

Die Steroïed-tipe voorbehoedmiddels

deur L. Walters

Die ovulasie beheermeganisme

Die hipotalamus is die setel van beheer vir die normale fisiologie van die geslagshormone, ovulasie, Fallopiëse buise en ovariale en endometriële siklusse.

- Daar word 'n polipeptied vrystellings-oordragstof deur die hipotalamus geproduseer wat die ant. hipofise stimuleer om die gonadotrope hormone te vervaardig en vry te stel.
- Die gonadotrope hormone is F S H, L H en prolaktien wat almal ook **polipeptiede** is. F S H en L H stimuleer die ovaria om estrogeen en progesteron te produseer.
- Estrogeen en progesteron is **sterofede** met negatiewe sowel as positiewe terugvoer-effekte op intrasellulêre hipotalamiese reseptore. Weens die negatiewe terugvoer-meganisme produseer die hipotalamus 'n oordragstof, nl. depomien wat die anterior hipofise inhibeer met gevolglike inhibisie van F S H en L H-vrystelling. Die positiewe terugvoereffek lei tot stimulasie van die ant. hipofise met 'n **skielike styging van F S H en L H**. Hierdie skielike midsiklus styging van F S H en L H veroorsaak ovulasie.
- Hierdie hormonale wisselwerking en balans is noodsaaklik vir die normale fisiologie van die Fallopiëse buise en die **sinkronisasie van die endometriële en ovariale siklusse**.

Die chemiese aard van die geslagshormone

Die geslagshormone is steroïede. Dit beteken dat hulle intrasellulêre reseptore het wat verspreid in die lig-

gaam se weefsel voorkom.

Die hormone word hoofsaaklik deur die ovaria en plasenta geproduseer, maar ook in 'n minder mate deur die bynierskors.

Die estrogene

Beta-estradiol is die belangrikste natuurlike estrogeen. Dit word veral deur die ovariale follikels geproduseer en oefen dan effekte uit by intrasellulêre reseptore veral in die uterus, mammae, vagina, hipotalamus, vel en baie ander weefsels. Dit is **70% gebonde aan plasma** proteïene en word na onaktiewe metaboliete deur die lewer gebiotransformeer (oksidasie en konjugasie).

Die metaboliete word deur die niere uitgeskei. Beta-estradiol kan nie farmakologies gebruik word nie, want na orale toediening word dit presistemies deur lewerbiotransformasie elimineer.

Die estrogene is deur middel van binding aan hul spesifieke reseptore vir die volgende **fisiologiese funksies** verantwoordelik:

- 'n **Euforiese psigiese toestand en die kenmerkende vroulike fisiese kenmerke**
- Spesifieke metaboliese veranderinge**
Proteïen-anabolisme : Goed;
verlaagde glukose verdraagsaamheid : **sleg** ;diabetogeen;
verlaagde HDL-cholesterol en verhoogde produksie van trigliseriede en LDL cholesterol : **sleg** ; werk aterosklerose in die hand.
- Geringe effekte soos die **mineralokortikosteroïde** met gevolglike Na⁺ en water-retensie.
Die estrogene is deur middel van binding aan hul spesifieke reseptore vir die volgende **newe-effekte** verantwoordelik:

- Naarheid C.S.A.
- Chloasma Melanosiete
- Verhoogde produksie van trigliseriede en verminderde produksie van HDL-cholesterol. Lewer en elders.
- Verhoogde produksie van die bindingsproteïene van tiroksien en die kortikosteroïde. Lewer.
- Verhoogde produksie van stollingsfaktore. Lewer.
- Menorragie agv proliferasie van die endometrium. Uteris.

Aangesien beta-estradiol presistemies ge-elimineer word, is die volgende middels ontwerp wat na orale toediening sistemiese effekte sal uitlok.

- Die gekonjugeerde estrogene
- Die semisintetiese estrogene soos etiniel-estradiol en mestranol.
- Die sintetiese estrogene soos stibestrol en klomifeen

Hierdie estrogeen-preparate word dus gebruik vir vervangingsterapie, voorbehoeding van swangerskap, inhibisie van laktasie, prostaatkarsinoom en induksie van ovulasie.

Progesteron

Progesteron word deur die corpora lutea van die ovaria en plasenta geproduseer, is plasmaproteïengebonde, oefen effekte by intrasellulêre reseptore uit, word in die lewer gebiotransformeer en in die uriene uitgeskei.

