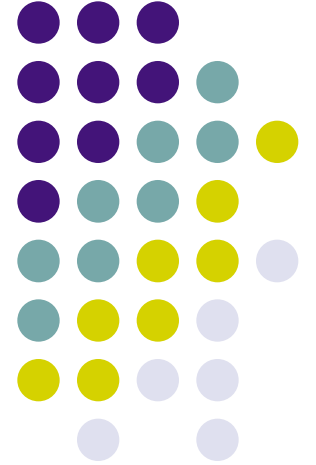




Oral Kontrasepsiyonda Güçlü ve Güvenli Bir Seçenek



Dr.Fatih DURMUŞOĞLU



Hormonal Kontraseptif Amacı

Progestin:ovulasyon inhibisyonu

- LH pik engellemesi
- FSH hassasiyetinin azaltılması
- Endojen E2 üretiminin azaltılması

Östrojen siklus regulasyonu

Endometriyal proliferasyon ve stabilite

Hormonal Kontrasepsiyon

Kaygılar ve yan etkiler



Kaygılar

- Kanser
- Pıhtılaşma
- MI
- İnme
- Kilo
- Libido azalması

Yan etkiler

- Ara kanama
- Meme hassasiyeti
- Kilo kazanımı
- Nausea
- Baş ağrısı
- Mood değişiklikleri

Tolerabilite ve kabul oranlarını artırmak



- EE dozlarını 50 mikrogm dan aşağıya çekme
- Antiandrojenik, antiminerolokortikoid ve antiglukokortikoid özelliği olan progesteronların seçilmesi
- EE dozlarını aşağıya çekerken endometriyal stabilitenin devamının sağlanması

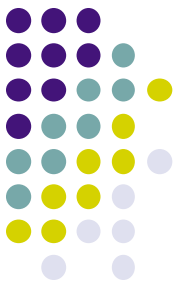


- EE DOZLARININ AŞAĞIYA ÇEKİLMESİ
ARA KANAMA YAPMAKTADIR.
- HASTA İLAÇ GÜVENİLİRLİĞİNİ OLUMSUZ
ETKİLEMEKTEDİR.



Değişik kombinasyonlar üzerinde çalışılarak OK lar üretmek

- Değişik östrojenler;
Primer E2, sentetik östrojenler EE, Estradiol valerate
- Değişik progesteronlar;
Norethindrone, desogestrel, cyproterone asetat, drospirenone, diogenest
- Değişik doz ve rejimler,
Monofazik, bifazik , trifazik ve fourbazik



E2 içerikli KOK da problem?

WHO Study 1980 Search for an Estradiol-based COC

World Health Organization Task Force on Oral Contraception:
randomized, double-blind study of two combined oral contraceptives
containing the same progestogen, but different estrogens

- 925 women, 1-year duration
 - 3 mg NETA plus 50 µg EE
 - 3 mg NETA plus 4 mg estradiol plus 2 mg estriol
- Contraceptive efficacy: No difference
- Incidence of various menstrual irregularities: Significantly higher with the 'natural' estrogen preparation (approx 50% versus 20%)

Conclusion:

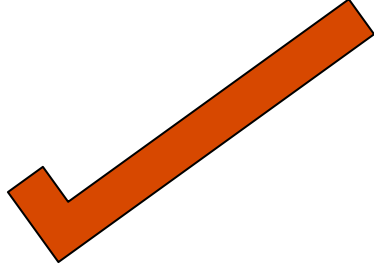
'The high incidence of menstrual problems associated with the combination of "natural" estrogens and norethisterone acetate make it much less suitable for general use in family planning programmes than combinations containing synthetic estrogens.'

Contraception 1980; 21 (5): 445-59

- Sonuç:
 - Yüksek oranda görülen menstrüel sorunlar;
 - Doğal Östrojenler ile NETA gibi progesteronların oluşturduğu hapların sentetik Östrojenlere göre daha sorunlu olduğunu göstermiştir.

E2 ve E2V içeren OK'lar ve Endometriyum



- Kontraseptif etkinlik başarılı 
- Siklus kontrolü
Ara kanama sıklığı 
Monofazik, bifazik veya trifazik uygulamalar
siklus kontrolünü sağlamada başarısız. 

