

Gyógyszerismertetés

MODERN ANDROGÉNEK¹

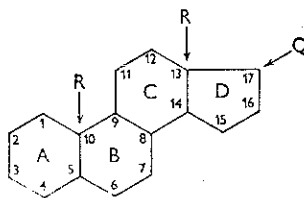
ZAJTA ERIK

Az androgén hatások ismerete többé-kevésbé a legrégibb időkbe nyúlik vissza. Az ősi indiai iratokban, a Vedákban ajánlottak már herét impotencia ellen

Az első gyógyászati célt szolgáló androgén készítmények azonban csak a múlt században láttak napvilágot. Megjelenésüket nagyban előmozdították Brown-Séquard önkísérletei; a neves francia fiziológus ui. herekivonatok adásával általános testi és szellemi felfrissülést figyelt meg saját magán. Bár ezekben a kísérletekben valószínűleg csupán pszihikus tényezők játszottak közre, mivel az alkalmazott kivonatok — a vizsgálatok későbbi többszöri megismétlése során mindannyiszor — hatástalannak bizonyultak, mégis sikerült később vizeletből, ill. hereszövetből olyan kivonatokot nyerni, amelyek megfelelően érzékeny kísérleti állatokon objektíve is lemérhető elváltozást idéztek elő. Emberek esetében az ilyen kivonatokot tartalmazó gyógyszerkészítmények mégsem jártak a kívánt eredménnyel.

A tisztán előállított androgének első képviselőjét, az androszteront *B u t e n a n d t* állította elő férfivizeletből 1931-ben. Az androszteron azonban a tulajdonképpeni férfiormon, a tesztoszteron lebontási terméke csak. Ez utóbbi, lényegesen hatásosabb anyagot *L a q u e r i* hereszövetből izolálta 1935-ben [1].

A tesztoszteron és valamennyi származéka kémiailag a szteroidok családjába tartozik. A szteroid vegyületek alapváza egy olyan perhidrofenantrén, amelyhez 1,2-helyzetben anellált gyűrűként ciklopentán kapcsolódik. A ciklopentano-perhidrofenantrén-vázát szteránváznak hívjuk. Az oldalláncok állásának jelölésére a szteránváz szénatomjait az 1. ábra vázlata szerint számozzuk.

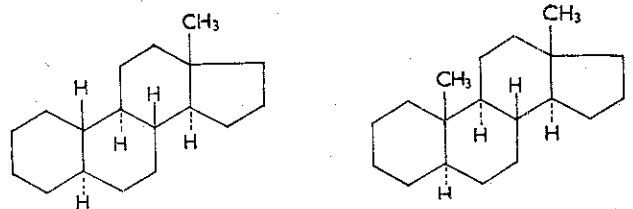


1. ábra. Szterán-váz

A képlet a gyűrűk szokásos jelölését is mutatja (A, B, C és D), továbbá feltünteti azokat a helyeket, ahol a vázhoz a természetben előforduló egyes szteroid-féleségeknél szerves oldalcsoportok kapcsolódnak. Néhány kivételtől eltekintve a R és R' CH₃-csoportot jelent. (A metilcsoportok ilyenkor a 18-as és 19-es számot kapják.) A Q jellege nagyon különböző, ez szabja meg a szteroidok egyes csoportjainak alapvető fiziológiai különbségét.

Az androgén hatású szteroidok lényegében az ösztán, ill. ennek metil-származéka, az androsztán alap-

vegyületből vezethetők le, ezek képletét a 2. ábra szemlélteti (a vázhoz kapcsolódó egyéb szubsztituensek hidrogén-atomok):

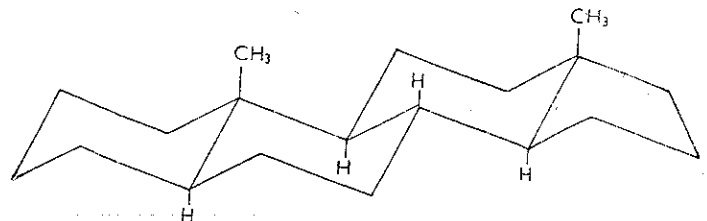


2. ábra. Ösztán (Androsztán, 10-metil-ösztán)