Progesteron is verantwoordelik vir die verandering van die endometrium van die proliferatiewe na die sekretoriese fase, en daarna regressie van die endometrium en is dus noodsaaklik sodat implantasie van die bevrugte ovum kan plaasvind en die swangerskap instand gehou kan word.

Progesteron kan agv binding aan spesifieke intrasellulêre reseptore tot die volgende **newe-effekte** aanleiding gee: depressie; gewigstoename; hirsutisme; aknee; oligomenorree en amenorree; moegheid en verlies van libido; induksie van die lewermikrosomale ensieme.

Aangesien progesteron presistemies deur die lewer gebiotransformeer word is die oraal-aktiewe semisintetiese 19-norprogestiene geskep.

Hierdie middels is **testosteroonderivate** wat ovulasie onderdruk en **regressie van die endometrium veroorsaak**. Noretisteron, (Nur-isterate) norgestrol en linestrenol is voorbeelde van hierdie tipe middels.

binasie daarmee gebruik word.

Die semisintetiese langer-werkende progesteron-tipe middels is nie oral aktief nie. Hierdie middels is esters van 17-OH-progesteron:

- (a) Hidroksieprogesteronkaproaat ("Primolut Depot") word d.m.v. weeklikse binnespiers inspuiting toegedien en onderdruk nie ovulasie nie. Dit word waarskynlik verkeerdlik by pasiënte met dreigende miskraam en bewysde verminderde progesteron-produksie gebruik.
- (b) Medroksieprogesteronasetaat ("Depot Provera") onderdruk ovulasie vir die maande na 'n enkel binnespiers inspuiting, maar veroorsaak ook atrofie van die endometriu.

Die orale voorbehoedsmiddels

(a) Meg van werking:

- (i) **Hipotal** — Inhibisie van midsiklusstyging van F S H en L H.
- (ii) **Ovaria** — Verminderde sensitiviteit vir F S H en L H.
- (iii) **Buise** — Versteurde fisiologie
- (iv) **Endometer** — Asinkronisasie van endometr. en ovariale siklusse.
- (v) **Servikale Mukus** — Word ondeurdringbaar gemaak.

(b) Klassifikasie en espreking:

- (i) Progestien alleen
 - **onreëlm. menstr.**
 - **hoër swangerskapinsidensie**
- (ii) Medroksie prog.-asetaat
 - veroorsaak atrofie van die endometrium.
- (iii) Sekwensiële terapie
 - hoër swangerskapinsidensie
 - moontlike verwantskap met **endometriële karsinoom** in hoër konsentrasies
 - wel indikasie vir **uitgesoekte pasiënte**
- (iv) Kombinasie-terapie
 - die hele maand albei hormone

ander; progesteron-tipe neweeffekte Nordette — (0.15 mgm Norgestrol) — Norgestrol normaliseer; Nordiol Ovril (0.03 mgm Etiniel estradiol — moontlik die newe-effekte van etiniel estradiol. Biphasil Normovlar ED — Norgestrol veroorsaak nie so 'n uitgesproke regressie van die klierweefsel en endometrium as ander progestogene nie.

Etinielestradiol & Noretisteroon: Minovlar ED; Gynovlar 21; Anovlar 21; Brevinor; Ortho Novin; Norinyl. — noretisteroon kan tot **amenorree** aanleiding gee; **hoër insidensie van progesteron-tipe newe-effekte** hoofpyn, depressie, gewigstoename; slegs by **menorragie** keusemiddels.

Etinielestradiol & Linestrenol: Ovostat 28 — Enigste indikasie is erge aknee.

- (v) Middels met 'n hoër konsentrasie estrogeen behoort slegs vir pasiënte met menorragie, of pasiënte wat ook rifampisien en fenobarbitoon (lewer mikrosomale-ensiem induseermiddels) neem, gebruik te word.

Ongewense en gevaarlike newe-effekte

Daar bestaan 'n betekenisvolle gevaar van morbiditeit en 'n klein moontlikheid van mortaliteit agv die gebruik van disteroïed-tipe voorbehoedsmiddels. 'n Objektiewe evaluering van die gevare van die middels is dus belangrik.

Siektetoestande wat met die gebruik van die middels geassosieer word is trombo-embolisme, hipertensie, pankreatitis, verminderde glukosetoleransie, lewer disfunksie, benigne hepatome, adenokarsinoom van die endometrium en porfirie.

