

Antagonisti receptora za androgene i aldosteron

JELENA MAMIĆ, BRANKA ZORC I IVANA PERKOVIĆ

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Androgeni hormoni

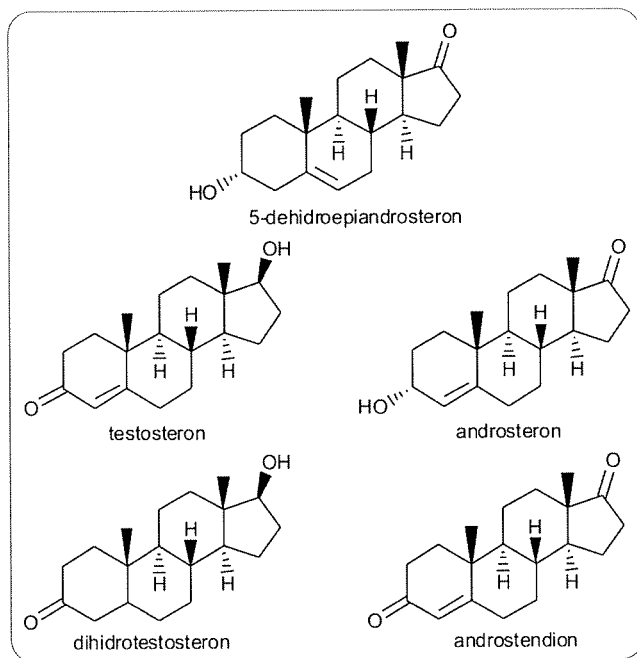
Naziv androgeni označava steroidne hormone koji imaju maskulinizirajuće djelovanje. Tu spadaju testosteron, njegov aktivniji oblik dihidrotestosteron, androsteron, androstendion, 5-dehidroepiandrosteron te cijeli niz polusintetskih spojeva s androgeno-anaboličkim djelovanjem. Svi su androgeni steroidni spojevi, derivati androstana (1).

Biosinteza i metabolizam

Prirodni androgeni hormoni sintetiziraju se u testisima, kori nabubrežne žlijezde ili nastaju biotransformacijom testosterona. Testisi luče testosteron, dihidrotestosteron i androstendion. Androgeni se mogu sintetizirati iz kolesterola ili izravno iz acetyl-CoA. Testosteron može nastati reakcijom iz androstendiona uz enzim 17β -hidroksisteroid dehidrogenazu ili iz androstendiola uz enzim 3β -hidroksisteroid dehidrogenazu. Sinteza se zbiva u Leydigovim stanicama smještenim u intersticiju između sjemenih kanalića i tvore oko 20% mase testisa u odraslog muškarca. Nakon izlučivanja iz testisa, oko 97% testosterona se veže za albumin i beta-globulin u plazmi. U tom obliku testosteron cirkulira u krvi 30 minuta do nekoliko sati te se prenosi u tkiva ili se razgradi u neaktivne produkte koji se onda izluče. U mnogim ciljnim tkivima testosteron se prevodi u aktivne metabolite, npr. u koži i prostati reducira se u 5α -dihidrotestosteron uz enzim 5α -reduktazu. U nekim tkivima, npr. u kostima i hipotalamusu, testosteron se aromatizira u estrogen (1, 2). Ostatak testosterona prelazi u androsteron i dehidroepiandrosteron (uglavnom u jetri) i konjugira se u glukuronide ili sulfate koji se izlučuju fecesom i urinom (1).

Mehanizam djelovanja

U većini ciljnih tkiva testosteron djeluje preko aktivnog metabolita, dihidrotestosterona. Testosteron dovodi do virilizacije genitalnog trakta muškog embrija i regulira nastajanje gonadotropina u stanicama prednjeg režnja hipofize. Testosteron i dihidrotestosteron mijenjaju transkripciju gena putem unutarstaničnih receptora (3). Vežu se za receptore androgena (AR) i induciraju promjenu konformacije receptora koja mu omogućava da djeluje kao transkripcijski faktor (2).