Mint látható, a két alapvegyület, de ezen túlmenően valamennyi szteroid alapvegyület, egyrészt a vázhoz kapcsolódó szubsztituens minőségében, másrészt (beleértve a H-atomokat is) térhelyzetében különbözik egymástól. Az általánosan elfogadott szabály szerint a gyűrűrendszer síkja felett elhelyezett szubsztituens ábrázolásban folytonos kötővonallal vagy írásban a helyszám után „β”-jelzéssel, a sík alatt elhelyezkedő szubsztituens pedig szaggatott vonallal és a kapcsolódási hely számozása után „α”-jelzéssel látjuk el. Az androsztánnál a mondottak alapján pl. az 5., 9. és 14. szénatomon a hidrogének helyzete „α”, a 8., 10. és 13. szénatomon viszont a hidrogének, ill. metilcsoport „β” helyzetűek.

Az aszimmetriacentrumok szubsztituenseinek „α”-, ill. „β”-helyzete természetesen a gyűrűkapcsolások (anellációk) konfigurációját is definiálja.

Ha megfigyeljük pl. az androsztán szerkezeti képletében az anellációs, vagyis aszimmetrikus szénatomok hidrogén-atomjának, ill. metilcsoportjának térbeli helyzetét, az 5—10., a 8—9. és a 13—14. szénatom viszonylatában — az „α—β”, ill. „β—α” relációknak megfelelően — egyaránt transz konfigurációt találunk. Ennek megfelelően a vegyület térszerkezeti modelljét a 3. ábrán láthatjuk.

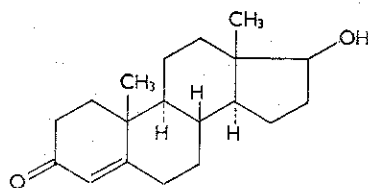


3. ábra. Androsztán térszerkezeti modellje

Az ábrában a lefelé néző, tehát „α”-helyzetű hidrogén-atomokat is természetesen folytonos vegyérték-vonallal rajzoltuk, mivel a modell az androsztán valódi térbeli képét kívánja szemléltetni.

A legtöbb szteránváz vegyület legalább egy gyűrűskötésű hidroxil-csoportot tartalmaz és gyakori egy vagy két (esetleg három) gyűrűs olefinkötés megjelenése is. Ez utóbbiak jelölése a görög nagy delta (Δ) betűvel történik oly módon, hogy a betűt kötőjellel a vegyület neve elé illesztjük, a kettős kötés, ill. kötések helyzetét feltüntető számot, ill. számokat pedig a delta kitevőjébe írjuk. A vegyület „-án” végződése ilyenkor „-én”-re („-dién”-re, „-trién”-re) változik. A 4. ábrán levő képlettel szemléltethető tesztoszteron elnevezése szabatosan ezért a következő: Δ₄-androsztén-17-β-ol-3-on [2].

¹ A Magyar Kémikusok Egyesülete soproni csoportja és a Győr-Sopron megyei Gyógyszerész Szakcsoport együttes ülésén 1960. január 14-én elhangzott előadás.



4. ábra. Tesztoszteron

Nem térhetünk ki azokra az összefüggésekre, amelyek a természetes férfi hormon, a tesztoszteron és a többi belső elválasztású termék funkciója között kimutathatók. Ki kell azonban emelnünk azt a körülményt, hogy a tesztoszteron nemcsak nemi, hanem egész sor egyéb hatással is rendelkezik [1, 3, 4]

A sajátságos nemi hatások közül lényegesekeként az alábbiakat említhetjük meg:

1. Férfiaknál elősegíti a nemi szervek (herék, mellékherék, ondóhólyag, prosztata, Cowper-mirigyek, hímvessző) növekedését és működését, befolyásolja a spermatogenezist, kialakítja és fenntartja a másodlagos nemi jellemvonásokat. Fokozza a libidót és a potenciát. Nőknél — túlsúly esetén — virilizál: a hang elmélyül, az izomzat növekszik, néha aknék lépnek fel, a szőrzet kezd férfias típusúvá válni, a klitorisz megnagyobbodik. A libido szintén gyakran fokozódik. Terhesség alatt a maszkulinizációs hatás az embrión is érvényesül.