(a) Trombo-embolisme — morbiditeit en mortaliteit agv 'n verhoogde insidensie van trombo-emboliese verskynsels is verreweg die belangrikste

gevaar van die gebruik van die voorbehoedsmiddels.

Insidensie — die insidensie van diep veneuse trombose neem **vyf keer toe** in persone wat die middels gebruik; die insidensie van serebrovaskulêre insidensie neem **vier keer toe**; die insidensie van Raynaud se sindroom neem **drie voudig toe**; die insidensie van opp. veneuse trombose neem 2,63 keer toe; die risiko van mortaliteit agv miokardiale infarkisie is ongeveer **2,8 keer** hoër in pasiënte wat orale voorbehoedsmiddels neem met hul ouderdom tussen 30 jaar en 39 jaar, en **4,7 keer** hoër in pasiënte wat tussen 40 jaar en 44 jaar oud is; die gestandaardiseerde mortaliteits-tempo van tromboemboliese siekte is ongeveer 4,7 keer hoër as die van kontrole persone.

Ander risiko-faktore soos rook, hipertensie en hiperlipiedemie, asook die pasiënte se ouderdom, is baie belangrik. Vrouens wat ouer as 40 jaar is, of meer as een van hierdie risiko-faktore het, behoort nie orale voorbehoedsmiddels te neem nie.

Patogenese — die verhoogde insidensie van trombo-emboliese verskynsels met die gebruik van die orale voorbehoedsmiddels word verklaar op grond van die **verhoogde stolbaarheid** en verminderde fibrienolitiese aktiwiteit wat hoofsaaklik deur die estrogeenkomponent van die middels veroorsaak word.

Daar is ook 'n proliferasie van die intima agv toediening van hierdie middels gevind, maar die meganisme van hierdie instrinsieke vasculêre letsels is onbekend.

(b) Hipertensie ontwikkel meer dikwels in vrouens wat hierdie middels neem, maar is hoofsaaklik slegs matig. Daar is egter gevalle van ernstige hipertensie gerapporteer. 'n Adrenerge of angiotensien meganisme of albei is moontlik betrokke by die ontstaan van die hipertensie. Na bladsy 16

Beginsel — laer konsentrasie hormone, laer insidensie en graad van newe-effekte

Etiniel estradiol PLUS of Norgestrol (in vaste of **bifasiese** konsentrasie; of Noretisteroon (asetaat); of Linestrenol.

Etiniel-estradiol en Norgestrol — veiligste konsentrasies; Norgestrol veroorsaak; minste depressie en

Wasted effort

I instructed an infertility patient to have coitus three hours before her next appointment in order to undergo a Huhner test. When she came in for it, she seemed downcast. I asked her what the trouble was. "Doctor," she replied, "I don't think this test is going to work. You said three hours, but my husband could last only an hour and a half."

—Curtis G. Graham, M.D.

