

Dienogest – uus hübriidprogestiin

Dienogest on niinimetatud hübriidprogestiinide rühma esindaja, millel tänu oma keemilisele struktuurile on nii progesterooni derivaatide tüüpilisi omadusi kui ka 19-norprogestiinide omadusi. Seetõttu on dienogest kasutusel nii endometriooosi ravis, postmenopausaalses hormoonasendusravis kui ka progestiinkomponendina rasestumisvastastes preparaatides.

Tuntakse kolme erinevat tüüpi progestiine: 17 α -hüdroksüprogesterooni derivaadid, retrosteroidid ja 19-norprogestiinid. Dienogest (17 α -tsüanometüül-17 β -hüdroksü-4,9-estradien-3) on 19-norprogestiinide gruppi kuuluv ravim.

Dienogesti farmakodünaamiline toime tuleneb tema retseptorspetsiifilisusest – ta seondub ainult progesterooni retseptoritega. Sellega toimib dienogest endomeetriumis kui kehaomane progesteroon. Östrogeenne, antiöstrogeenne ja androgeenne toime dienogestil puudub.

Antigonootroopne toime, folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja luteiniseeriva hormooni (LH) sekretsiooni inhibeerimine on dienogestil tagasihoidlikult väljendunud.

Suukaudsel manustamisel imendub preparaat kiiresti ja biosaadavus on enam kui 90%. Pärast suukaudset manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon 1–2 tunni järel. Umbes 10% preparaadist ringleb veres seondamata kujul. 90% seondub vereplasma albumiinidega. Ravimi poolväärtusaeg on 6,5–12 tundi, seega ta organismis praktiliselt ei kumuleeru. Dienogesti annustamisel vahemikus 1–8 mg on tema toime lineaarses sõltuvuses annusest.

Dienogest endometriooosi ravis

Eksperimentaalsetes uuringutes on dienogest osutunud tõhusaks eksperimentaalse endometriooosi ravis küülikutel ja närilistel.

Kolmes kliinilises uuringus raviti 267 endometriooosi diagnoosiga naist dienogesti annusega 2 mg ööpäevas kuu jooksul. Ilmnes, et dienogest on düsmenorröa, vaagnapiirkonna valu ja endometriooosile iseloomuliku koekahjustuste leevendamisel või likvideerimisel sama tõhus kui

senini kasutusel olnud preparaadid: danasool, gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH) agonistid või teised progestiinid. Samas oli ravi dienogestiga hästi talutav ja kõrvaltoimeid täheldati vähem kui seni kasutatud raviskeemide korral. GnRH agonistide tõsiseks kõrvaltoimeks on luu mineraalse tiheduse vähenemine. Loomkatsetes rottidega ilmnes, et erinevalt GnRH agonistist – busereliinist – ei avaldanud dienogest mingit mõju luukoele. Endometriooosi ravimisel danasooliga on sagedased androgeensed kõrvaltoimed: akne, rasune nahk ja juuksed. Dienogestiga ravitud patsientidel need kõrvaltoimed puuduvad.

Kokkuvõtvalt võib märkida, et praeguste teadmiste ja kogemuste valguses võib endometriooosi ravis soovitada dienogesti kui alternatiivi seni kasutusel olnud raviskeemidele.

Samas on teiste progestiinidega võrreldes dienogest endometriooosi ravis tõhus juba väikestes doosides – 2 mg ööpäevas. Annuse suurendamisel kuni 10 korda kliiniline efektiivsus ei suurene, kuigi ei ilmne olulisi kõrvaltoimeid ega ravimi talumatuse nähte.

Dienogest progestiinkomponendina suukaudsetes rasestumisvastastes preparaatides

Kombinatsioonis etinüülöstradiooliga on dienogesti rasestumisvastase preparaadina (2 mg dienogesti 0,03 mg etinüülöstradiooli) testitud mitmes kliinilises uuringus. Sellise kombinatsiooni puhul täheldati head kontratseptiivset efektiivsust, madalat Pearl'i indeksit, head menstruaalse veritsuse kontrolli ja preparaadi suurepäraselt talutavust. Selline kombineeritud preparaat on Vallette nime all enim müüdud rasestumisvastane

preparaat Saksamaal. Tingituna dienogesti antiandrogensest toimest on see preparaat eriti soovitatav hüperandrogeneemia nähtudega naistele.

Dienogest progestiinkomponendina postmenopausaalses hormoonasendusravis

Preparaadi soodne toime hormoonasendusravi progestiinkomponendina postmenopausaalses eas naistele tuleneb tema perifeersest toimest endomeetriumis ja antiöstrogeense toime puudumisest.

Östrogeenid on postmenopausaalses hormoonasendusravis soodsa toimega osteoporoosi preventioonis, samuti on neil soodus mõju koronaarsele vereringele. Progestiinkomponent hormoonasendusravis on vajalik endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinogeneesi vältimiseks.

Dienogest annuses 2 mg kombinatsioonis östradioolvaleraadiga on kliiniliste uuringute põhjal efektiivne endomeetriumi hüperplaasia ärahoidmisel. Aastase ravikuuri järel oli 88%-l ravitud naistest endomeetriumi atroofiline, neil esines täielik amenorröa.

Kirjelatud ravimikombinatsiooni kasutamisel on kliinilistes uuringutes tõestatud selle soodne toime lipiidide ainevahetusele: vähenes üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli sisaldus veres. Samas ei blokeeri dienogest östrogeenide mõju veresoonte seintele (analoogselt kaltsiumiantagonistidega lõõgastab veresoonte silelihast).

Ekspereimendialsetes uuringutes on näidatud dienogesti blokeerivat toimet rinnanäärmerakkude proliferatsioonile. Võimalik, et preparaat on efektiivne rinnanäärmevähi preventioonis. Sellealaseid kliinilisi uuringuid juba planeeritakse.

Kombineeritud preparaat dienogest koos östradioolvaleraadiga on esialgseks nimeks saanud klimodien. Esialgsete kliiniliste uuringute põhjal võib seda pidada tõhusaks vahendiks menopausiga seotud häirete ravis.

Refereeritud

Oettel M, Gräser T, Hoffmann H, Moore C et al. The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview. *Drugs Today* 1999;35:3-12.

Refereeris Väino Sinisalu

Summary

Dienogest – a new hybrid progestin

Dienogest is the first of the so-called hybrid progestins which on the basis of their unique chemical structure combine the typical pharmacodynamic properties of progesterone derivatives (excellent tolerability, antiandrogenic action, low antigonadotropic efficacy, mainly peripheral mode of action, low penetration through the skin, dose in the milligram range) with those of the modern 19-norprogestins possessing a 17 α -ethinyl group (strong progestational activity on the endometrium, short half-life, high oral bioavailability, low

liver impact, inconspicuous toxicological or genotoxicological pattern, perfect cycle control if combined with estrogens, eg. for oral contraception). Dienogest may be recommended in different clinical options, including the treatment of endometriosis, oral contraception (including combination with the natural estrogen 17 β -estradiol), and hormone replacement therapy.

eestiarst@eestiarst.ee