Slika 1. Prirodni androgeni hormoni

Učinci androgena

Već u fetalnom životu korionski gonadotropin posteljice potiče testise na stvaranje umjerenih količina testosterona tijekom cijelog fetalnog razdoblja i neposredno poslije rođenja. U dječjoj dobi testosteron se gotovo uopće ne stvara, sve do početka puberteta. Tada se produkcija testosterona naglo povećava i traje gotovo cijeli život. Pod utjecajem testosterona penis, skrotum, testisi i prostata povećaju se oko osam puta. Nadalje, on uzrokuje i razvoj sekundarnih spolnih obilježja muškaraca (raspodjela dlaka, ćelavost, dublji glas, deblja koža i nastanak akni, stvaranje bjelanchevina i razvoj mišića, rast kostiju, zadržavanje kalcija i veći broj eritrocita) (1). Uz spolne organe, ta sekundarna spolna obilježja razlikuju muškarca od žene.

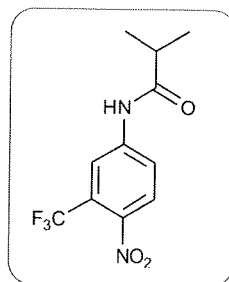
Antagonisti androgena

Antagonisti androgena inhibiraju vezanje i djelovanje testosterona i dihidrotestosterona na AR čime inhibiraju ili umanjuju njihov učinak na tkiva osjetljiva na androgene (4). Postoje dva tipa antagonista androgena: steroidni derivati koji posjeduju agonističko i antagonističko djelovanje te nesteroidni derivati ili čisti antagonisti androgena koji blokiraju receptore androgena bez agonističke ili bilo kakve druge hormonske aktivnosti (5).

Flutamid

Flutamid (slika 2.) je selektivni nesteroidni antagonist androgena, koji pokazuje antiandrogeno djelovanje bez utjecaja na aktivnost drugih hormona (5).

Oralno primijenjen, flutamid se potpuno apsorpira iz gastrointestinalnog trakta te metabolizira putem CYP1A2 enzima i prelazi u glavni metabolit 2-hidroksiflutamid i 3-fluorometil-4-nitroanilin. *In vivo*, 2-hidroksiflutamid ima veći afinitet za receptore od flutamida. Vrijeme poluživota toga metabolita je 8 sati. Flutamid je čisti antagonist, dok je 2-hidroksiflutamid antagonist AR, ali u većim koncentracijama može ih aktivirati (4).



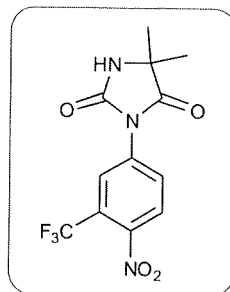
Slika 2. Flutamid

Flutamid je vrlo učinkovit u terapiji karcinoma prostate. Blokiranjem povratne sprege pojačano se luči LH, što dovodi do povećanja razine testosterona. Stoga se u terapiji metastatskog karcinoma prostate ili benigne hiperplazije prostate flutamid kombinira s analogima gonadotropin-otpustajućeg hormona (GnRH). Osim toga, rabi se kod hiperandrogenizma u žena (npr. u liječenju hirzutizma) (2).

Nilutamid

Nilutamid je nitroaromatski kompetitivni antagonist AR (slika 3.). Primjenjuje se u terapiji metastatskog karcinoma prostate (4).

Oralno primijenjen nilutamid se potpuno apsorpira. Ima dugo vrijeme poluživota, oko 50 sati. Jedna metilna skupina vezana za hidantoinski prsten se stereoselektivno hidrosilira u kiralni metabolit, koji se djelomično oksidira u odgovarajuću karboksilnu kiselinu. Manje od 2% nilutamida izlučuje se urinom nepromijenjeno (4).



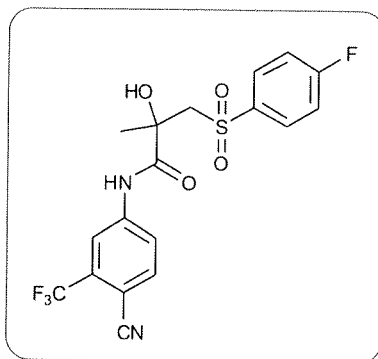
Slika 3. Nilutamid

Nitro skupina nilutamida reducira se u amin i hidroksilamin pomoću enzima dušikov(II) oksid (NO) sintaze i flavin monooksigenaze (FMO). Tijekom redukcije nastaju slobodni radikali, odgovorni za toksične nuspojave nilutamida i interakcije s nekim ksenobioticima.