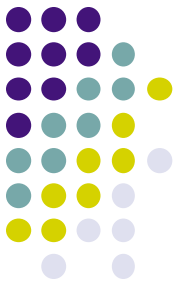
E2 kaynaklı preparatlarda kanama problemi?



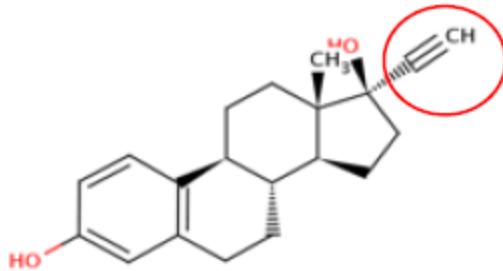
- E2 endometriyum üzerinde EE den daha güçlü etki göstermektedir.
- Progesteronlar tarafından etkin hala getirilen 17 B-dehidrogenaz enzimi E2 nin hızla E1 e dönüşmesini hızlandırmaktadır.
- Progesteronlar nükleer estradiol reseptör konsantrasyonlarını azaltmaktadır.

Baskılanmış Endometriyal proliferasyon ara kanama nedeni olamaktadır.

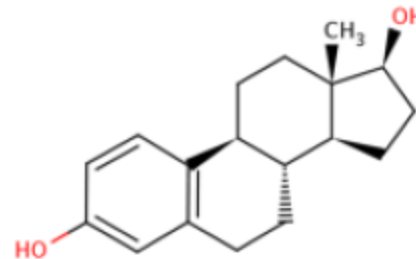
EE ve 17β Estradiol kimyasal yapıları

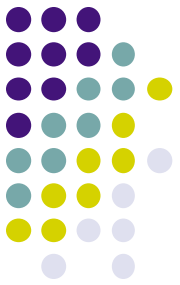


Ethinyl Estradiol (EE)

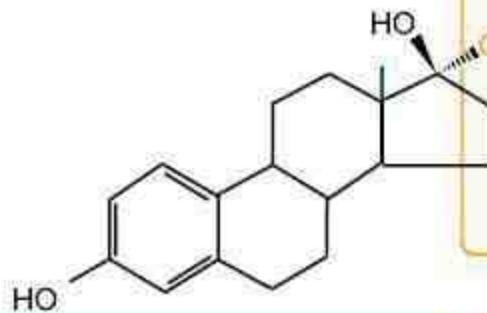


17- β -Estradiol (E2)





Estradiol vs. Ethinyl Estradiol



Reaktivite
Farmakokinetik
Metabolizm
Reseptör etkinliği
Hepatik aktivite

ESTRADIOL:

Hormon Replasman Tedavisi
Endometriyum, Meme, MSS
Üzerinde kuvvetli etki
KC enzimleri üzerinde hafif etki

ETHINYL ESTRADIOL:

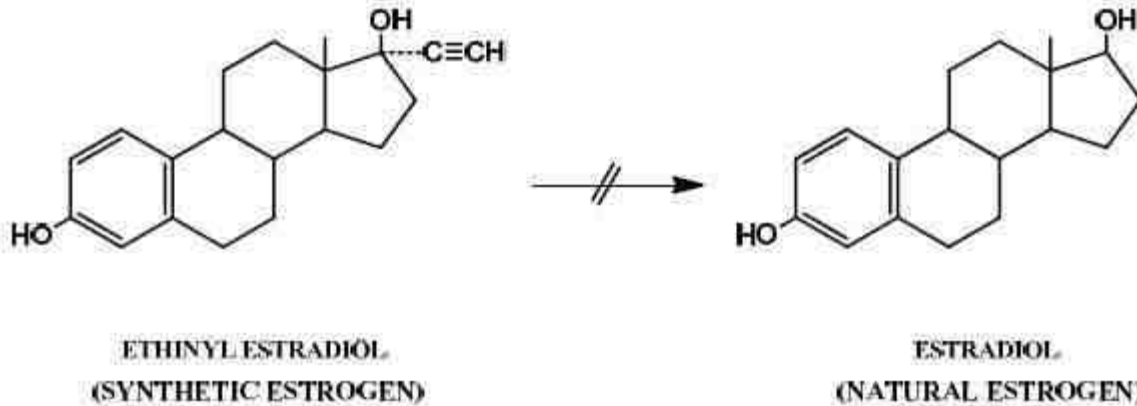
Kontrasepsiyon
Ana sebep Progesteronla
beraber kuvvetli siklik stability



EE VE ENDOMETRIYUM

- 1.Estradiol'e hızlı dönüşüm nedeni ile
- 2.C 17 bağlantısında Ethynl grubu olması
- 3.EE hızlı metabolizması
- 4.C 17 Methinyl eki sebebi ile geç metabolizma ve uzun etkinlik

EE metabolizması ve Endometriyal stabilite

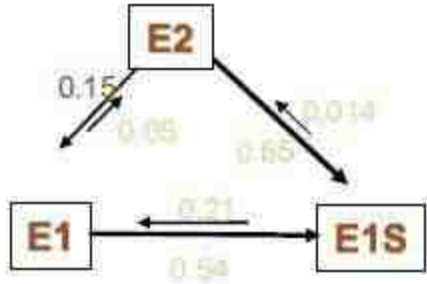


C 17 pozisyonunda Ethinyl grup E2 ye dönüşümü engeller ve Estrone E1 dönüşümünü engellemiş olur.

Bu nedenle siklus stabilitesi için OK larda EE tercih edilir.



E2 vs EE: Metabolik yol ve hepatik etki

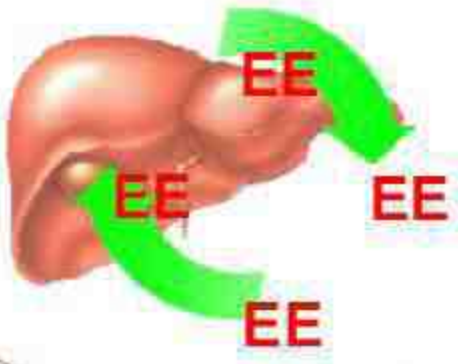


EE yavaş metabolize olmaktadır
Yüksek biyoyararlılık %40-55

C 17 bulunan Ethinyl Group E1 dönüşümünü
Engellemekte(Endometriyum da önemli)

Ethinyl group sayesinde KC de bazı bypass
Özellikleri oluşmaktadır.

Bazı hepatik proteinler üzerinde EE ,E2 göre
500-600 misli güçlü etki göstermektedir



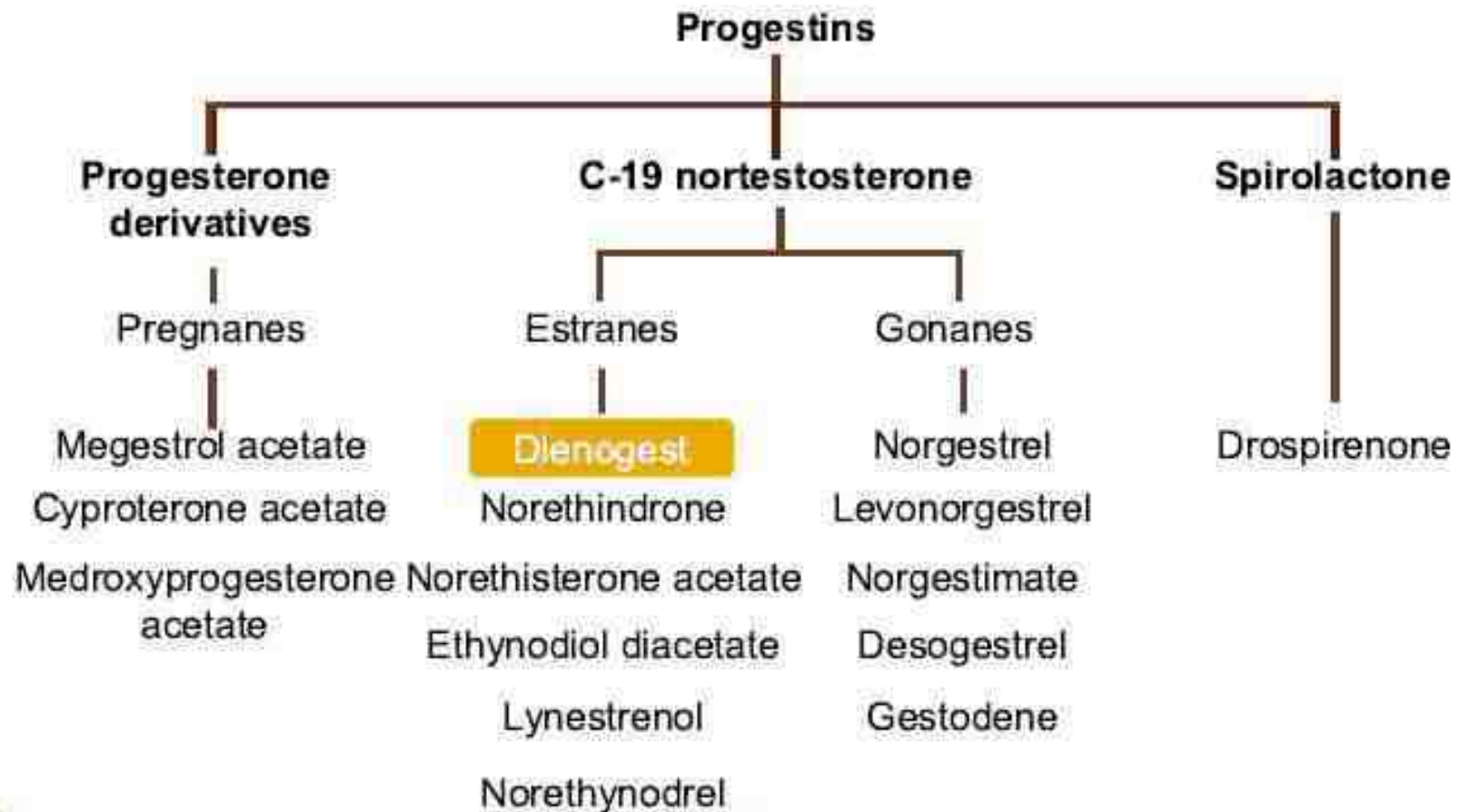


Düşük doz EE ve etkileri

- 30mcg dan 20 mcg düşen dozlarda teorik olarak daha fazla tolerans olduğu düşünülmekte
- Randomize kontrollü çalışmalar yan etkiler açısından daha avantajlı olduğunu yeterli güçte göstermemektedir.*

Düşük doz daha fazla ara kanama yaparak ,hasta uyumunu bozmaktadır.

* Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus N20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD003989.



Dienogest 19-nortestosterone ve progesterone özelliklerini içeren progestindir.



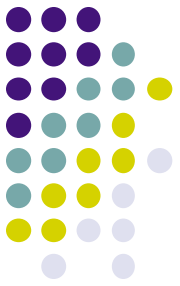
● Progesteron türevleri

- ✓ Yüksek tolerabilite
- ✓ Anti-androjenik etki
- ✓ Anti-proliferatif etki
- ✓ Göreceli olarak orta düzeyde gonadotropin sekresyonu inhibisyonu
- ✓ Esas olarak periferik etki mekanizması

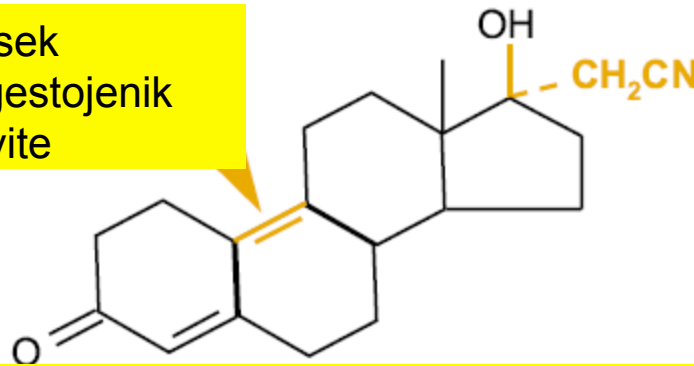
• 19-nortestosteron türevleri

- ✓ Endometriyum üzerinde güçlü progestasyonel etki
- ✓ Yaklaşık 9-10 saatlik göreceli olarak kısa süreli plazma yarı ömrü
- ✓ >% 90 seviyesinde yüksek oral biyoyararlanım

Diogenest kimyasal yapısı



Yüksek
progesteronik
aktivite



Ethynyl yerine
Cyonometil
17@ pozisyonunda

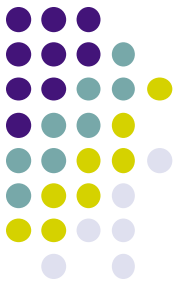
Diogenest bir 19 –norgestagen FAKAT;



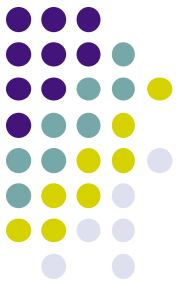
-Diogenest-

19-norgestagenler ve progesterone derivatiflerinin yararlı etkilerini kapsayan Progestin.

DİOGENEST VE SHBG



- 1. %60 SHGB VE 30 ALBUMIN bağlantısı
- 2. LEVONORGESTREL BENZER SHBG bağlantısı
- 3.CYPROTERONE ASETATE benzer yarılanma ömrü
- 4.DROSPIRENONE BENZER SHBG bağlantısı



Farmakokinetik yapılar

		Yarılanma ömrü(hr)	Plasma bağlanma %	
			Albumin	SHGB
Nortestosterone derivatives	Norethisterone	7.6	61.0	35.5
	Levonorgestrel	14.8	50.0	47.5
	Gestodene	11.2	24.1	75.3
	3-keto-Desogestrel	11.2	63.5	32.0
	Dienogest	11	90	0
Progesterone and derivatives	Cyproterone acetate	43.9	96	0
	Drospirenone	30	95	0
	Progesterone	25–50 ^a	54	0