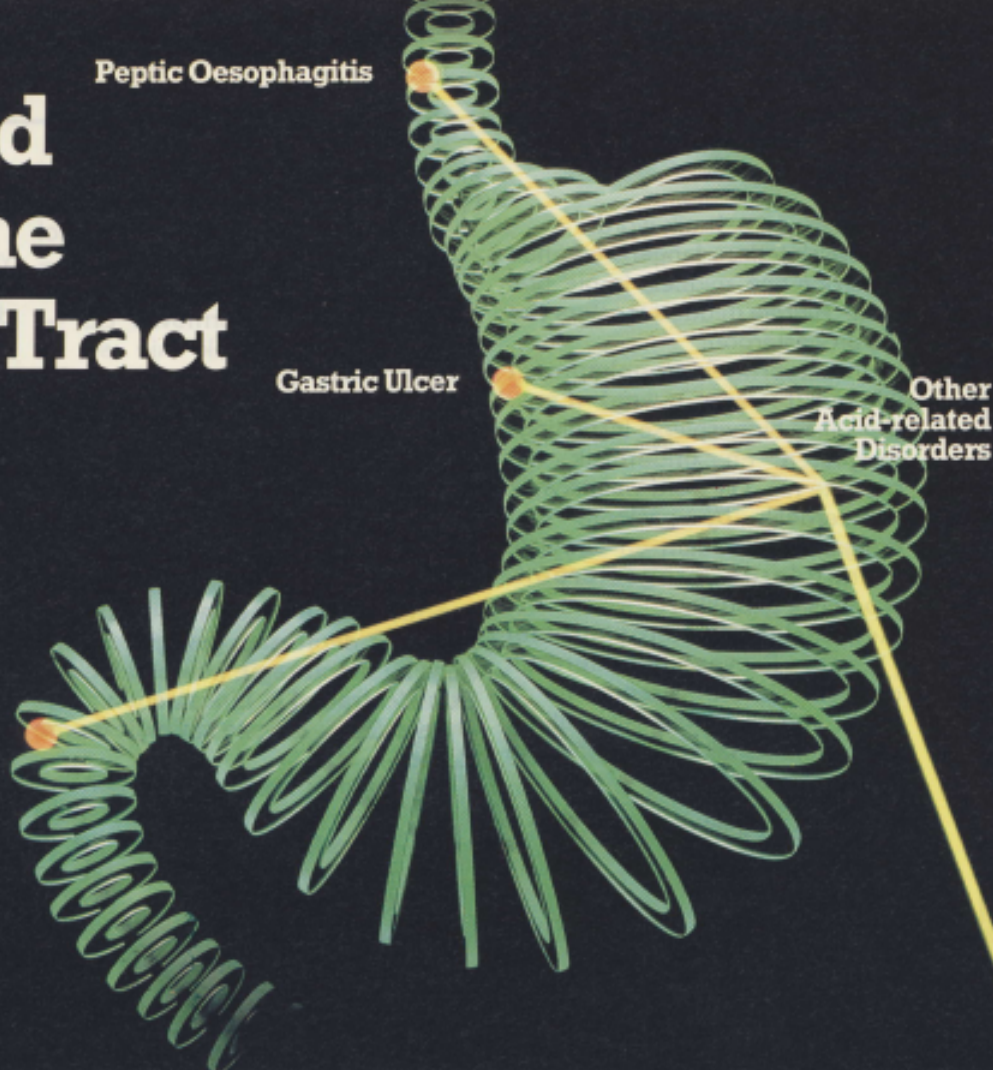
When Acid Attacks the Upper g.i. Tract

Peptic Oesophagitis

Gastric Ulcer

Other Acid-related Disorders

Duodenal Ulcer



SK 9990

Die steroïd-tipe voorbehoedsmiddels

Van bladsy 15

(c) Die toename van die plasmatrigliseriedes kan sulke afmetings aanneem dat dit kan lei tot **pankreatitis**.

(d) 'n Steroïed tipe **diabetes** kan deur die orale voorbehoedsmiddels veroorsaak word agv die toename in totale plasma hidrokortisoon.

(e) Die orale voorbehoedsmiddels inhibeer die metaboliese konjugasie-ensieme met gevolglike **disfunksie van die lewer**.

(f) Benigne hepatiese tumore word tans meer dikwels met die gebruik van hierdie middels in verband gebring. Hierdie tumore het 'n hoë vaskulariteit agv **steroïed-induseerde hiperplasie van lewerweefsel**.

(g) 'n Positiewe assosiasie van **sekwensiële** orale voorbehoedsmiddels met adenokarsinoom van die endometrium is getref, terwyl die middels op 'n negatiewe wyse met mammakarsinoom geassosieer word.

(h) Die middels **induseer die ALA-sintetase ensiem** met die ontstaan van simptomatiese porfirie as gevolg.

Die orale kontraseptiewe middel wat volgens verskeie skrywers die laagste potensiaal vir ernstige neweeffekte met redelike versekering van ef-

fektiewe voorbehoeding gee, is die kombinasie van 0.03 mg etinielestadiol en 0,15 mg d norgestrol.

N.B. 'n Paar woorde oor die nuwe trifasiese orale kontraseptiewe middels.

Dit word beweer dat hierdie middels minder met die normale siklus verloop inmeng maar dit is nog nie klinies gestaaf nie.

Die werklike voordeel verbonde aan die middels is dat die totale dosis pro-

gesteroon heelwat minder is as met enige ander geboorte beperking tablet en dat dit teoreties 'n werklike voordeel inhou ten opsigte van die HDL Cholesterol wat nie soveel behoort verlaag te word as met die hoër progesteron preparate nie. □

Monthly Maintenance?

A young woman who'd recently moved to our town came in for a gynaecological check-up. During the history-taking, she mentioned her anxiety about becoming pregnant. "My husband and I both work," she explained, "and I couldn't afford to leave my job the way things are now." I tried to reassure her by saying birth-control pills are almost always effective when taken as instructed. "Oh," she replied, "I'm not on any pill. My husband uses a condomium."

—John H. McFadden, M.D.