	Effetti androgenici del NETA; intolleranza o scarsa adesività del sistema transdermico
Rettale	Alternativa alla via vaginale	Variabile assorbimento, non disponibile
Nasale	Potrebbe essere interessante	Sperimentale; scarsi livelli ematici
Sublinguale	Rapido picco ematico	Sperimentale, non disponibile



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Progestinici ed apparato cardiovascolare: azione sulle lipoproteine

- I progestinici a residua azione androgenica possono determinare, con azione epatomeziata:
 - riduzione del colesterolo HDL (contrastando l'opposta azione degli estrogeni)
 - riduzione delle VLDL e dei trigliceridi (contrastando le opposte azioni degli estrogeni orali)
 - riduzione della lipoproteina(a) [Lp(a)] (in sinergismo con gli estrogeni)
- Il progesterone e i progestinici privi di azione androgenica hanno scarsa o nulla influenza su HDL e VLDL e non interferiscono sulla riduzione della Lp(a) determinata dagli estrogeni.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Uso dei progestinici in HRT

- Tra i progestinici, i vecchi derivati del 19 nor testosterone a residua azione androgena, soprattutto se usati per via orale ed a dosi relativamente alte (ed anche il MAP, sebbene in modo assai meno netto), sono dotati di azioni metaboliche
- Tali azioni sono potenzialmente sfavorevoli (ad esempio sul metabolismo dei carboidrati) e soprattutto contrastano gli effetti epatomeciati degli estrogeni



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Uso dei progestinici in HRT

- Al contrario, il progesterone ed alcuni progestinici di sintesi (ciproterone acetato, didrogesterone, medrogestone, nomegestrolo acetato) sono privi di azioni metaboliche di rilievo clinico ed in particolare, non interferiscono con gli effetti epatomeciati degli estrogeni
- Di conseguenza, nell'ambito dell'HRT dovrebbe essere privilegiata la scelta di uno di questi preparati



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Progestinici e cancro della mammella. I.

- Alcuni dati d'ordine biologico e sperimentale ed una serie di illazioni sull'epidemiologia del cancro mammario suggeriscono un incremento del rischio (Key e Pike, 1988).
- Numerosi dati d'ordine biologico e sperimentale ed alcune illazioni sull'epidemiologia del cancro mammario suggeriscono una riduzione del rischio (Wren e Eden, 1996).



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Progestinici e cancro della mammella. II.

- I dati epidemiologici sulle conseguenze dell'aggiunta del progestinico al trattamento estrogenico sono ancora scarsi in quanto negli USA è prevalsa, per decenni, l'abitudine di utilizzare gli estrogeni da soli. Tali dati presentano una certa discordanza tra gli studi più recenti condotti in Nord-America e quelli condotti in Nord-Europa (Campagnoli et al, 1994).



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Progestinici e cancro della mammella. III.

- L'insieme dei dati disponibili permette di affermare che l'aggiunta di progestinici privi di azione androgenica non influenza il rischio per il seno (Campagnoli e Sismondi, 1994; Genazzani e Zichella, 1996).



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Progestinici e cancro della mammella. IV.

- Alcuni dati d'ordine epidemiologico e clinico suggeriscono che l'assunzione combinata continuativa di E+P possa ridurre il rischio di cancro della mammella (Wren e Eden, 1996).
- Tuttavia un'ampio studio sperimentale ribalta tale conclusione, suggerendo come la combinata continuativa possa incrementare il rischio rispetto all'uso dei soli estrogeni (Cline et al, 1996)



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Terapie estrogeniche ed apparato cardiovascolare

- Numerosi e convincenti studi epidemiologici indicano che le donne in trattamento estrogenico presentano una riduzione di almeno un terzo del rischio di infarto miocardico.
- Ciò è dovuto ad un insieme di fattori:
 - modificazioni del metabolismo lipidico;
 - sostanziale assenza di modificazioni sfavorevoli della bilancia coagulazione/fibrinolisi;
 - freno ai meccanismi dell'aterogenesi;
 - miglioramento del flusso ematico periferico per riduzione del tono vasale (arteriolare).



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Progestinici ed apparato cardiovascolare: azione sulla bilancia coagulazione/fibrinolisi

- I progestinici a residua azione androgenica possono determinare, con azione epatomeediata:
 - riduzione del fattore VII (mediata dalla riduzione dei trigliceridi)
 - aumento dell'antitrombina III
 - riduzione del fibrinogeno
 - riduzione della Lp(a) [che compete con il plasminogeno, accentuando l'attività fibrinolitica]
- Il progesterone ed i progestinici privi di residua azione androgenica non hanno, in pratica, attività in questo settore.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Progestinici ed apparato cardiovascolare: azione sulla sensibilità all'insulina

- Il progesterone (all'opposto degli estrogeni) può causare down-regulation dei recettori periferici per l'insulina, determinando resistenza alla stessa, e, di conseguenza, aumento dell'insulinemia.
- Ciò è clinicamente irrilevante quando si impiegano il progesterone o i progestinici privi di azione androgenica; viceversa può avere rilievo clinico quando si usino progestinici a residua azione androgenica.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Progestinici ed apparato cardiovascolare: azioni sul tono vasale

- Il progesterone ed i progestinici (all'opposto degli estrogeni) potrebbero causare, con azione diretta, un aumento del tono vasale con vasocostrizione periferica
- I dati al riguardo sono scarsi e contrastanti; tuttavia la possibilità non deve essere trascurata nel caso singolo (ev. ipersensibilità) e, soprattutto, in presenza di alto rischio o patologia cardiovascolare già in atto.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma