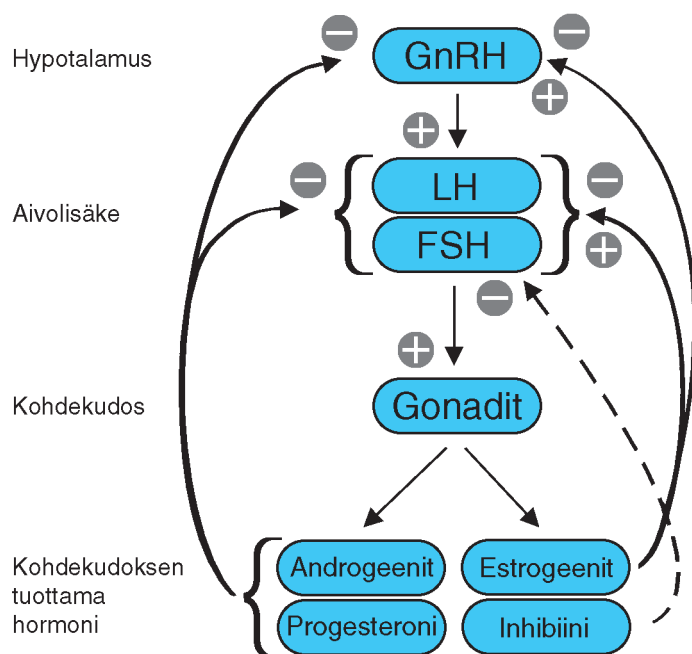


Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat

Ihmisen lisääntymistoimintojen endokrinologinen säätely tapahtuu kolmella tasolla (kuva 43-1). Hypotalamuksesta erittyvä peptidirakenteinen hormoni, GnRH (gonadotropin releasing hormone), säätelee aivolisäkkeen etulohkon gonadotropiinien eritystä, ja gonadotropiinit puolestaan säätelevät kohdekudoksissa (munasarjat ja kivekset) varsinaisten sukupuolihormonien synteesiä ja eritystä.



Kuva 43-1. Hypotalamuksesta erittyvä GnRH lisää FSH:n ja LH:n synteesiä ja eritystä aivolisäkkeen etulohkosta ja nämä gonadotropiinit lisäävät edelleen sukupuolihormonien eritystä sukupuolirauhasista. Sukupuolihormonit estävät negatiivisen palautteen kautta GnRH:n ja gonadotropiinien eritystä; preovulatorinen estrogeenineritys voi myös stimuloida hypotalamus-hypofyysiakselia. Sukupuolirauhasten erittämä inhibiini estää spesifisesti aivolisäkkeen FSH-tuotantoa.

Gonadotropiinit

Gonadotropiinien rakenne

- *FSH*
 - *LH*
 - *HCG*
 - *prolaktiini*
- Ihmisen lisääntymisfysiologiaa säätelee kolme eri gonadotropiinia. Näistä follikkelia stimuloiva hormoni (FSH) eli follitropiini ja luteinisoiva hormoni (LH) eli lutropiini erittyvät aivolisäkkeen etulohkosta (raskauden aikana myös istukasta) ja istukkahormoni (human chorionic gonadotropin; HCG) trofoblastista tai istukasta raskauden aikana. Myös kolmannella aivolisäkkeen etulohkosta erittyvällä hormonilla, prolaktiinilla, on tärkeä merkitys lisääntymistoimintojen säätelyssä.

Rakenteeltaan kaikki gonadotropiinit ovat glykoproteiineja. Ne koostuvat kahdesta peptidiketjusta, alfa- ja beetaketjusta sekä kullekin hormonille ominaisista hiilihydraattiketjuista. Alfaketju ja siihen liittyneet hiilihydraattiosat ovat FSH:lla, LH:lla ja HCG:lla identtiset. Rakenne-erot johtuvat eroista beetaketjun aminohapoissa sekä hiilihydraattiketjujen erilaisesta määrästä ja eroista niiden sitoutumiskohdissa beetaketjuun (taulukko 43-1). Hiilihydraattiketjut pidentävät gonadotropiinien puoliintumisaikaa ja voimistavat niiden biologista aktiivisuutta reseptoriin sitoutumisen yhteydessä. Ilman hiilihydraattiosaa gonadotropiinit menettävät biologisen vaikutuksensa. Erot hiilihydraattirakenteessa, erityisesti siaalihappojen määrä, ovat keskeisiä gonadotropiinien vaikutuksen keston kannalta (taulukko 43-1). Samankin gonadotropiinin hiilihydraattikoostumus voi vaihdella eri molekyyleissä ja muuttaa hormonin aktiivisuutta eri fysiologisissa ja patofysiologisissa tiloissa.

Taulukko 43-1. Rakenne-erojen vaikutus gonadotropiinien puoliintumisaikaan.

	HCG	FSH	LH
Rakennekaavat			
Hiilihydraattien osuus	30 %	21 %	16 %
Molekyylipaino	37000	33000	28000
Siaalihapon määrä/ Molekyyli	20	5	1–2
Puoliintumisaika	20 h	4 h	1 h

43. Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat

Gonadotropiinien erityksen säätely

FSH:n ja LH:n synteesi tapahtuu aivolisäkkeen etulohkon gonadotrooppisoluiissa. Raskauden aikana FSH:ta ja LH:ta muodostuu myös istukassa. Suurin osa gonadotrooppisoluista tuottaa sekä FSH:ta että LH:ta. Hypotalamuksesta erittyvä GnRH lisää sekä FSH:n että LH:n eritystä, mutta LH:n erityks on suoraviivaisemmin GnRH:sta riippuvaista, kun taas FSH:n erityksen säätelyssä muilla hormoneilla, kuten munasarjasta tai kiveksistä erittyvillä aktiviinilla ja inhibiinillä, on keskeisempi merkitys. Naisilla progesteroni ja estrogeenit ja miehillä testosteroni ja pienet estradiolipitoisuudet vähentävät negatiivisen palautteen kautta gonadotropiinien eritystä. Negatiivisen palautteen vaikutus on erityisen voimakas FSH:n eritykseen, mutta pienempi LH:n eritykseen. Toisaalta veressä kiertävät sukupuolihormonit vaikuttavat myös suoraan hypotalamuksen GnRH:n eritykseen.

GnRH on kymmenen aminohapon muodostama peptidihormoni, jota syntyy hypotalamuksen GnRH-neuroneissa. Niistä sitä vapautuu neurosekreettinä eminentia medialisen kautta aivolisäkkeen varren porttilaskimojärjestelmään, joka edelleen kuljettaa hormonin kohdepaikkaansa aivolisäkkeen etulohkoon. GnRH:n erityks on pulssettaista, mikä on välttämätöntä gonadotropiinien erityksen stimulaation kannalta. Pulsseittaisen GnRH-erityksen vasteena LH:ta ja FSH:ta erittyy pulsseina miehillä 1,5–3 tunnin ja naisilla 1–5 tunnin välein. GnRH-pulssien frekvenssi ja amplitudi määräävät sen, seuraako pulssista FSH:n ja LH:n eritystä ja kuinka voimakas tämä vaste on. Jatkuva GnRH-stimulaatio saa aikaan gonadotropiinien erityksen vaimenemisen.

- *GnRH*

- *aktiviini*
- *inhibiini*

- *GnRH:n rakenne ja synty*

- *pulssit*

Aivolisäkeperäiset gonadotropiinit

Aivolisäkkeen etulohkosta verenkiertoon erittyvät FSH ja LH vaikuttavat omiin kohdesoluihinsa munasarjoissa ja kiveksissä sitoutumalla spesifisiin reseptoreihinsa. LH:n ja FSH:n reseptorit kuuluvat G-proteiinikytkentäisiin reseptoreihin. Sitouduttuaan reseptorin ekstrasellulaariosaan ne saavat aikaan syklisen AMP:n pitoisuuden lisääntymisen ja solun metabolisen aktiivisuuden lisääntymisen. FSH säätelee naisessa munarakkuloiden kypsymistä ja estrogeenituotantoa, miehessä spermatogeneesiä. LH puolestaan stimuloi naisen ovulaatiota, keltarauhasen muodostumista ja sen toimintaa ja miehen kivesten Leydigin solujen androgeenituotantoa. Sen vuoksi LH:ta kutsutaan myös interstitiaalisoluja stimuloivaksi hormoniksi (ICSH).

Veressä kiertävät estrogeenit ja progesteroni pitävät negatiivisen palautteen kautta seerumin FSH- ja LH-pitoisuudet lähes koko kuumakautiskierron ajan melko pieninä, mutta follikulaarisen vaiheen lopussa estradiolipitoisuuden suurenemista seuraava lasku vapauttaa

- *FSH:n ja LH:n reseptorit*

- *FSH:n tehtävät*
- *LH:n tehtävät*

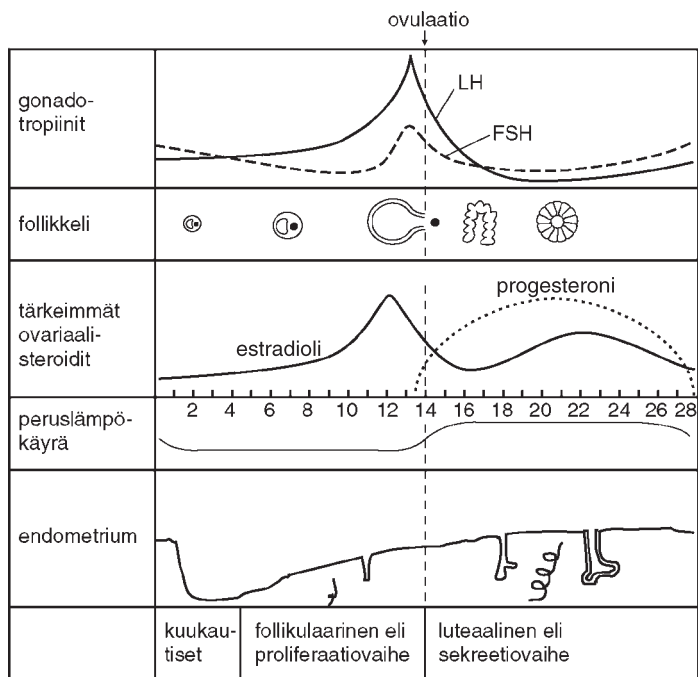
Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

positiivisen palautteen kautta suuren määrän LH:ta ja FSH:ta aivolisäkkeestä, mistä seurauksena on munasolun irtoaminen (kuva 43-2). Progesteroni sammuttaa tämän palautteen.

- *menotropiinit*
- Estrogeenin tuotannon vähenemisen ja negatiivisen palautteen vähenemisen takia FSH:n ja LH:n erityks kiihtyy vaihdevuosien eli klimakteriumin alkaessa. Virtsaan erittyy runsaasti FSH:ta ja LH:ta, FSH:ta tosin enemmän. Gonadotropiineja kutsutaan tällöin menotropiineiksi (human menopausal gonadotropins eli HMG). Fertiiliässä aivolisäkkeperäisten gonadotropiinien erittyminen virtsaan on melko vähäistä. Mieheissä kastratio aiheuttaa vaihdevuosia muistuttavan gonadotropiinien erityksen kiihtymisen.

Istukkahormoni

Istukkahormonin (HCG) päätehtävä on keltarauhasen progesteronituotannon stimuloiminen. Istukkahormonilla on pelkkä LH-vaikutus. Mieheen injisoituna sillä on myös ICSH-vaikutus, vaikka se ei ole rakenteeltaan identtinen aivolisäkkeperäisen LH:n kanssa. Koriogonadotropiinien erittyminen virtsaan alkaa jo useita päiviä ennen kuukautisten poisjäämistä ja on suurimmillaan 6–8 viikon kuluttua viimeisestä ovulaatiosta. Tämän jälkeen erityks vähenee istukan oman progesteroni- ja estrogeenituotannon voimistuessa



Kuva 43-2. Gonadotropiinien ja tärkeimpien sukupuolihormonien suhteelliset pitoisuudet seerumissa sekä peruslämmön muuttuminen kuukautiskierron eri vaiheissa.

43. Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat

Diagnostinen käyttö

Keskeisimmät gonadotropiinimäärityksen aiheet ovat raskauden osoittaminen sekä naisen että miehen hypogonadismiin liittyvät laboratoriotutkimukset. Kaikki raskaus-testit perustuvat koriongonadotropiinin osoittamiseen verestä tai virtsasta. Herkimmillä immunologisilla testeillä raskaus voidaan todeta jo ennen kuukautisten odotettua alkua. Seerumin FSH:n määrittystä käytetään hyväksi hypogonadismien syyn selvittämisessä. Polykystisessä munasarjataudissa on tyypillisesti suuret FSH:n ja LH:n pitoisuudet. Aivolisäkeperäisten gonadotropiinien pulsseittainen erityys vaikeuttaa yksittäisten mittaustulosten tulkintaa.

Valmisteita

Gonadotrophinum chorionicum,
koriongonadotropiini (Pregnyl[®],
Profasi[®])
Gonadotropin, human, menopausal,
menotropiini (Menogon[®])

Kliininen käyttö

Lihakseen annettavia koriongonadotropiini-injektioita voidaan antaa lapsettomuudesta kärsiville naisille ovulaation induktioon sekä keltarauhasen toiminnan vahvistamiseksi, kun kyseessä on aivolisäke-hypotalamusperäinen häiriö. Näissä tiloissa FSH:n käyttö on kuitenkin merkityksellisempää kuin koriongonadotropiinin. FSH:n avulla ovulaatio saadaan aikaan noin 80 %:lle potilaista. Munasarja-peräisissä häiriöissä tulokset ovat huonot. Hoitona käytetään sekä menotropiinia että koriongonadotropiinia. Menotropiinihoito vaatii tarkkaa seurantaa, koska menopausaalisten naisten virtsasta eristetty menotropiini sisältää FSH:n lisäksi suuren määrän LH:ta, mikä lisää riskiä munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymään ja monisikiöraskauteen. Viime vuosina markkinoille on tullut rekombinanttiteknikalla tuotettuja, pelkästään FSH:ta sisältäviä valmisteita, joiden turvallisuus on huomattavasti parempi.

In vitro -fertilisaatiota (IVF) eli koeputkihedelmöitystä varten pyritään munasarjojen hallittuun hyperstimulaatioon. Tämä on mahdollista antamalla suuri annos menotropiinia (HMG) tai yhdistämällä se antiestrogeenihoitoon, tavallisesti klomifeeniin tai syklisesti annettavaan GnRH:n analogiin. GnRH:n antagonisteja (ganireliksi, setroreliksi) on tutkittu lupaavina lääkkeinä eturauhassyövän hoidossa, mutta niiden käytöstä myös koeputkihedelmöityksen yhteydessä on hyviä tuloksia.

Miehen hedelmättömyyden ja kryptorkismin hoidossa käytetään gonadotropiineja, jos häiriö perustuu aivolisäkkeen vajaatoimintaan. Hoito kestää vähintään kolme kuukautta, mutta joskus kaksikin vuotta. Hoidon tulokset ovat kohtalaisen hyvät ja hedelmöityskyky palautuu jo kohtalaisen pienillä siittiömäärillä. Anabolisten steroidien väärinkäyttäjät käyttävät istukkahormonia oman hormonituotannon käynnistämiseen ”hormonikuurien” jälkeen.

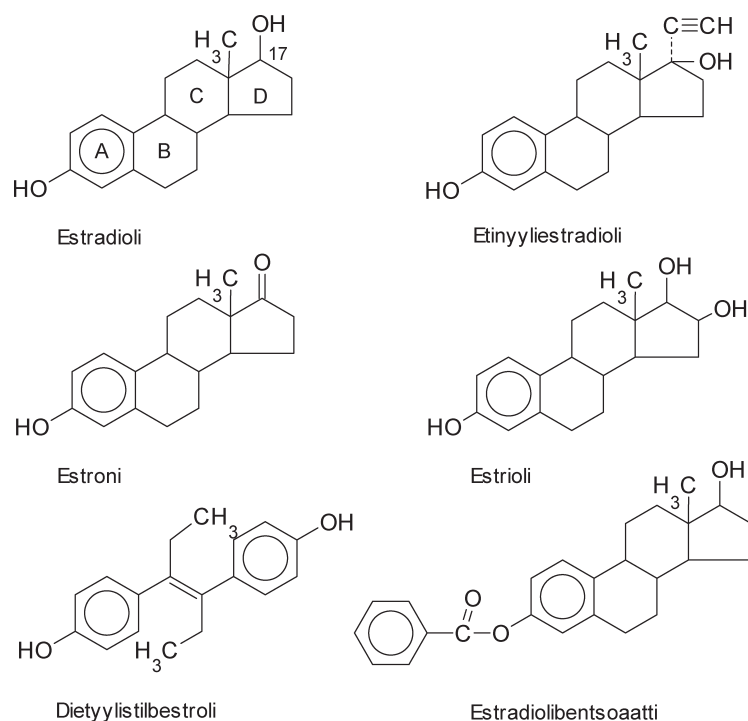
- *GnRH-antagonistit*

Estrogeenit

Rakenne ja synteesi

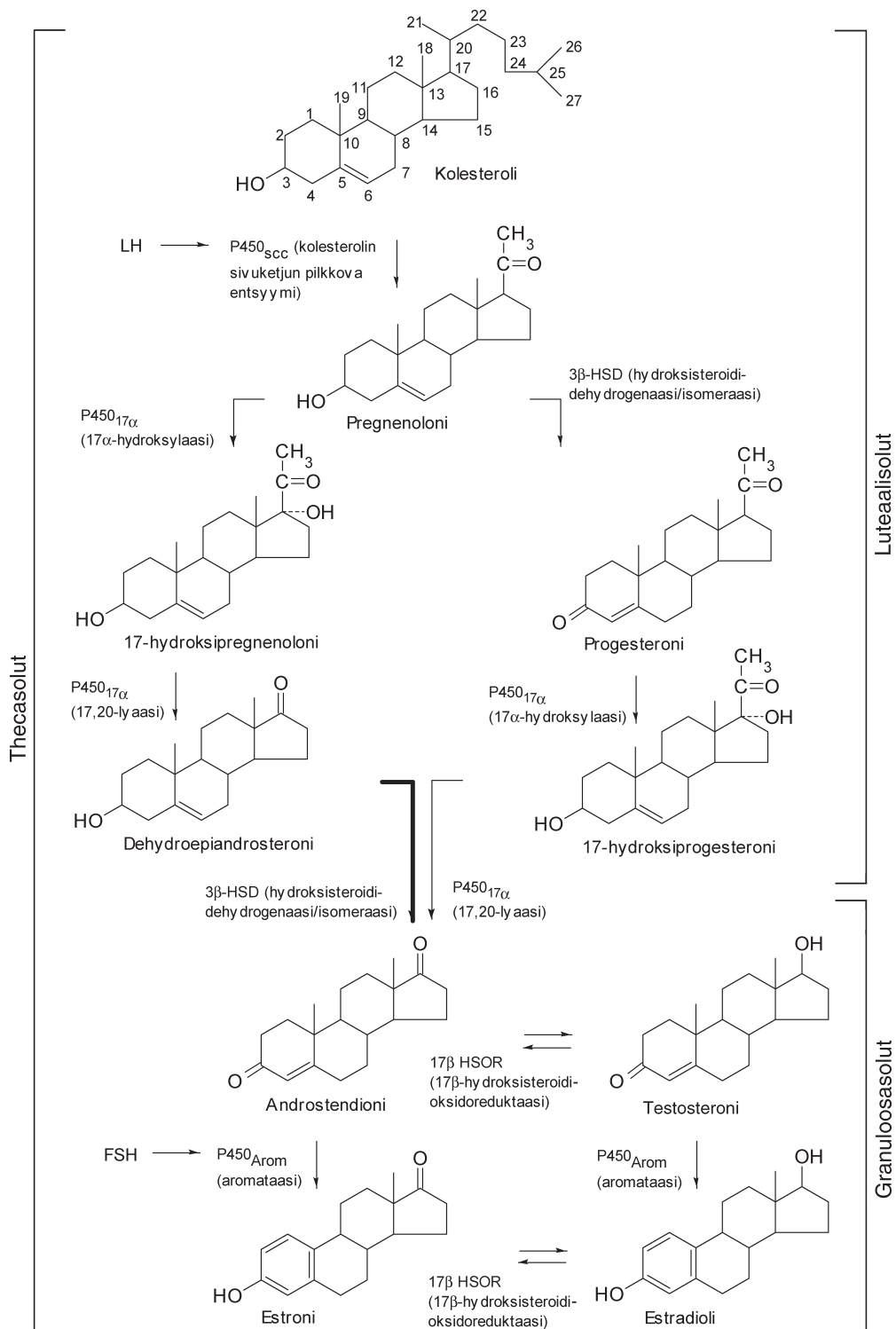
Ihmisen kolmen tärkeimmän estrogeenin estradiolin, estronin ja estriolin rakenteelle on ominaista fenolinen hydroksyyli steroidirungon A-renkaan kolmannessa hiiliatomissa (kuva 43-3). Sama koskee niiden puolisynteettisiä johdoksia, kuten etinyyliestradiolia. Estrogeenien metabolialle tärkeissä konjugaatioreaktioissa konjugaatti on usein liittynyt tähän hydroksyyliin. Estrogeenivaikutus ei kuitenkaan edellytä steroidirakennetta, vaan sitä on myös monilla muilla fenoleilla, kuten esim. dietylistilbestrolilla.

- *synteesi* Estrogeeneja syntyy pääasiassa munasarjoissa, mutta tuotantoa on myös lisämunaisten kuorikerroksessa, raskauden aikana istukassa ja miehellä kiveksissä. Kaikkien steroidihormonien synteessin lähtöaine on kolesteroli (kuva 43-4). Gonadien solukalvon pinnalla on LDL-reseptoreja, joihin veressä kiertävät LDL-molekyylit sitoutuvat, jonka jälkeen ne siirtyvät endosytoosin avulla solun sisälle varastoitaviksi steroidisynteesiä varten. Gonadotropiinit säätelevät steroidien biosynteesiä. LH:n sääteilyvaikutus kohdistuu selvimmin synteetiketjun alkuvaiheeseen, jossa kolesteroli pilkkoutuu sytokromi P-450 (CYP)-entsyymijärjestelmän katalysoimana pregnenoloniksi. FSH:n vaikutus kohdistuu ennen kaikkea aromataasientsyymin aktiivisuuden sääteilyyn. FSH kiihdyttää androsteenidionin ja
- *säätely*



Kuva 43-3. Tärkeimpien estrogeenisesti vaikuttavien yhdisteiden rakenne.

43. Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat



Kuva 43-4. Munasarjoissa tapahtuva steroidihormonien synteesi.

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

- *aromataasin estäjät* testosteronin metaboloitumista estroniksi ja estradioliksi. Tämä estrogeenien synteesi miehillä ja postmenopausaalisilla naisilla tapahtuu lähinnä rasvakudoksen aromataasientsyymin katalysoimana. Lääketeollisuudessa on parhaillaan kehitteillä useita spesifisiä aromataasientsyymin estäjiä mm. hormoniriippuvaisten syöpien hoitoon.

Vaikutukset

- *reseptorit* Estrogeenit läpäisevät suuren rasvaliukoisuutensa takia helposti solu- ja tumakalvot. Estrogeenien vaikutus välittyy sytoplasmassa ja tumassa sijaitsevien spesifisten reseptorien kautta. Näitä reseptoreja on ainakin kahta eri tyyppiä, alfa (ER_{α}) ja beeta (ER_{β}). Lisäksi esim. rintasyöpäkudoksesta on löydetty rakenteeltaan vielä erilainen estrogeenireseptori. Estrogeenireseptoreita on löydetty lähes kaikista elimistön kudoksista. Estrogeenien vaikutus tulee esiin geeniekspression säätelynä kohdekudoksissa. Estrogeeni-reseptorikompleksit reagoivat kohdegeeneissä ns. estrogeeniherkkien elementtien kautta (estrogen responsive elements) ja aikaansaavat geenin transkription lisääntymisen tai joskus myös vähenemisen. Estrogeenien vaikutus kohdekudoksissaan on pääasiassa anabolinen eli kasvua ja uusiutumista lisäävä.
- *kasvu ja kehitys* Estrogeenit vaikuttavat keskeisesti syntymän jälkeiseen kohdun, munanjohtimien ja emättimen kehittymiseen. Estrogeenit osallistuvat myös sekundaaristen sukupuoliominaisuuksien muotoutumiseen ja ylläpitämiseen, mm. rintarauhasten kasvuun, rasvakudoksen ja kaantumiseen naiselle ominaiseen tapaan, häpy- ja kainalokarvoituksen kehittymiseen, nännien ja genitaalialueen pigmentoitumiseen, ihon kimmoisuuteen ja pehmeyyteen sekä koko luuston muotoutumiseen ja pitkien luiden epifyysien sulkeutumiseen.
- *kuukautiskierto* Kuukautiskierron aikana estrogeenivaikutus voidaan todeta syntinelimistä selvästi. Estrogeeni nopeuttaa emättimen pintasolujen kypsymistä, jolloin niiden määrä lisääntyy. Kohdun kaulan lima muuttuu samalla runsaaksi, lasimaisen kirkkaaksi ja melko juoksevaksi. Kohdun limakalvo ryhtyy uusiutumaan ja paksuntumaan heti kuukautisten jälkeen. Kohdun verenkierto vilkastuu.
Kohdun limakalvo reagoi estrogeeneihin koko eliniän. Vielä vanhuusiälläkin, menopausin jälkeen, voidaan estrogeenihoidolla saada aikaan kohdun limakalvon proliferaatio ja hoidon loputtua kuukautisia muistuttava vuoto (withdrawal bleeding). Jos pian hedelmöitymisen jälkeen annetaan suuri annos estrogeenia, voidaan kohdun limakalvo saattaa tilaan, jossa munasolun kiinnittyminen kohdun limakalvoon vaikeutuu tai estyy. Estrogeenit estävät negatiivisen palautteen välityksellä FSH:n eritystä. Tähän perustuneen pelkän estrogeenin aiheuttama ovulaation estyminen.
Estrogeeneilla on aiempaan lueteltujen lisäksi myös muita, genitaalialueen ulkopuolelle kohdistuvia, vaikutuksia. Niillä on vähäinen

43. Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat

suolan ja veden retentiota aiheuttava vaikutus sekä myös anabolista vaikutusta, joka tosin on varsin heikko testosteronin vaikutukseen verrattuna. Ne lisäävät plasman kortisolin ja seerumin proteiiniin sitoutuneen jodin määrää. Luonnolliset estrogeenit vähentävät seerumin kokonaiskolesteroliipitoisuutta ja lisäävät HDL-kolesterolin pitoisuutta. Triglyseridipitoisuuksien muutokset ovat vähäisempiä. Lipidiaineenvaihdunnan muutokset ovat riippuvaisia annoksen suuruudesta ja estrogeenin farmakologisesta tehosta. Sen vuoksi tutkimustulokset ovat osin ristiriitaisia. Pidetään mahdollisena, että estrogeenit osallistuvat sen suhteellisen suojan muodostamiseen, joka naisilla on verisuonten kalkkiutumista vastaan. Toisaalta ei ole voitu osoittaa, että estrogeeneilla voitaisiin vähentää miesten suurempaa vaaraa sairastua esim. sydäninfarktiin. Eksogeenisen hormonikorvaushoidon vaikutukset käsitellään jäljempänä tässä luvussa.

- *vaikutukset nestetasapainoon*
- *anabolinen vaikutus*

- *seerumin lipidit*

Määrittely

Veressä kiertävien endogeenisten estrogeenien pitoisuudet ovat hyvin pieniä, 0,1–3 nmol/l. Tämän vuoksi vain erittäin herkät immunologiset menetelmät soveltuvat hormonitasojen mittaamiseen. Kansainvälinen estrogeeniyksikkö on sama kuin se annos, jolla on sama vaikutus kuin 0,1 mg:lla estronia. Estrogeenipitoisuuksien määrittelyä voidaan käyttää mm. ovulaation induktion ja sikiön kehityksen seuraamisessa sekä estrogeeneja tuottavien syöpien diagnostiikassa.

Valmistelajit

Estrogeenit voidaan jakaa esim. seuraavasti:

Luonnolliset estrogeenit. Näistä estradioli eli 17 β -estradioli on biologisesti aktiivisin, noin 10 kertaa aktiivisempi kuin estroni. Sitä käytetään mm. hemihydraattina ja valeraattina parenteraalisesti öljy- tai vesisuspensiona, suun kautta tabletteina, iholle levitettävänä geelinä tai laastarina sekä vaginarenkaana ja voiteena. Synteettistä estronisulfaattia käytetään tabletteina sekä paikallisesti emättimeen. Pääosa on estronisulfaattia, mutta joukossa on myös muita estrogeeneja sulfaattikonjugaatteina. Nykyään konjugoituneet estrogeenit ovat yleensä synteettisesti valmistettuja ja niiden kokonaisaktiivisuus ilmaistaan estronisulfaattina. Niitä käytetään sekä suun kautta että paikallisesti emättimeen. Estriolia, jolla on luonnollisista estrogeeneista biologisesti vähäisin aktiivisuus, käytetään sellaisenaan tai suksinaattina joko tabletteina, parenteraalisesti tai voiteena emättimeen.

- *luonnolliset estrogeenit*

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

- *puolisynteesit* Puolisynteettiset estrogeenit on valmistettu luonnollisesta estrogeenista tekemällä molekyyliin vähäinen muutos. Tärkein on etinyyliestradioli, jonka aktiivisuus on estradioliakin voimakkaampi. Sitä käytetään yleisesti estrogeenikomponenttina ehkäisytableteissa.
- *synteettiset* Synteettiset estrogeenit ovat fenoleja tai konjugoituja fenoleja, joilla ei ole steroidirakennetta. Dietyylstilbestroli on vaikutukseltaan noin 25 kertaa heikompi kuin etinyyliestradioli. Sitä on halpana aineena käytetty yli neljän vuosikymmenen ajan runsaasti sekä oraalisesti että parenteraalisesti, kunnes sen vakava haittavaikutus havaittiin. Raskauden aikana tapahtuva käyttö saattaa nimittäin aiheuttaa jälkeläisissä emätinsyöpää. Sen sukulaisainetta dienestrolia käytetään paikallisesti emättimeen.