Bikalutamid

Bikalutamid je nesteroidni čisti antagonist androgena (slika 4.). Upotrebljava se kao racemat, iako antiandrogeno djelovanje ima samo (*R*)-enantiomer. Taj stereoizomer ima gotovo četiri puta veći afinitet za receptore androgena prostate od hidroksiflutamida (4).

(*R*)-enantiomer bikalutamida apsorpira se sporo i postiže oko 100 puta veću koncentraciju u plazmi od (*S*)-enantiomera koji se apsorpira i izlučuje mnogo brže. Metaboliti bikalutamida izlučuje se gotovo jednako putem urina i putem fecesa, s malom ili nikakvom promjenom. Nakon oralne



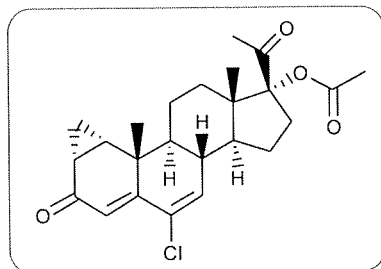
Slika 4. Bikalutamid

primjene (*R*)-enantiomer se stereoselektivno oksidira, s vremenom poluživota od približno 6 dana. (*R*)-bikalutamid se metabolizira putem CYP3A4 enzima, a (*S*)-bikalutamid podliježe glukuronidaciji.

Bikalutamid se primjenjuje u terapiji ranog stadija karcinoma prostate u dozi od 150 mg/dan. U nižoj dozi može se rabiti u kombinaciji s GnRH analogima ili kirurškim zahvatom (4).

Ciproteron acetat

Ciproteron acetat je prvi steroidni antagonist androgena koji se počeo upotrebljavati (slika 5.). Djeluje kao antagonist na AR u ciljnim tkivima osjetljivim na androgene. Preko hipotalamusa sprječava sintezu gonadotropina. Derivat je progesterona pa osim antiandrogenog ima i značajno gestageno djelovanje. Ciproteron se upotrebljava u liječenju preranog puberteta u dječaka te maskulinizaciji i akni u žena (često u kombinaciji s etinilestradiolom ili estradiolom). Djeluje na središnji živčani sustav, smanjuje libido te se rabi u liječenju hiperseksualnosti u muških seksualnih napasnika (3, 5).



Slika 5. Ciproteron acetat

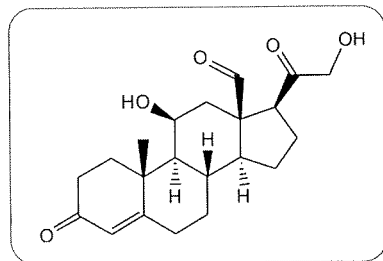
Ciproteron acetat se primjenjuje oralno. Ima dugo vrijeme poluživota (40 sati), jer se akumulira u masnom tkivu. Metabolizira se putem CYP3A4 enzima pri čemu nastaje 15β -hidroksiciproteron acetat, koji ima antiandrogeno, a smanjeno gestageno djelovanje. Izlučuje se putem žuči (60%) (4). Nuspojave ciproterona slične su nuspojavama koje uzrokuju ženski spolni hormoni (tromboza, kardiovaskularni poremećaj, ginekomastija i povećanje lipoproteina u serumu).

Aldosteron

Aldosteron je najvažniji mineralokortikoid kojeg luči nadbubrežna žlijezda (slika 6.). Stvara se u zoni glomerulosi, vanjskom sloju kore nadbubrežne žlijezde (3).

Biosinteza i metabolizam

Kontrola sinteze i otpuštanja aldosterona je kompleksna, a ponajviše ovisi o sastavu elektrolita u plazmi i o angiotenzinskom sustavu. Niska razina Na^+ ili visoka koncentracija K^+ u plazmi stimulira otpuštanje aldosterona. Deplecija Na^+ u tijelu također aktivira renin-angiotenzinski sustav. Jedan od učinaka angiotenzina II je porast sinteze i otpuštanja aldosterona. Aldosteron se sintetizira iz kolesterola, koji se u mitohondrijima stanica



Slika 6. Aldosteron

kore nadbubrežne žlijezde, pomoću kolesterol-desmolaze pretvara u pregnenolon. Taj je korak odlučujući u stvaranju svih kortikosteroida (3).