Farmakokinetik özellikler ve SHBG önemi

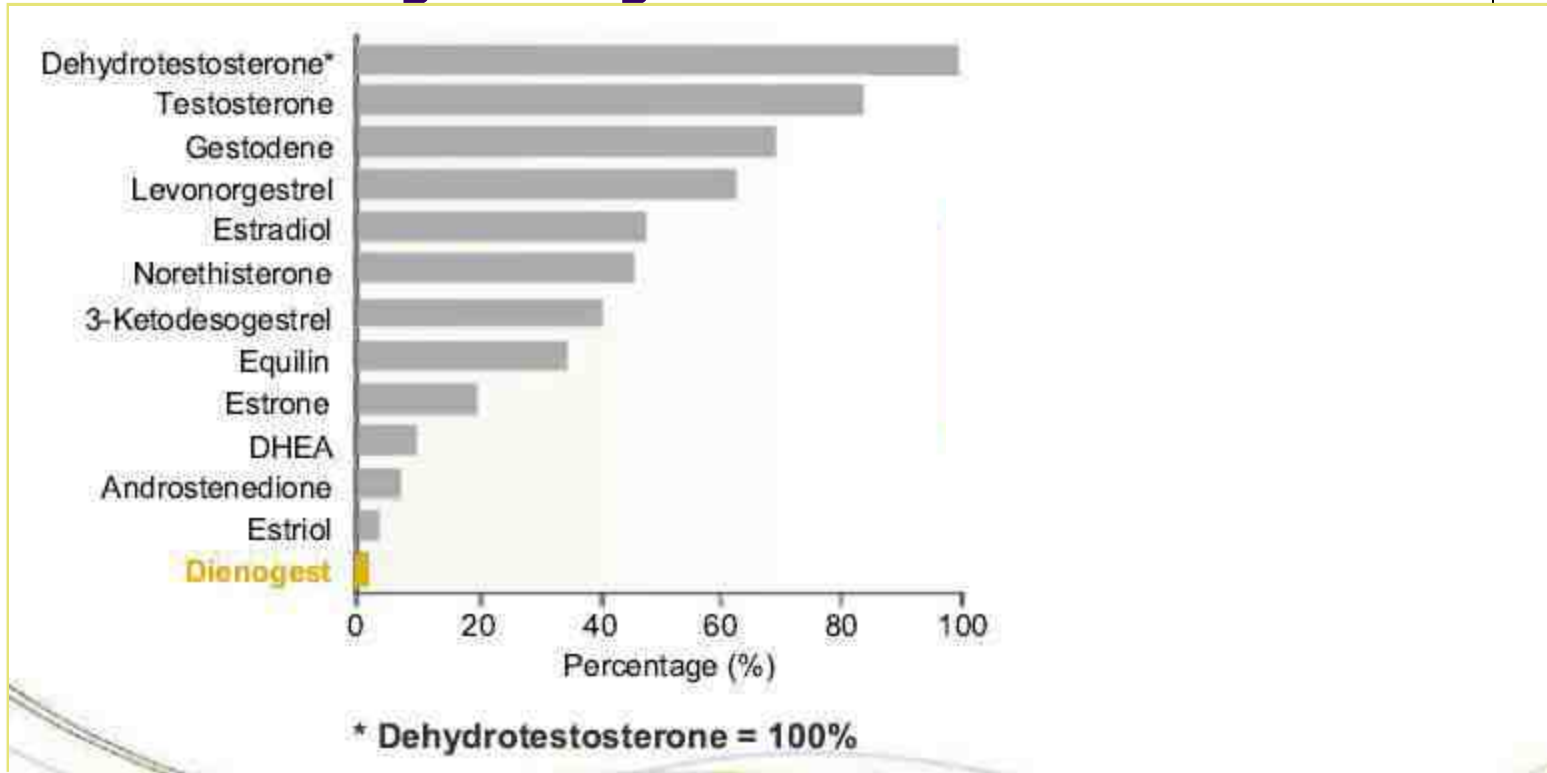


	NET	LNG	KDG	GSD	DNG
Elimination half-life (h)	7.6	14.8	11.2	11.2	11.0
Plasma binding (%)					
Albumin	61.0	50.0	63.5	24.1	90.0
SHBG	35.5	47.5	32.0	75.3	0
free, unbound	3.5	2.5	4.5	0.6	10.0

NET, norethisterone; LNG, levonorgestrel; KDG, 3-keto-desogestrel; GSD, gestodene; DNG, dienogest; SHBG, sex hormone binding globulin

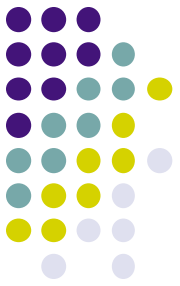
Diğer 19-nortesterone derivatları gibi testosterone yapısını SHBG den ayırmaz. Bu çok önemli bir antiandrojenik özellik getirir.

DIOGENEST / SHBG ile minimal etkileşim içerisindedir.



Oettel M *et al.* Drugs Today 1995; Oettel M *et al.* Eur J Contracept Reprod Health Care 1999

ADME SINIFLAMASI



A-D-M-E SİSTEMİ

Absorption:

Hızlı ve tama yakın emilim
%90 biyoyararlılık

Distribution:

%10 serbest Diogenest, %90 albumin bağımlı
SHBG ve CBG bağlantısı yok

Metabolism:

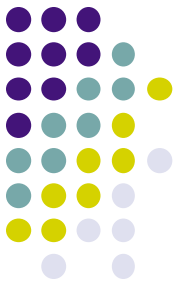
Hidroksilasyon ve konjugasyon ile inaktif
metabolitlere dönüşüm
Metabolitlerin hızlı atılımı ile Dominant DNG

Elimination:

Plasma yarılanma ömrü ortalama 11 saat

Steady state

3 gün sonra erişiliyor. SHBG tarafından etkilenmiyor.
Birikim problemi yok



Progestin Farmakodinamik özellikleri

		Progestogenic	Anti-androgenic	Androgenic	Anti-mineralocorticoid
Nortestosterone derivatives	Levonorgestrel	++	—	+	—
	Gestodene	++	—	+	+
	Norgestimate	++	—	+	—
	Desogestrel	++	—	+	—
	Dienogest	++	++	—	—
Progesterone and derivatives	Cyproterone acetate	++	++	—	—
	Drospirenone	++	++	—	++
	Progesterone	++	+	—	+

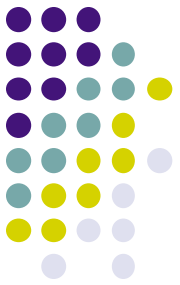
++, Activity; +, Negligible activity at therapeutic dosages; —, No activity