Farmakokinetiikka

- *imeytyminen* Rasvaliukoisina hormoneina kaikki estrogeenit imeytyvät yleensä hyvin sekä limakalvoilta että iholta. Vaginaalisesti käytettävistä valmistemuodoista ei imeydy merkittäviä estrogeenipitoisuuksia systeemiverenkiertoon, vaan vaikutus on hyvin paikallinen. Lihakseen ruiskutettavien estrogeenivalmisteiden imeytymistä on hidastettu liittämällä estrogeeneihin esteriryhmiä, jolloin voidaan päästä jopa kuukauden antoväliin.
- *metabolia* Estrogeenien metabolia tapahtuu maksassa. Siellä ne konjugoituvat vesiliukoisemmiksi sulfaatti- tai glukuronidikonjugaateiksi, jotka voivat erittyä munuaisten kautta virtsaan. Estradiolin puoliintumisaika plasmassa on melko lyhyt (70 min), mutta etinyyliestradiolin jo huomattavasti pidempi, noin 12 tuntia. Estrogeenien farmakokinetiikalle on tyypillistä voimakas enterohepaattinen kierto. Luonnolliset estrogeenit ovat aktiivisempia parenteraalisesti kuin suun kautta annettuina. Estronilla ero saattaa olla kymmenkertainen. Tämä johtuu ensisijaisesti inaktivoitumisesta alkureitin metaboliassa suolessa ja maksassa, jossa tapahtuu sulfaattien ja glukuronidien muodostumista sekä jonkin verran hapettumista vähemmän aktiivisiksi tuotteiksi. Huomattava osa estradiolista muuttuu jo suolessa biologisesti heikommaksi estroniksi. Suun kautta annettuna estradiolin hyötyosuus on noin 15 %. Puolisynteettisessä etinyyliestradiolissa hiili-17:ään liittynyt etinyyliryhmä aiheuttaa yhdisteen merkittävästi hitaamman hajoamisen. Etinyyliestradiolin hyötyosuus suun kautta annettuna on noin 50 %. Luonnollisten estrogeenien konjugaatit ovat erittäin vesiliukoisia ja happamia, joten ne erittyvät hyvin virtsaan.
- *ihon kautta* Kun suoli ja maksa ohitetaan antamalla estrogeeni ihon kautta laastarina tai geelinä, biologinen hyötyosuus paranee ja estroni-estradiolisuhte muuttuu fysiologisemmaksi kuin tabletteja käytettäessä. Luonnollisten estrogeenien runsaan alkureitin metabolian ja entsyymiaktiivisuuksien erojen vuoksi estrogeenien oraalinen hyö-

43. Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat

tyosuus voi vaihdella normaaleilla annostasoilla helposti 5–10-kertaisesti yksilöittäin. Parenteraalisen annon yksi merkittävä etu on täten myös lääkevasteen parempi ennustettavuus. Puolisynteettiset ja synteettiset estrogeenit taas ovat jokseenkin yhtä aktiivisia suun kautta ja parenteraalisesti annettuina, koska niiden inaktivoituminen maksassa on hitaampaa ja alkureitin metabolia vähäisempää.

Verenkierrossa estrogeenit sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin. Luonnolliset estrogeenit sitoutuvat lähinnä SHBG:iin (sex hormone binding globuliiniin) ja vähäisessä määrin albumiiniin. Sen sijaan veressä kiertävästä etinyyliestradiolista yli 90 % on sitoutuneena albumiiniin ja vain hyvin vähän SHBG:iin. Rasvaliukoisuuden vuoksi estrogeenien jakautumistilavuus on suuri ja proteiinisidoksesta vapautuvat estrogeenit siirtyvät nopeasti verenkierrosta kudoksiin.

o *puolisynteettiset ja synteettiset*

• *sitoutuminen*

Progesteroni ja progestiinit

Rakenne ja synteesi

Progesteroni on luonnollinen keltarauhasen ja raskauden aikana myös istukan erittämä hormoni. Rakenteeltaan progesteroni on estrogeenien tapaan steroidihormoni. Progesteronia muodostuu munasolun irtoamisen jälkeen syntyvässä keltarauhasessa 10–20 mg/vrk. Sitä alkaa muodostua jo munarakkulaan juuri ennen rakkulan puhkeamista. Istukan vuorokautinen progesteronituotanto on raskauden lopulla yli kymmenen kertaa niin suuri kuin keltarauhasen tuotanto.

Luonnollisen progesteronin asema lääkehoidossa ei ole kovin keskeinen, mm. sen takia, että oraalinen antoreitti ei ole progesteronille sopiva runsaan alkureitin metabolian takia. Käytännössä termi progestiini tai gestageeni käsittää luonnollisen progesteronin ja kaikki sen synteettiset johdokset. Progestiinien rakennetta on vertailtu kuvassa 43-5.

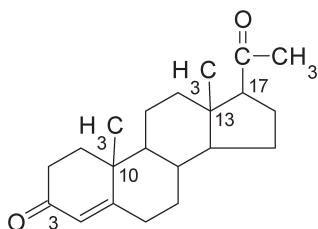
Vaikutukset

Progestiinien vaikutusmekanismi muistuttaa estrogeenin ja useimpien muiden steroidihormonien vaikutusmekanismia. Progestiini-reseptorikompleksi sitoutuu progesteroniherkkään elementtiin (progesterone responsive element) ja säätelee näin kohdegeenin transskriptiota. Progesteronireseptorien jakautuma elimistössä on huomattavasti rajatumpi kuin estrogeenireseptorien. Progestiini-reseptorit ekspressoituvat naisen lisääntymiselle tärkeissä kudoksissa, keskushermostossa ja aivolisäkkeessä.

• *reseptori*

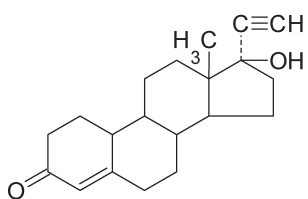
Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Progesteroni

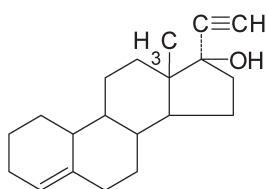


Progesteroni

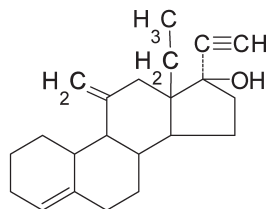
19-testosteronijohdokset



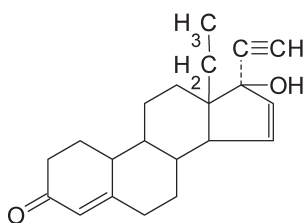
Noretisteroni



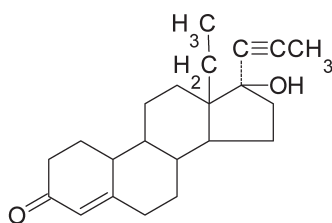
Lynestrenoli



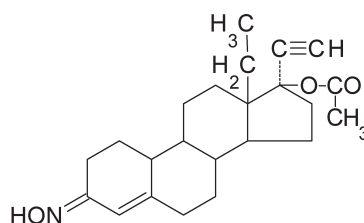
Desogestreeeli



Gestodeeni

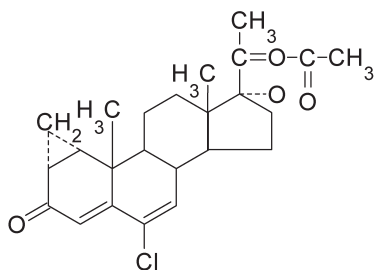


Levonorgestreeeli

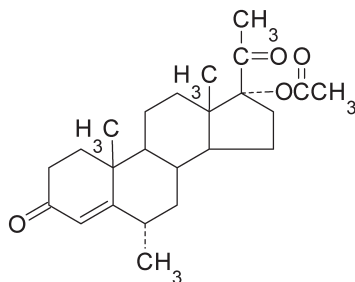


Norgestimaatti

17- α -OH-progestiinit



Syproteroniasetaatti



Medroksiprogesteroniasetaatti

Kuva 43-5. Luonnollisen progestiinin ja sen synteettisten johdosten rakenne.

43. Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat

Progesteroni saattaa endometriumien sekretoriseen tilaan, mutta tämä ei voi tapahtua ilman estrogeenin myötävaikutusta. Progesteronin erityksen lakkaaminen on tärkein syy kuukautisvuodon alkamiselle. Pidentämällä keinotekoisesti progesteronivaikutusta voidaan vuodon alkamista lykätä. Vuoto alkaa muutamien päivien kuluttua progesteronivalmisteen käytön lopettamisesta (withdrawal bleeding). Progesteroni muuttaa endometriumia desiduaaliseen suuntaan ja vähentää kohdun supistumisherkkyyttä. Se onkin saanut nimensä raskauteen valmistavasta ja sitä ylläpitävästä ominaisuudestaan. Yhdessä estrogeenin kanssa progesteroni vaikuttaa rintarauhasen suurenemiseen, mikä on selvempää raskauden aikana. Progesteronivaikutuksen alkaessa kohdunkaulan lima muuttuu niukemmaksi, vähemmän kirkaaksi ja viskoosimmaksi sekä emättimen epiteeli pehmeämmäksi.

Suurella progesteroniannoksella voidaan estää ovulaatio. Peruslämmön kohoaminen ovulaation jälkeen (kuva 43-2) johtuu progesteronista eikä ovulaatiosta. Tämä termogeeninen vaikutus voidaan progesteroni-injektion avulla aiheuttaa myös anovulatoriselle naiselle ja miehelle. Sen mekanismia ei tunneta. Progesteronilla on heikko katabolinen sekä natriumkloridin eritystä edistävä vaikutus. Progesteronin määritykseen kudostesteistä käytetään kemiallisia tai immunologisia menetelmiä.

Kaikilla synteettisillä progестиineilla ei ole kaikkia keltarauhas-hormonin vaikutuksia, esim. medroksiprogesteronilta ja dydrogesteronilta puuttuu termogeeninen vaikutus. Useimmilla progестиineilla on lisäksi vaihtelevassa määrin estrogeenin kaltaisia, anti-estrogeenisia, androgeenisia tai anabolisia vaikutuksia, jotka muuntelevat niiden progestatiivisia vaikutuksia. Useilla nortestosteroniryhmän aineilla on heikko androgeeninen vaikutus. Levonorgestreelilla on lisäksi kohtalaisen voimakas antiestrogeenivaikutus. Hydroksiprogesteereista syproteroniasetaatilla on selvä antiandrogeeninen vaikutus.