Nakon lučenja, oko 60% aldosterona veže se za proteine plazme, ostatak je u slobodnom obliku. Ima razmjerno kratko vrijeme poluživota, oko 20 minuta. Hormon se u vezanom i u slobodnom obliku prenosi po izvanstaničnoj tekućini. Aldosteron se razgrađuje uglavnom u jetri i konjugira s glukuronskom kiselinom, a u manjoj mjeri sa sulfatima. Konjugati nemaju mineralokortikoidno djelovanje. Oko 25% tih spojeva izluči se putem žuči i zatim fecesom. Preostali konjugati nastali u jetri ulaze u cirkulaciju, ali se ne vežu za proteine plazme. Vrlo su topljivi u plazmi te se preko bubrega izlučuju urinom. Normalna koncentracija aldosterona u krvi je oko 0,165 nmol/L, a izlučena količina iznosi oko 400–700 nmol/dan (1).

Mehanizam djelovanja

Aldosteron se veže na specifične intracelularne receptore. Za razliku od glukokortikoidnih receptora koji se nalaze u većini tkiva, receptori za aldosteron nalaze se u manje ciljnih tkiva, kao što su bubrezi i transportni epitel kolona i mokraćnog mjehura. Aldosteron potiče zadržavanje Na^+ u izvanstaničnoj tekućini te izlučivanje veće količine K^+ urinom. Ako se koncentracija aldosterona u plazmi poveća, izlučivanje Na^+ urinom može se privremeno smanjiti. Istodobno se izlučivanje K^+ višestruko poveća. Ako se aldosteron uopće ne luči, urinom se u jednom danu može izgubiti do 20 g iona natrija (K^+ se zadržava u izvanstaničnoj tekućini) (1, 3).

Učinci

Glavni učinak aldosterona je povećavanje reapsorpcije iona natrija djelovanjem u distalnim tubulima bubrega s istodobnim povećanjem ekskrecije K^+ i H^+ . Aldosteron djeluje na žlijezde slinovnice i znojnice gotovo jednako kao što djeluje na bubrežne kanaliće. Pospješuje i apsorpciju Na^+ u crijevu, posebice u debelom crijevu, što sprječava gubitak Na^+ stolicom. Prekomjerna sekrecija mineralokortikoida kao u Connovu sindromu, uzrokuje značajnu retenciju Na^+ i vode te posljedično porast volumena ekstracelularne tekućine, hipokalijemiju, alkalozu i hipertenziju. Smanjena sekrecija, kao u Addisonovoj bolesti, uzrokuje porast gubitka Na^+ koji je izraženiji nego gubitak vode. Osmotski tlak ekstracelularne tekućine je stoga smanjen, što dovodi do pomaka tekućine u stanicu i znatnog pada volumena ekstracelularne tekućine. Ekskrecija K^+ iona se smanjuje pa dolazi do hiperkalijemije (3).

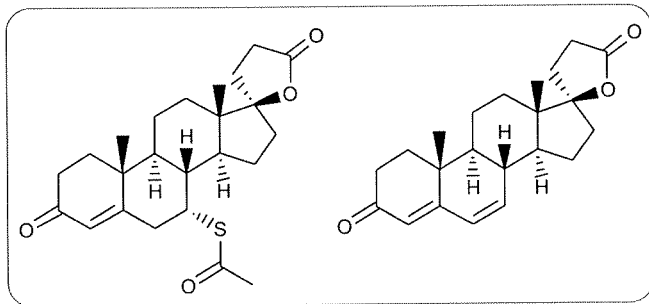
Antagonisti aldosterona

Antagonisti aldosterona vežu se kompetitivno za intracelularne receptore i time inhibiraju učinke aldosterona. Antagonisti aldosterona smanjuju simptome koji se javljaju pri aktivaciji renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), što se često događa pri zatajenju srca. Povoljni utjecaj antagonista aldosterona pri zatajenju srca uključuje smanjenu retenciju Na^+ , smanjenu retenciju vode, smanjenu fibrozu miokarda te antiaritmični učinak (6).

Spironolakton

Spironolakton je sintetski steroid koji se natječe za receptore aldosterona (slika 7.). Povećava izlučivanje vode i Na^+ , uz istodobno smanjenje ekskrecije K^+ (7).