DİOGENEST

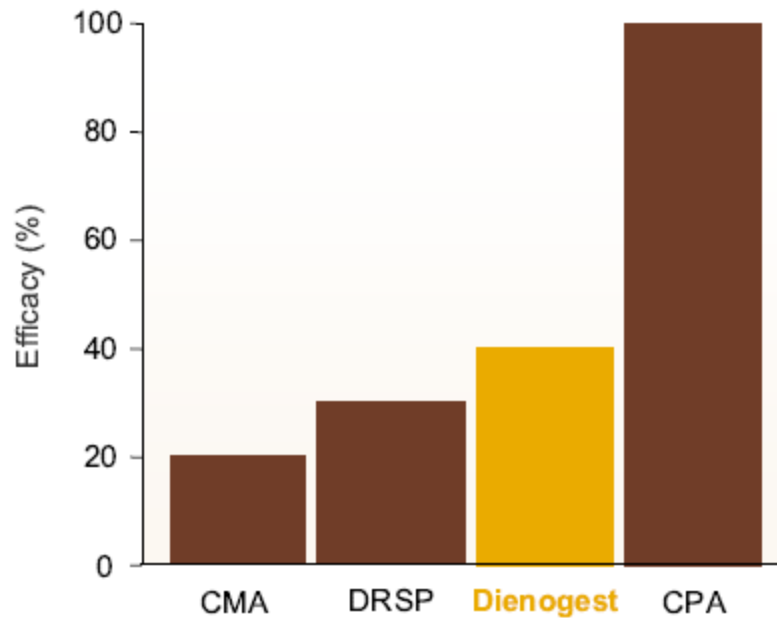
ANTIANDROJENİK ETKİ



- 1.En güçlü antiandrojenik progesterone
- 2.Hyperandrojenizm de etkin bir seçenek değil
- 3.Yan etkileri CPA den fazladır
- 4.İkinci güçlü antiandrojenik progesterondur.



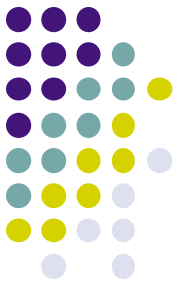
Hershberger test



Dienogest has approximately one-third of the anti-androgenic activity of cyproterone acetate

CMA, chlormadinone acetate;
CPA, cyproterone acetate;
DRSP, drospirenone

Over fonksiyonları ve Gonadotropin etkileri



(J. Endocrinol. Invest. 31: 636-641, 2008)

©2008, Editrice Kurtis

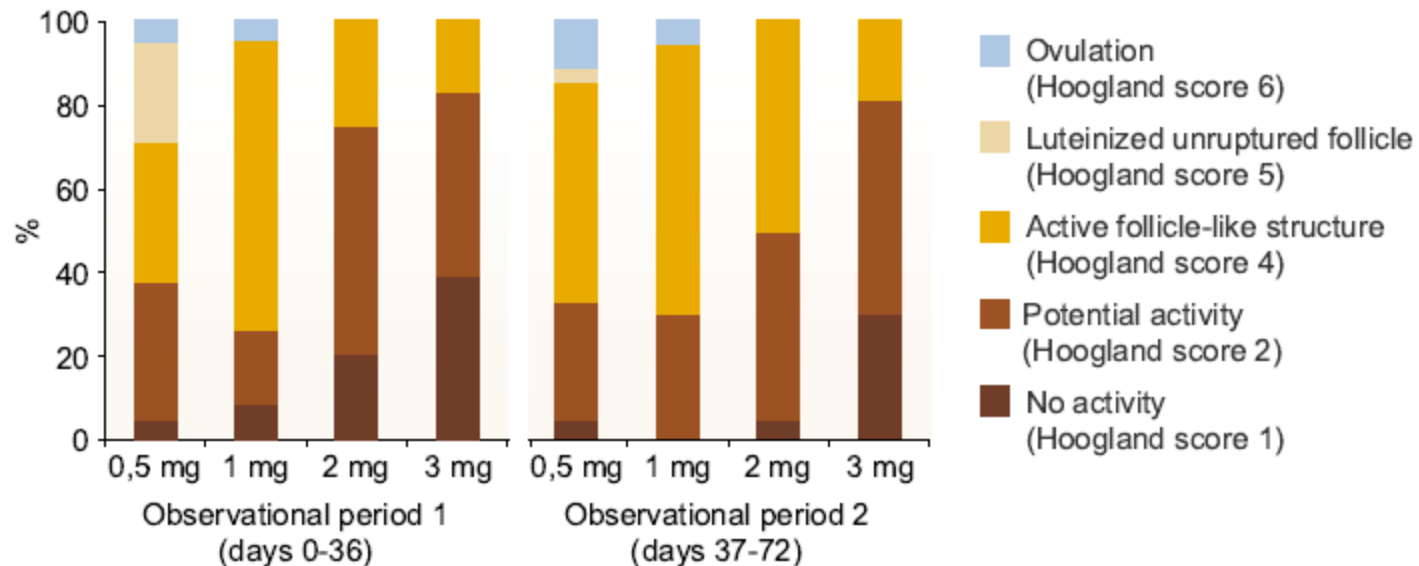
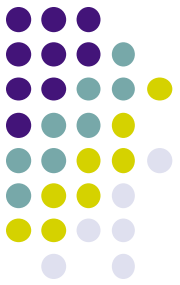
Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys

S. Sasagawa¹, Y. Shimizu¹, T. Nagaoka², H. Tokado², K. Imada¹, and K. Mizuguchi¹

¹Pharmaceutical Research Center, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., Shizuoka; ²Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., Kagoshima, Japan

Diogenest

Ovulasyon ve Doz bağlantısı



- No ovulation with 2 and 3 mg dienogest
- Rapid ovulation return after treatment cessation



Ovulasyon İnhibe Eden Dozlar

Gestagen	ÖİD (mg/d)	Dosis in Contraceptiva (mg/d)
Levonorgestrel	0,06	0,1- 0,15
Desogestrel	0,06	0,150
Gestoden	0,03	0,075
Norgestimat	0,2	0,25
Cyproteronacetat (CPA)	1	2
Dienogest	1	2
Chlormadinonacetat (CMA)	1,5- 2	2
Drospirenon	2	3
Nomegestrolacetat (NOMAC)	1,25	2,5



DNG- genital etkileri

- ✓-Endometriyal etkinliği çok yüksek bir Progesterone
- ✓-Endometriyal koruma ve siklus stabilitesi
2-3 mg DNG ile maksimum seviyede sağlanmakta
- ✓-Servikal mukus da antiöstrojenik etkinlik güçlü
- ✓-Vaginal epitel de antiöstrojenik etki görülmemektedir.
- ✓-Endometriozis dokusu üzerinde kuvvetli antiproliferatif etki

Diogenest

Özet



- ✓ Özel Kimyasal yapının getirdiği özellikler(19-nortesterone +progesterone derivatifleri)
- ✓ 19-nortesterone özellik ile bağlantılı kuvvetli Endometriyal etki
- ✓ Progesterone derivatifleri gibi Nötral Progesteronlara benzer etki
(Ekstragenital antiöstrojenik etkileri yok fakat östrojenik etkilerin devamı sağlanıyor.
KC,vasküler sistemde ve CNS de östrojenik etki devamı sağlıyor)
- ✓ Antiandrojenik etki
- ✓ Östrojenik, antiöstrojenik ve androjenik etkileri yok
- ✓ DNG 17@ ethinyl grup içermiyor.KC ve özellikle lipid,Karbohidrat metabolizmasında minimal etki

Diogenest + Ethinyl Estradiol

(DİENİLLE: 2mg diogenest+30mcg EE)

Potansiyel kullanım özellikleri



- 1.Over ve Endometriyal etkinliği ile yüksek kuvvetli bir OK seçeneği
- 2.Menstruel düzenleyici olarak kullanım alanı
- 3.Antiandrojenik özelliğın önemi
- 4.Kuvvetli progesterone etkisi ile Dismenore ve Pelvik ağrıda etkinlik

*Barış ve Huzur içinde Sağlıklı günler dilerim
Sabrunuz için teşekkürler*