Farmakokinetiikka

Progesteroni imeytyy hyvin sekä suun kautta että lihakseen annettuna, mutta suun kautta otettuna sen vaikutus on vähäisempi, koska alkureitin metabolia on runsas. Mikrokiteinen luonnollinen progesteroni on farmakokineettisiltä ominaisuuksiltaan aikaisempia valmisteita parempi. Synteettiset progестиinit soveltuvat sen sijaan hyvin suun kautta otettaviksi, koska niiden hajoaminen maksassa on hidasta rakenteen poikkeavuuden takia. Tämä johtaa ennen kaikkea suurempaan oraaliseen hyötyosuuteen. Medroksiprogesteereistä ja levonorgestreelista on markkinoilla parenteraalisia valmisteita, joista hormoni imeytyy hitaasti verenkiertoon.

Verenkierrossa progesteroni ja medroksiprogesteereitä ovat pääosin sitoutuneena albumiiniin, vain vähän SHBG:iin. Nor-

- vaikutus

- endometrium

- lihas

- rintarauhanen

- ovulaatio

- johdosten erot

- imeytyminen

- johdokset

- sitoutuminen

- *metabolia* testosteronijohdokset sitoutuvat myös albumiiniin, mutta progesteroniin verrattuna huomattavasti runsaammin SHBG:iin. Progesteronin puoliintumisaika on noin 5 minuuttia ja päämetaboliitti on pregnandioli, joka erittyy glukuronidina virtsaan. Synteettisten progestiiniinien eliminaatio tapahtuu myös maksassa ja sen jälkeen metaboliitit poistuvat munuaisten kautta. Synteettisten progestiiniinien puoliintumisajat ovat huomattavasti pidempiä, useista tunneista jopa vuorokauteen. Niillä kuten estrogeeneillakin on runsas enterohepaattinen kierto.

Naissukupuolihormonien kliininen käyttö

Kaksi tärkeintä naissukupuolihormonien käyttöaihetta ovat raskauden ehkäisy ja postmenopausaalinen hormonikorvaushoito. Estrogeeneja, usein progestiiniin yhdistettynä, voidaan käyttää myös maidonerityksen estämiseen, kuukautiskiertoon liittyviin häiriöihin sekä kohdun runko-osan syövän ja munuaissyövän hoitoon. Progestiineilla on yksinään käytettynä tärkeä merkitys ns. toiminnallisten vuotojen, dysmenorrean, endometriosin ja kohdun runko-osan syövän hoidossa. Mikrokiteistä luonnollista progesteronia käytetään erityisesti lapsettomuuden hoitojen, kuten koeputkihedelmöityksen yhteydessä, vähemmän muissa progestiinihoitojen käyttöaiheissa.

Raskauden ehkäisy

Naisten hedelmättömyyttä yritettiin 1950-luvun puolivälissä hoitaa saattamalla heidät valeraskauden tilaan. Se saatiin aikaan antamalla suun kautta samanaikaisesti synteettistä estrogeenin tapaan vaikuttavaa steroidia ja progestiinia. Tällöin havaittiin, että näin menetellen voidaan ovulaatio säännöllisesti estää miten pitkäksi ajaksi hyvänsä. Havainto loi perustan oraalille kontraseptiolle, mikä oli alkuperäistavoitteen kannalta osittain paradoksaalista. Modernit hormoniehkäisy menetelmät on kuvattu taulukossa 43-2. Raskauden ehkäisyssä käytettäviä yhdistelmävalmisteita käytetään myös yleisesti erilaisten kuukautiskierron häiriöiden hoidossa. Ehkäisytabletit, joita Suomessa nykyään käyttää n. 180 000 naista, voidaan jakaa kahteen pääryhmään, yhdistelmävalmisteisiin ja ns. minipilereihin.

Yhdistelmävalmisteet raskauden ehkäisyssä

Alkuperäiset yhdistelmävalmisteet sisältävät joka päivälle saman määrän estrogeenia ja progestiinia. Myöhemmin on alkuperäisten rinnalle tullut porrastettuja yhdistelmävalmisteita, joissa progestiini

43. Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat

Taulukko 43-2. Hormonaaliset raskauden ehkäisyn menetelmät (EE₂=etinyyliestradioli).

Menetelmä	Kliininen käyttö
Yhdistelmävalmisteet	Perusmenetelmä nuorille ja terveille 40–45-vuotiaille naisille
Yksivaiheiset Desogestreeeli 150 µg + EE ₂ 20–30 µg Gestodeeni 75 µg + EE ₂ 20–30 µg Levonorgestreeeli 150 µg + EE ₂ 30 µg Norgestimaatti 250 µg + EE ₂ 35 µg Syproteroniasetaatti 2 mg + EE ₂ 35 µg	Valmisteiden erot ovat progestiineissa; mikäli esiintyy haittavaikutuksia, voidaan vaihtaa valmiste toista progestiinia sisältäväksi
Kaksivaiheiset Desogestreeeli 25–125 µg + EE ₂ 30–40 µg Syproteroniasetaatti 1–2 mg + estradiolivaleraatti 1–2 mg	Estradiolivaleraattia sisältävää valmistetta voidaan antaa yli 40-vuotiaille ja niille, joille etinyyli-estradioli ei sovi
Kolmivaiheiset Gestodeeni 50–100 µg + EE ₂ 30–40 µg Levonorgestreeeli 50–125 µg + EE ₂ 30–40 µg	Kuten yksivaiheiset valmisteet
Minipillerit Levonorgestreeeli 30 µg Lynesteroli 500 µg Noretisteroni 350 µg	Otetaan päivittäin, ei taukoja. Ei ensisijainen vaihtoehto; sopii niille, jotka saavat estrogeenisia haittavaikutuksia yhdistelmävalmisteista, ja imetyksen aikana.
Kohdunsisäinen hormoniehkäisin Levonorgestreeeli 20 µg/h	Sopii hyvin pitkäaikaiseen ehkäisyyn ja vuotohäiriöissä sekä rintasyövän sairastaneille
Hormoni-implantit Levonorgestreeeli 2 x 70 mg, 6 x 36 mg	Asetetaan subkutaanitilaan, vaihtoehto pitkäaikaiseen ehkäisyyn
Ruiskeet Medroksiprogesteroniasetaatti 150 mg/3 kk	Minipillerien vaihtoehto
Jälkikiekkäisy Levonorgestreeeli 250 µg + EE ₂ 50 µg 2 + 2	Vain tilapäiskäyttö, anto 48 tunnin kuluessa yhdynnästä, ei ole varsinaisen ehkäisymenetelmä

on niin ikään alun perin mukana, mutta estrogeenin tai progestiinin määrää vaihdellaan kaksi- tai kolmivaiheisesti. Näin menetellen on steroidien kokonaisuudesta voitu pienentää. Kumpaakin yhdistelmävalmistetyyppeä nautitaan kuukautiskierron viidennestä päivästä lukien 20, 21 tai 22 vrk:n ajan. Vuoto, joka usein on kuukautisia niukempi, alkaa 2–4 vrk käytön lopettamisesta (withdrawal bleeding). Estrogeenikomponenttina on joko estradiolivaleraatti (1–2 mg) tai etinyyliestradioli (20–50 µg) ja progestiininä 19-nortestosteronijohdos tai syprosteroniasetaatti. Voimakkaan antiandrogenisen vaikutuksensa vuoksi syprosteroniasetaattia sisältävä valmiste sopii erityisesti aknea sairastavalle naisella. Kaikkien yhdistelmävalmisteissa käytettävien progestiinien vaikutukset poikkeavat toisistaan vaihtelevassa määrin.

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

- *vaikutusmekanismi ja vaikutukset*

Yhdistelmävalmisteet estävät ovulaation vaikuttamalla hypotalamus-hypofyysitasolle ja todennäköisesti myös suoraan follikeliiniin. Eksogeenisesti annettu hormoni estää negatiivisen palautevaikutuksen kautta FSH:n eritystä ja jonkin verran myös LH:n eritystä laskien syklin keskivaiheen ns. LH-piikkiä. Vaikutuksina munasarjat pienenevät ja muuttuvat sileäpintaisiksi. Kohtu ja sen napukka voivat suurentua ja pehmentyä jonkin verran. Endometrium ja kohdunkaulan limo muuttuvat raskaudelle epäedullisiksi. Raskauden ehkäisyn varmuus on suurempi kuin millään muulla yleisesti käytettävällä menetelmällä, mutta se on täysitehoinen vasta toisen käyttösyklin aikana. Varmuutta heikentäviä asioita ovat pillerien oton unohtaminen syklin aikana tai tauon venyminen yli 7 päivään sekä ripuli ja oksentelu ja steroidien pitoisuutta pienentävät lääkeaineiden yhteisvaikutukset.
- *varmuus*
- *muut edut*

Yhdistelmävalmisteilla on myös monia muita elimistölle edullisia vaikutuksia (taulukko 43-3).

Progestiini- ja estrogeenivalmisteet eli minipillerit raskauden ehkäisyssä

Kuukautiskierron kaikkina päivinä jatkuvasti annettava pieni progestiiniannos estää hedelmöitymisen. Näiden ns. minipillerien ehkäisymekanismia ei täysin tunneta. Useimmissa sykleissä ovulatio ei esty. Tärkeä merkitys on ilmeisesti kohdunkaulan liman muuttamisella siittiöitä läpäisemättömämmäksi ja mahdollisesti myös endometriumin muuttumisella nidaatiolle vähemmän sopivaksi. Progestiininä käytetään mm. levonorgestreelia (0,03 mg), noretisteronia (0,35 mg) ja lynestrenolia (0,5 mg), joilla kaikilla on suhteellisen pitkä puoliintumisaika. Ehkäisyn varmuus on kuitenkin heikompi kuin yhdistelmävalmisteita käytettäessä.