Spironolakton se dobro apsorbira iz probavnog sustava. Njegovo vrijeme poluživota u plazmi je samo 10 minuta, no njegov aktivni metabolit kanrenon (slika 7.) ima poluvijek u plazmi 16 sati. Smatra se da je za učinak spironolaktona uglavnom odgovoran kanrenon. Djelovanje počinje jako sporo i treba nekoliko dana da se razvije. Metaboliti se izlučuju primarno urinom, a sekundarno putem žuči (3, 7).



Slika 7. Strukturna formula spironolaktona i njegovog aktivnog metabolita kanrenona

Spironolakton ima ograničen diuretski učinak. Nakon vezivanja na receptor, spironolakton-receptor se ne veže za DNA te izostaje transkripcija, translacija i sinteza proteina. Rezultat toga je inhibicija djelovanja aldosterona. Dodatni učinak spironolaktona je smanjenje izlučivanja H^+ i mokraćne kiseline (3).

Spironolakton se upotrebljava u terapiji primarnog hiperaldosteronizma (Connov sindrom) i sekundarnog hiperaldosteronizma, koji je nastao zbog ciroze jetre popraćene ascitesom. Ponekad se rabi i kao kalij-štedeći diuretik. Spironolakton može biti učinkovit i u terapiji alopecije, portalne hipertenzije i hipertrofije lijevog ventrikula. Od nepoželjnih učinaka, probavne smetnje se javljaju dosta često. Spironolakton može dovesti do hiperkalijemije i metaboličke acidoze. Preko steroidnih receptora u tkivima izvan bubrega, može dovesti do ginekomastije, menstrualnih poremećaja i atrofije testisa. Također su opisani i slučajevi ulkusa želuca (3, 7).

Eplerenon

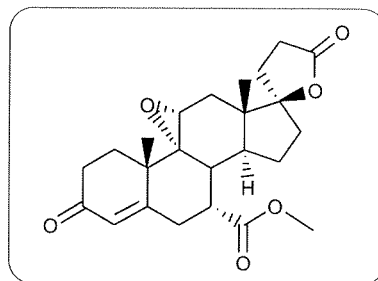
Eplerenon je prvi selektivan antagonist receptora aldosterona (SARA) (slika 8.). Iako je 20 puta manje potentan od spironolaktona za mineralokortikoidne receptore, najmanje 100 puta je specifičniji.

Nakon oralne primjene eplerenon se dobro apsorbira. Veže se za proteine plazme (50%). Nakon približno 1,5 sat postiže vršnu koncentraciju. Vrijeme poluživota mu

je 4–6 sati. Metabolizira se u jetri pomoću enzima CYP3A4, čime nastaju inaktivni metaboliti. Ulazi u interakcije s lijekovima koji su inhibitori ili induktori tog enzima (8).

Eplerenon ima manji afinitet za receptore androgena i progesterona u odnosu na spironolakton. Zbog toga ima manje nuspojave, kao što su ginekomastija i impotencija, koje se javljaju pri upotrebi spironolaktona. Primjenjuje se u stabilnih pacijenata s disfunkcijom lijevog ventrikula i pri zatajenju srca nakon akutnog infarkta miokarda. Smanjuje smrtnost i hospitalizaciju kardiovaskularnih bolesnika. Od nuspojave koje se javljaju pri primjeni eplerenona najčešće su: glavobolja, vrtoglavica, angina, povećana razina gama-glutamil transpeptidaze (GGT), alanin aminotransferaze (ALT), te kreatinina, triglicerida i kolesterola u serumu (8). Glavna nuspojava pri primjeni eplerenona je hiperkalijemija, a jače je izražena pri smanjenoj bubrežnoj funkciji.

U tablici 1. je popis antagonista androgena i aldosterona te nazivi registriranih lijekova u Hrvatskoj (9).



Slika 8. Eplerenon

Tablica 1. Antagonisti receptora za androgene i aldosteron registrirani u Hrvatskoj

Ljekovita tvar	Lijek
<i>Antagonist aldosterona</i>	
spironolakton	Aldactone
eplerenon	Inspira
<i>Antagonist androgena</i>	
ciproteron acetat	Androcur 50
flutamid	Flucinom, Flutasin, Prostrandril
bikalutamid	Bicadex, Bikalutamid Pliva, Casodex
<i>Kombinacija antiandrogena i estrogena</i>	
ciproteron acetat + etinilestradiol	Bellune 35, Diane-35, Minerva
ciproteron acetat + estradiol	Climen