Muut progestiinia sisältävät ehkäisimet

- *s.c. kapseli*

Myös parenteraalisesti on tarjolla pelkästään progestiinia, levonorgestreelia, sisältävä ehkäisyvalmiste. Tästä ihon alle asennettavasta ehkäisykapselista vapautuu tasaisesti progestiinia, mikä takaa yhdistelmävalmisteitakin paremman ehkäisytehon. Lisäksi 90-luvun alussa markkinoille tuli kohdunsisäinen, levonorgestreelia paikallisesti vapauttava ehkäisin, ns. hormonikierukka. Vapautuvan progestiinin määrä on niin pieni, ettei suun kautta toteutettavalle ehkäisylle ominaisia metabolisia muutoksia havaita. Molempien ehkäisimien käyttöaika on 5 vuotta asentamisesta.
- *kierukka*

43. Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat

Taulukko 43-3. Raskauden ehkäisyssä käytettävien yhdistelmävalmisteiden käyttöön liittyviä hyötyjä ja haittoja.

Hyötyjä	Haittoja
Ei-toivottujen raskauksien väheneminen	Hoidon alun estrogeenivaikutukset:
Vuotojen säännöllisyys ja niukkuus	- pahoinvointi, oksentelu
Kuukautiskipujen väheneminen	- päänsärky ja turvotukset
Edullinen vaikutus premenstruaalioireyhtymään	- rintojen arkuus
Kohdun hyvän- ja pahanlaatuisten kasvainten riskin väheneminen	Maksan transaminaasien nousu
Luukadon väheneminen	Glukoosinsiedon heikkeneminen
Anemian väheneminen	Verenpaineen nousu
	Kohonnut riski veritulppaan (erityisesti tupakoivilla)

Ehkäisyvalmisteiden haitta- ja yhteisvaikutukset

Yhdistelmävalmisteiden haittavaikutukset (taulukko 43-3), jotka muistuttavat alkuraskauden aikana tavattavia oireita, kuten pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, rintojen arkuus ja lievä painonnousu, lakkaavat usein itsestään muutaman kuukauden kuluessa. Lämpäisyvuotoja tai tiputusta esiintyy yhdistelmävalmisteiden käyttäjillä harvoin, mutta yli kolmanneksella ns. minipillerien käyttäjistä on epä-säännöllisiä vuotoja.

Sisäiseen hormonitasapainoon ja aineenvaihduntaan kohdistuvat vaikutukset määräytyvät yhdistelmävalmisteita käytettäessä valmisteissa olevien steroidien kokonaismäärästä. Ne ovat vähäisiä jatkuvaa pientä progestiiniannosta käytettäessä. Glukoositoleranssin heikkenemistä ja piilevän sokeritaudin manifestoitumistapauksia on esiintynyt. Maksan toimintakokeissa saatetaan käytön alussa todeta ohimeneviä muutoksia, esim. transaminaasiarvojen nousua. Intrahepaattisen kolestaasin kehittyminen on kuitenkin harvinaista.

Yleisesti hyväksytty käsitys on, että yhdistelmävalmisteet saattavat kohottaa verenpainetta ja jopa aiheuttaa hypertonisia kriisejä. Syvien laskimoiden, keuhko-, sepe- ja aivovaltimoiden tukoksia todetaan yhdistelmävalmisteita käyttävillä enemmän kuin muilla, mutta huomattavasti vähemmän kuin raskauden ja lapsivuoteuden aikana. Vakavien verenkiertokomplikaatioiden aiheuttamisessa on estrogeenikomponentilla suurempi merkitys. Tämän vuoksi monien valmisteiden etinyyliestradiolimäärä on vähennetty 20–30 µg:aan, mikä on toisaalta lisännyt lämpäisyvuodon vaaraa.

Tupakointi lisää verenkiertokomplikaatioiden riskiä huomattavasti. Tupakoivan naisen ei tulisi käyttää yhdistelmävalmisteita 30 ikävuoden jälkeen. Tupakoimaton voi käyttää vähäestrogeenisia tai kolmivaiheisia yhdistelmävalmisteita 40 vuoden ikään saakka ja vain luonnollista estrogeenia sisältävää valmistetta vielä sen jälkeenkin. Yhdistelmävalmisteiden käytön esteinä pidetään sairastettua rinta- ja kohdun runko-osan syöpää sekä aktiivista maksasairautta, tuoretta laskimo- tai valtimotromboosia, sydänveritulppaa sekä hallitsematonta sydämen vajaatoimintaa tai kohonnutta verenpainetta.

- *alkuvaikueudet*

- *hormonaaliset haitat*

- *maksa*

- *verenkiertoelimistö*

- *tupakointi*

- *vasta-aiheet*

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Puhtaaseen progesteronin kaltaiseen vaikutukseen ei katsota liittyvän vakavia haittoja. Sen sijaan kaikkia progestiineja on epäfysiologisina steroideina pidettävä kiellettyinä tai ainakin kyseenalaisina raskaana oleville naisille. Progestiinit saattavat myös aiheuttaa intrahepaattista kolestaasia. Androgeeniset progestiinit aktivoivat maksalipaasia ja saattavat aiheuttaa haitallisia muutoksia rasva-aineenvaihduntaan.

- *yhteisvaikutukset*

Ehkäisytabletit heikentävät kumariiniantikoagulanttien tehoa ja saattavat häiritä mm. kilpirauhasen ja lisämunuaiskuoren toimintakokeita. Useat epilepsialäkkeet, rifampisiini ja systeemisesti käytettävät antibiootit heikentävät ehkäisyvalmisteiden tehoa, mikä saattaa johtaa ei-toivottuun raskauteen.

Hormonikorvaushoito

Useat estrogeenien käyttöaiheista ovat substituutiohoitoa eli vajaatuotannon korvaamista esimerkiksi munasarjojen varhaisen poiston tai toiminnan loppumisen takia. Yleisin käyttöaihe on vaihdevuosisoireista johtuvien oireiden lievitys. Noin joka kolmas suomalainen menopaussin ohittanut nainen käyttää hormonikorvaushoitoa. Estrogeeni voidaan antaa joko suun kautta tabletteina tai parenteraalisesti ihon läpi joko geelinä tai laastareina. Kohdun ollessa jäljellä estrogeenihoitoon liitetään usein 10–14 päivän mittainen progestiinijakso 1–3 kuukauden välein. Sen katsotaan vähentävän estrogeenihoitoon liittyvää kohdun runko-osan syövän riskiä. Tavallisesti käytetään valmiita yhdistelmätabletteja. Paikallishoito emätinpuikoin, -voitein tai -renkain vahvistaa emättimen limakalvoja ja vähentää virtsankarkailusoiretta.

- *vaihdevuosisoireiden hoito*

Hormonikorvaushoidolla voidaan poistaa keskeiset vaihdevuosiin liittyvät negatiiviset oireet, mutta estrogeenilla saadaan aikaan myös muita edullisia vaikutuksia. Huomattava käyttöaihe on luukadon eli osteoporoosin esto. Lisäksi hormonikorvaushoidolla on edullinen vaikutus seerumin lipidiprofiiliin, mikä vähentää ateroskleroosia. Tuorein havainto hormonikorvauksen hyödyistä liittyy Alzheimerin taudin hoitoon.

- *osteoporoosin esto*

- *lipidit*

- *Alzheimerin tauti*

Yhdistelmävalmisteet

progestiini-komponentin mukaan;
vaihdevuosien korvaushoito
Noretisteroniasetaatti + estradioli
(Estracomb[®], Evorel[®])
Noretisteroniasetaatti +
estradioli-hemihydraatti (Activelle[®],
Kliogest[®], Trisekvens[®])
Noretisteroniasetaatti +
estradiolivaleraatti (Mericomb[®],
Merigest[®])
Levonorgestreeli +
estradioli-hemihydraatti (Climara Duo[®])
Levonorgestreeli + estradiolivaleraatti
(Cyclabii[®])
Medroksiprogesteroni +
estradiolivaleraatti (Divina[®], Divitren[®])
Dydrogesteroni + estradioli (Femoston[®])

Hormonikorvaushoidon haittavaikutukset

Tyypilliset estrogeenihoidon haittavaikutukset liittyvät liian voimakkaaseen estrogeeni-vaikutukseen: rintojen arkuus ja turvotus, mielialahäiriöt, nesteretentio ja kardiovaskulaariset ongelmat, kuten verenpaineen kohoaminen ja tromboembolia. Koska tarvittava estrogeeniannos on hyvin yksilöllinen ja hormonikorvaushoidon kesto pitkä, tulee hoito suunnitella aina yksilöllisesti. Hormonikorvaushoidon esteet ovat pitkälti samat kuin raskauden ehkäisyssä käytettävillä yhdistelmävalmisteilla. Eksogeeninen estrogeenilisä no-

43. Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat

peuttaa rintasyövän ja kohdun runko-osan syöpien kasvua ja tämän vuoksi hormonikorvaushoitoa ei voida antaa niiden havaitsemisen jälkeen.

Antiestrogeenit ja antiprogестиinit

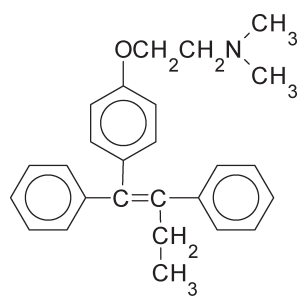
Estrogeenien vaikutuksen estää joko heikompi agonisti tai vailla agonistivaikutusta oleva reseptorinsalpaaja. Tämä johtaa mm. gonadotropiinin erityksen kiihtymiseen, koska estradiolin hypotalamukseen aiheuttama negatiivinen palaute estetään. Perifeeristen estrogeenireseptorien salpausta taas voidaan käyttää hyväksi sellaisten syöpäkudosten kasvun hillitsemisessä, joiden solut ovat estrogeenista riippuvaisia.

Klomifeeni on antiestrogeeni, joka lisää vahvasti gonadotropiinin eritystä vaikuttamatta merkittävästi erityspulssien taajuuteen. Klomifeenilla voidaan aiheuttaa ovulaatio naisille, joilla sitä ei normaalisti ole toimivasta hypotalamus-aivolisäke-gonadiakselista ja riittävästä endogeenisen estrogeenin määrästä huolimatta. Se voi aiheuttaa vaihdevuosien kaltaisia oireita, munasarjojen voimakasta suurenemista ja monisikiöraskauksia. Kaksi muuta kliinisessä käytössä olevaa antiestrogeenia, tamoksifeeni ja toremifeeni, ovat klomifeenin kaltaisia, mutta ainakin tamoksifeenin kohdalla on viitteitä siitä, että se sitoutuu estrogeenireseptoriin eri tavalla kuin estrogeenit. Niitä käytetään pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon. Kaikki edellä mainitut yhdisteet ovat synteettisiä ja niitä voidaan antaa suun kautta. Jonkin verran antiestrogeenivaikutusta on myös useilla androgeeneilla ja progestiineilla.

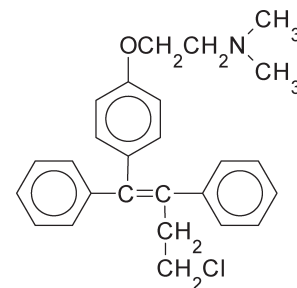
Antiprogestiineista mifepristoni (RU 486) on kliinisessä käytössä. Se salpaa progesteronireseptoreita tehokkaasti, mutta ei täysin selektiivisesti. Kun mifepristonia annetaan raskauden alkuvaiheessa, se aiheuttaa desiduan hajoamisen salpaamalla kohdun progestiini-reseptoreja. Tämä johtaa blastokystin irtoamiseen. Mifepristonin ensisijainen käyttötarkoitus onkin varhaisraskauden keskeyttäminen, mutta antiestrogeenien muita käyttömahdollisuuksia tutkitaan parhaillaan, mm. raskauden ehkäisyssä ja eräiden syöpien hoidossa. Mifepristonilla on myös glukokortikoidireseptoreita salpaava vaikutus, joka aivolisäketasolla johtaa ACTH:n erityksen lisääntymiseen ja lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnan kiihtymiseen.

Selektiiviset estrogeenireseptorien modulaattorit

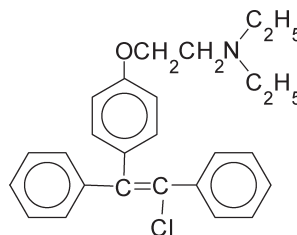
Pyrkimykset löytää turvallisempia hormonikorvausvalmisteita ovat viime vuosina johtaneet ns. selektiivisesti estrogeenireseptoreja moduloivien aineiden (SERM) löytämiseen. SERMit ovat ra-



Tamoksifeeni



Toremifeeni



Klomifeeni

Valmisteita

Clomifenum, klomifeeni (Clomifen®)
Tamoxifenum, tamoksifeeni
(Nolvadex®, Tadox®, Tamexin®,
Tamofen®)
Toremifenum, toremifeeni (Fareston®)

kenteellisesti heterogeeninen ryhmä yhdisteitä, jotka sitoutuvat estrogeenireseptoriin, mutta joiden aiheuttama vaste (agonismi/antagonismi) vaihtelee kohdekudoksen ja hormonaalisen ympäristön mukaan. Estrogeenireseptorista on löydetty ainakin kolme aluetta, jotka ovat olennaisia reseptori-ligandikompleksin vasteen kannalta. Erot eri ligandien sitoutumiskohdissa estrogeenireseptoriin ja niiden vaikutukset reseptorin konformaatioon saattavat olla tärkeitä mekanismeja ligandien selektiivisen vaikutuksen kannalta.

- *raloksifeeni*

Ensimmäinen varsinainen SERM, raloksifeeni, on jo Suomessakin markkinoilla. Raloksifeenin vaikutukset naisen lisääntymisjärjestelmään ovat pääasiassa agonistisia, mikä mahdollistaa vaihdevuosioreiden hoidon. Merkittävä etu raloksifeenilla on kuitenkin se, että se ei stimuloi endometriumia, mikä on tärkeää hormonikorvaushoitoon liittyvän lisääntyneen kohtusyöpäriskin kannalta. Raloksifeeni vaikuttaa luuston estrogeenireseptoreissa agonistisesti ja lisää luun tiheyttä ja vähentää näin murtumariskiä postmenopausaalisilla naisilla. Vaikutukset seerumin lipidiprofiiliin ovat edulliset, estrogeenin kaltaiset. Raloksifeenin on todettu vähentävän invasiivisen rintasyövän esiintymistä postmenopausaalisilla naisilla. Perinteisten hormonikorvaushoitojen tapaan raloksifeenikin kuitenkin lisää riskiä laskimotukoksiin. Myös pitkään antiestrogeenina rintasyövän hoidossa käytetyllä tamoksifeenilla on todettu olevan agonistisia vaikutuksia estrogeenireseptoriin luustossa, kohdussa ja verisuonissa. Täten tamoksifeenia voidaan nykyään pitää enemmän SERMinä kuin antiestrogeenina.

Valmisteita

Raloxifenum, raloksifeeni (Evista®)

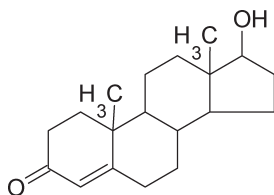
Androgeenit

Miehen lisääntymisjärjestelmän hormonisäätely toimii samalla periaatteella kuin naisenkin. GnRH stimuloi gonadotropiinien eritystä, jotka edelleen stimuloivat kohdekudoksissa, pääasiassa kiveksissä, steroidirakenteisten androgeenien ja siittiöiden tuotantoa. Kives tuottaa useita steroidihormoneja, joista tärkeimmät ovat testosteroni, 17-hydroksiprogesteroni ja pregnenoloni.

Testosteroni

Luonnollista miessukupuolihormonia testosteronia muodostuu eniten kivesten interstitiaalisoluissa eli Leydigin soluissa, joissa LH eli ICSH edistää sen tuotantoa, sekä vähemmän lisämunaaikuoresa. Naisen munasarjoissa tuotanto on vajaa kymmenesosa miehen tuotannosta, joka on 2,5–11 mg/vrk.

Testosteronin fysiologisille vaikutuksille on olennaista sen metaboloituminen kudoksissa 5-alfareduktaasin vaikutuksesta aktiivisemmaksi dihydrotestosteroniksi ja aromataasientsyymien välityksellä estradioliksi. Sekä testosteroni että dihydrotestosteroni kiin-



Testosteroni

43. Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat

nittyvät solun sisällä olevaan spesifiseen androgeenireseptoriin. Dihydrotestosteronin affiniteetti tähän reseptoriin on kuitenkin huomattavasti suurempi kuin testosteronin ja dihydrotestosteronireseptorikompleksi on testosteronireseptorikompleksia stabiilimpi. Tämä selittää dihydrotestosteronin voimakkaamman androgeenisen vaikutuksen. Testosteronin ja androsteenidionin aromatisaatio estradioliksi on tärkein estrogeenien synteesitie miehillä ja postmenopausaalisilla naisilla. Se voidaan estää esim. pysyvästi sitoutuvalla aromataasin estäjällä eksemestaanilla (indikaationa postmenopausaalinen rintasyöpä). Hyvä esimerkki aromatisaation merkityksestä on se, että dopingtarkoituksessa suuria androgeeniannoksia käyttäneiltä miehiltä on mitattu estradiolipitoisuuksia, jotka ovat huomattavasti suurempia kuin terveillä naisilla. Fysiologisesti estradiolia muodostuu miehillä noin 50 µg vuorokaudessa.

Naiselle klimakteriumissa tyypillistä hormonitason laskua ei tapahdu miehellä, vaan testosteronituotanto jatkuu vanhuusikään saakka. Kliinisessä diagnostiikassa plasman kokonaistestosteronipitoisuus ja vapaan testosteronin osuus määritetään radioimmunologisesti.

- *reseptori*

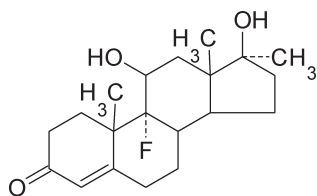
Vaikutukset

Testosteronin maskulinisoivia eli virilisoivia vaikutuksia kutsutaan yhteisnimityksellä androgeenisiksi vaikutuksiksi. Testosteroni on miehen plasmassa runsaimmin esiintyvä androgeeni, mutta useat sen vaikutuksista välittyvät dihydrotestosteronin kautta. Murrosiässä tapahtuva testosteronierityksen lisääntyminen aiheuttaa siittimen, kivespussin, eturauhasen ja siemenrakkuloiden huomattavaa kasvua. Testosteroni vaikuttaa myös sekundaarisiin sukupuoliominaisuuksiin aiheuttamalla voimakasta lihaksiston kehittymistä, luuston maskuliinista muotoutumista, pituuskasvua ja pitkien luiden epifyysien sulkeutumista, ihon paksuntumista ja talirauhasten erityksen lisääntymistä, ihonalaisen rasvan vähenemistä ja laskimoiden esiin tuleamista sekä kurkunpään merkittävän kasvun vaikutuksesta äänihuulten pitenemistä. Testosteroni vaikuttaa myös miehelle ominaisen karvoituksen kehittymiseen, parran kasvuun sekä myös kaljuuden varhaiseen ilmaantumiseen, jos siihen on geneettistä taipumusta. Sen aiheuttamien psyykkisten rakennemuutosten seurauksiin kuuluu mm. miehen roolin tiedostaminen.

Naiselle testosteroni aiheuttaa annoksen mukaan selviä mutta ei-toivottuja androgeenisia vaikutuksia, kuten maskuliinista karvoitusta ja parran kasvua, äänen madaltumista, talirauhasten suurenemista, häpykielen kasvua, lihaksiston miehistymistä ja jopa kaljuutta. Kuu-kautishäiriöt ovat tavallisia. Kyseeseen saattavat myös tulla libidon huomattava voimistuminen ja syvälliset persoonallisuuden muutokset.

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

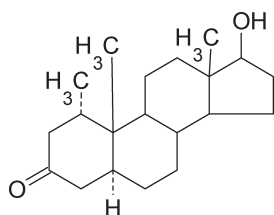
- *anabolinen vaikutus*



Fluksimesteroni

Testosteroni on yksi voimakkaimmin anabolisesti vaikuttavista steroideista. Se lisää tiettyjen solujen proteiinisynteesiä vaikuttamalla mm. mikrosomaaliseen RNA-fraktioon. Tosin ei olla vielä tarkoin selvillä siitä, mitä kaikkia ihmisen soluja tämä koskee. On kuitenkin ilmeistä, ettei testosteronin androgeenisia ja anabolisia vaikutuksia voida milloinkaan täysin erottaa toisistaan, koska ne välittyvät saman reseptoriproteiinin kautta. Proteiinanabolia voidaan myös esittää positiivisen typpitasapainon muodossa eli typpiainevaihdunnan lopputuotteiden vähenemisenä vakiona pidetyn ruokavalion aikana. Testosteroni lisää useiden elektrolyyttien ja veden retentiota.