SAŽETAK

Antagonisti androgena inhibiraju vezanje i djelovanje testosterona i dihidrotestosterona na receptore androgena čime inhibiraju ili umanjuju njihov učinak na tkiva osjetljiva na androgene. Postoje dva tipa antagonista androgena: nesteroidni derivati ili čisti antagonisti androgena koji inhibiraju receptore androgena bez agonističke ili bilo kakve druge hormonske aktivnosti te steroidni derivati koji posjeduju agonističko i antagonističko djelovanje. U prvu skupinu spadaju flutamid, nilutamid i bikalutamid, dok je ciproteron acetat najvažniji steroidni antiandrogen. Nesteroidni antagonisti androgena

rabe se u terapiji metastatskog karcinoma prostate. Ciproteron acetat se upotrebljava u liječenju preranog puberteta u dječaka te maskulinizaciji i akni u žena. Smanjuje libido te se rabi u liječenju hiperseksualnosti u muških seksualnih napsnika.

Antagonisti aldosterona vežu se kompetitivno za intracelularne receptore za aldosteron i time inhibiraju njegove učinke. Imaju povoljan utjecaj pri zatajenju srca, jer smanjuju retenciju Na^+ i vode, smanjuju fibrozu miokarda te djeluju antiaritmčki. Danas su u upotrebi dva antagonista aldosterona: spironolakton i eplerenon. Spironolakton se upotrebljava u terapiji primarnog i sekundarnog hiperaldosteronizma. Ponekad se rabi i kao *kalij-štedeći* diuretik. Spironolakton može biti koristan i u terapiji portalne hipertenzije, ciroze jetre, hipertrofije lijevog ventrikula i alopecije. Eplerenon se primjenjuje u pacijenata s disfunkcijom lijevog ventrikula i pri zatajenju srca nakon akutnog infarkta miokarda.

Androgen and aldosteron antagonists

by J. Mamić, B. Zorc and I. Perković

A b s t r a c t

Antiandrogens (androgen antagonists) block testosterone and dihydrotestosterone binding on androgen receptors (AR), which blocks or diminishes the effectiveness of androgens in androgen-sensitive tissues. There are two types of antiandrogens: nonsteroidal antiandrogens are referred to as pure antiandrogens, because they bind exclusively to AR and thus are devoid of any other hormonal effect and steroidal antiandrogens which are less specific and selective. The first group includes flutamide, nilutamide and bicalutamide. They are mainly used in the treatment of metastatic prostate cancer. Cyproterone acetate is the most important steroidal antiandrogen. It has been used to treat precocious puberty, acne and hyperandrogenism in women. It inhibits libido, which is used to treat men with deviant sexual behavior.

Aldosterone antagonists compete with endogenous steroids for binding sites on their intracellular receptors. The beneficial effects of aldosterone antagonists in heart failure include reduced sodium and water retention, myocardial fibrosis and anti-arrhythmic effects. Nowadays, two aldosterone antagonists are in use, spironolactone and eplerenone. Spironolactone is useful in treating primary and secondary hyperaldosteronism, portal hypertension, hepatic cirrhosis, left ventricular hypertrophy and hair loss. Another use of spironolactone is as potassium-sparing diuretic. Eplerenone is licensed as an adjunct to standard therapy for stable patients with left ventricular dysfunction and clinical evidence of heart failure after recent myocardial infarction.

Literatura – References

1. Guyton AC, Hall JE (Raić A., urednica hrvatskog izdanja). Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2003.
2. Androgens, <http://www.medicine.virginia.edu>, datum pristupa: 28.1.2011.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK (Geber J, urednik hrvatskog izdanja). Farmakologija. 5. izd. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006.
4. Lemke TL, Williams DA, Roche VF, Zito SW. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
5. Singh SM, Gauthier S, Labrie F, Androgen receptor antagonists (Antiandrogens): structure-activity relationships. *Curr. Med. Chem.* 2000; 7: 211.
6. Beggs S, Thompson A, Nash R, Tompson A, Peterson G. Cardiac Failure in Children. Geneva: 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 2009.
7. Tavakkolif F. Review of the role of Spironolactone in the Therapy of Children. Geneva: 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 2011.
8. New drug in clinical development: Eplerenone, <http://www.ukmi.nhs.uk>, datum pristupa: 28. 1. 2011.
9. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2011.

Primljeno 24. ožujka 2011.