Farmakokinetiikka



Mesteroloni

Rasvaliukoisena steroidina testosteroni imeytyy suun kautta annettuna verenkiertoon hyvin, mutta runsas ensikierron metabolia maksassa vähentää hyötyosuutta suun kautta annettaessa. Vain 2 % on vapaana plasmassa lopun ollessa sitoutuneena erityiseen sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (sex hormone binding globulin, SHBG). Testosteronin eliminaation puoliintumisaika on 10–20 minuuttia, ja se metaboloituu maksassa pääasiassa androsteroniksi ja etiokolanoloniksi, jotka konjugaation jälkeen erittyvät virtsaan.

Testosteronivalmisteet ja -johdokset

Androgeenien kliininen käyttö tulee kyseeseen pääasiassa silloin, kun luonnollinen testosteronineritys on vajavainen. Testosteroniundekanoaatti on testosteronin rasvahappoesteri. Sitä voidaan antaa suun kautta, koska yhdiste imeytyy lymfakiertoon ohittaen näin maksan. Testosteronia annetaan lihakseen esterijohdoksina, joista yhdisteet imeytyvät hitaasti ja eliminaatio on hitaampaa kuin luonnollisella testosteronilla. Testosteronia voidaan käyttää myös laastarina tai geelinä iholle, jolloin ensikierron metabolia ohitetaan. Näiden valmisteiden käyttöaiheena on sukupuolirauhasten vajaatoiminta ja niitä käytettäessä seerumin testosteronin pitoisuusmittaukset ovat hyödyksi yksilöllisen annostuksen löytämisessä.

Testosteronin johdoiksilla tarkoitetaan tässä yhteydessä sellaisia synteettisiä johdoksia, joiden androgeeniset vaikutukset ovat niin lähellä testosteronin vaikutuksia, että niitä käytetään yksinään androgeenisen tehon aikaansaamiseksi esim. korvaushoidossa. Näitä ovat mm. 17 α -metyylitestosteroni, mesteroloni ja stanoloni, joilla kaikilla on myös anabolisia vaikutuksia. Danatsoli on etinyylitestosteronijohdos, jonka anabolinen ja androgeeninen vaikutus on vähäinen. Se estää gonadotropiinin eritystä, minkä vuoksi sitä käytetään endometrioosin hoitoon ja esihoidona kohdun limakalvon elektrosektiassa.

Valmisteita

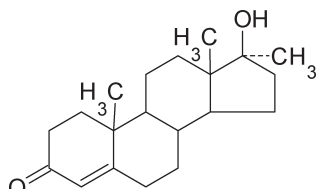
Pelkkää testosteronia tai sen johdoksia sisältäviä valmisteita

Testosteronum, testosteroni (Atmos[®], Panteston[®], Sustanon[®])

Mesterolonum, mesteroloni (Proviron[®])

Danazolom, danatsoli (Danocrine[®])

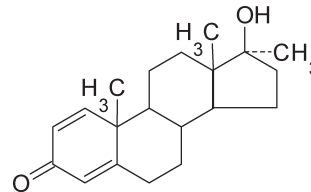
Nandronolum, nandroloni (Deca-Durabolin[®])



17 α -metyylitestosteroni

Anaboliset steroidit

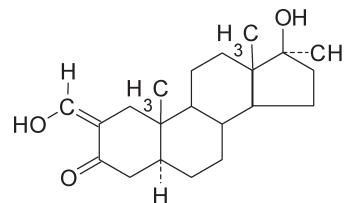
Anaboliset steroidit ovat testosteronin johdoksia. Niissä tavoitteena on ollut vähentää testosteronin androgeenisia vaikutuksia ja säilyttää silti sen anaboliset vaikutukset. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole onnistuttu syntetisoimaan yhtään anabolista steroidia, jolla ei olisi androgeenisia vaikutuksia. Eräillä on tosin anabolista vaikutusta jo sellaisin annoksin, joiden androgeeninen vaikutus ei vielä ole huomattava. Suun kautta käytettyjä anabolisia steroideja ovat mm. metandienoni (metandrostenoloni), oksimetoloni ja stanotsololi. Nandrolonia (19-nortestosteroni) on käytetty lihakseen ja metenolonia kummallakin tavalla. Näiden steroidien farmakologiset vaikutukset ovat erilaiset eikä niiden vaikutusmekanismeja tunneta tarkasti.



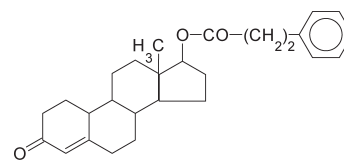
Metandienoni
(metandrostenoloni)

Kliininen käyttö

Anabolisten steroidien lääketieteellinen käyttö on nykyään vähäistä. Niitä käytetään tautitiloissa, joihin liittyy laajamittaista proteiinikatoa, sekä mm. osteoporoosiin, aplastiseen anemiaan, kompensoimaan pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamaa kataboliaa ja androgeenisuutensa vuoksi eräisiin rintarauhassyöpätapauksiin. Niillä saavutetut tulokset eivät ole olleet vakuuttavia. Toisaalta niitä käytetään vaikeissa sairauksissa, ja annokset pyritään pitämään riittävän pieninä haittavaikutusten estämiseksi. Virallisista kielloista ja valvonnasta huolimatta niitä käytetään hyvin runsaasti aktiivurheilijoiden lihasmassan harjoitettavuuden lisäämiseen. Yleistynyt käyttö amatööriurheilussa, erityisesti voimalajeissa, on joissakin maissa jo kansanterveyden kannalta huomattava ongelma.



Oksimetoloni



Nandroloni (=19-nortestosteroni)-
fenyylipropionaatti

Androgeenien ja anabolisten steroidien haittavaikutukset

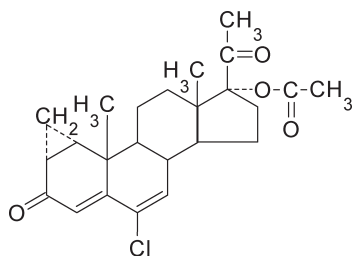
Androgeeniset vaikutukset ovat naiselle haitta, jonka on oltava pienempi kuin saavutettava hyöty. Androgeenit ovat vasta-aiheisia raskauden aikana ja eturauhassyöpää sairastaville. Joidenkin testosteronijohdosten käyttöön liittyy kolestaasin riski.

Androgeenisen vaikutuksensa vuoksi myös anaboliset steroidit ovat vasta-aiheisia raskauden aikana ja eturauhassyöpää sairastavien hoidossa. Naisille voidaan annoksen ja hoidon keston mukaan aiheuttaa kaikki testosteronin yhteydessä mainitut virilisoivat oireet. Jos hoitoa joudutaan jatkamaan, saattavat äänen madaltuminen, hirsutismi ym. oireet jäädä pysyviksi. Kasvuikässä voidaan aiheuttaa epifyysilinjojen ennenaikaista sulkeutumista sekä pojille ennenaikaisen murrosiän ilmaantuminen. Intrahepaattista kolestaasia aiheuttavat

- *androgeenivaikutus*

- *muut*

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet



Syproteroniasetaatti

annoksen mukaan vaihdellen etenkin 17α -metyylisubstituoidut testosteronijohdokset. Myös potilailla, joilla on sydämen tai munuaisen vajaatoiminta on käytössä noudatettava varovaisuutta, koska anaboliset steroidit aiheuttavat suolan ja veden retentiota. Pitkäaikainen käyttö johtaa mm. siittiöiden muodostumisen heikkenemiseen gonadotropiinin erityksen estymisen kautta.

Antiandrogeenit

Antiandrogeeniyhdisteistä tärkein on syproteroniasetaatti, joka salpaa dihydrotestosteronin reseptoreita estäen androgeenista vaikutusta ja siirtäen hormonitasapainoa estrogeeniseen suuntaan, vaikka onkin itse vailla estrogeenivaikutusta. Sillä on sen sijaan selvä progestatiivinen vaikutus, ja se estää gonadotropiinin eritystä. Naisilla sitä käytetään pieninä annoksina yhdessä etinyyliestradiolin kanssa liian voimakkaisiin androgeenivaikutuksiin, kuten akneen, talin eritykseen ja hirsutismiin, jolloin sillä saadaan aikaan myös kontraseptiivinen vaikutus. Vaikeissa tapauksissa käytetään suurempaa annosta yksinään. Luonnolliseen estrogeeniin yhdistettynä syproteroniasetaattia käytetään perimenopausaalivaiheen ehkäisytablettina ja vaihdevuosisoireiden estossa. Sitä voidaan myös käyttää miehillä eturauhassyövän hoitoon tai hillitsemään liian voimakasta seksuaaliviettiä sekä poikalapsilla tiettyihin *pubertas praecox* -tapauksiin (ennenaikainen murrosikä). Syproteroniasetaatti estää palautuvasti spermatogeneesia, mutta se ei kelpaa miehille ehkäisytablettiksi mm. siksi, että sekä libido että potenssi heikkenevät samalla.

Valmisteita

Cyproteronum, syproteroni (Androcur®)

Nilutamidum, nilutamidi (Anandron®)

Bicalutamidum, bicalutamidi (Casodex®)

Flutamidum, flutamidi (Eulexin®,

Flutamid®, Profamid®)

Finasteridum, finasteridi (Proscar®)

- *androgeenireseptorin salpaajat*
- *finasteridi*

Flutamidi, nilutamidi ja bicalutamidi ovat ei-steroidirakenteisia kilpailevia androgeenireseptorin salpaajia. Kun näitä yhdisteitä käytetään liitännäishoitona kirurgisen tai GnRH-agonisteilla aikaansaadun kemiallisen kastration kanssa, saadaan aikaan ns. täydellinen androgeenisalpaus. Tätä käytetään hyödyksi androgeenista riippuvaisen metastasoineen eturauhassyövän hoidossa.

Finasteridi on suun kautta annettava 5α -reduktaasientsyymiin estäjä, joka estää testosteronin metabolian dihydrotestosteroniksi. Finasteridi aiheuttaa veren dihydrotestosteronin pitoisuuden voimakkaan pienenemisen vaikuttamatta merkittävästi testosteronin tai LH:n pitoisuuteen. Sen käyttöaiheena on eturauhasen liikakasvu.

Kari Laine