2. Látszólag a petefészek működését közvetlenül nem befolyásolja. Mégis zavar léphet fel azért, hogy a tesztoszteron fokozott bevitele a hipofízisben a folliculusz serkentő hormon kiválasztását csökkenti és az ováriális funkció stimulálása alászáll. Ezért nyomhatják el nagy tesztoszteron adagok a menstruációs ciklus kezdetén az ovulációt és akadályozhatják meg az endometrium proliferációját; a *menses* ezzel kitolódhat (*amenorrhoea*). A tesztoszteron azonban közvetlenül is antagonizálja az ösztrogéneket, így megfelelő koncentrációban kivédi az ösztrogén túlsúlyt.

3. Az ösztrogénekkal a progeszteron is antagonista. A tesztoszteron a progeszteronhoz annyiban is hasonlóságot mutat, hogy az endometriumot részben szintén a szekrációs szakaszba segíti át, a menstruációs ciklus második felében alkalmazott tesztoszteronnak azért nincs különösebb hatása a *menses* kimenetelére.

4. A tesztoszteron némely sajátsága — érdekes módon — az ösztrogénekeivel egyezik meg, így előmozdítja az *uterus* növekedését és megszünteti a tejelválasztást.

Egyéb főbb biológiai tulajdonságait a következőképp foglalhatjuk össze:

1. Fokozza a fehérjefelépítést és ezzel pozitív nitrogénmérleget hoz létre. Ez az ún. anabolikus hatás elsősorban az izomszövetre terjed ki (a nők izomgyarapodása a hormon adagolására részben ennek is tulajdonítható), de más szövetekben, így elsősorban a csontszövetekben és a vese tubulus epiteliájában is megnyilvánul.

2. Elősegíti az elektrolitok tubuláris újrafel szívódását, így növeli a vér kalciumszintjét, ká-

lium-, nátrium- és foszforretenciót okoz. Anabolizáló, kalcium- és foszforfelhalmozó sajátsága révén hatással van a fiatalkori csontszövet fejlődésére.²

A tesztoszteront változatos fiziológiai hatásai folytán igen széles körben alkalmazzák.

Indikációs területét legcélszerűbb három nagy csoportra osztani [1, 3, 4, 5].

Az első ilyen csoportot a férfi hipogonadizmusok (hereelégtelenségek) képezik, amikor is teljes tesztoszteron-hatás biztosítása szükséges a kiesési tünetek enyhítésére. Primer hipogonadizmusban, vagyis amikor a here működése elsődlegesen csökkent (*orchitis*), ill. teljesen meg is szűnt (kasztráció, eunuchoidizmus), a tesztoszteron-kezelés gyakran eredményes lehet. Szekundér hipogonadizmusokban (pubertás késése, hipofízis törpeség, *Fröhlich*-szindróma, *Simmons*-kór, a spermiogenezis zavara), mivel ezek hipofíziselégtelenségre vezethetők vissza, elsősorban gonadotropin-kezelést alkalmaznak, a tesztoszteront csupán adjuvánsként adják. A tesztoszteron alkalmazása ilyenkor nem is jár mindig a kívánt hatással, mivel egyes körképek, pl. az oligo-, ill. azoospermiaival járó sterilitás ritkán kapcsolatos androgénelégtelenséggel.

A tesztoszteron másik nagy indikációs területe a káros ösztrogéntútermeléssel járó megbetegedések. Mivel a mellékvesekéreg mindkét nemnél produkál ösztrogén anyagokat, ösztrogéntúlsúly férfiaknál és nőknél egyaránt előfordulhat. Ez férfiaknál nőies emlőképződésben (*gynecomastia*), prosztata-*hyper trophy*-ban, nőknél pedig sokkal változatosabban: *mastodynia*-ban, kronikus *mastitis*-ben, *endometriosis*-ban, premenstruális tenzióban, masszív méhvérzésekben nyilvánulhat meg. A túlsúly és a velejárási tünetek megfelelő tesztoszteron adagolással — ennek jellegzetes antiösztrogén tulajdonsága folytán — kiküszöbölhetők.

A javallatok harmadik nagy csoportja a hiányos fehérjefelépítésből eredő extragenitális körképeket öleli fel. A proteinszintézis fokozása kedvezően befolyásolja a különböző csont-újraképződési zavarokat (*osteoporosis*, *ostitis deformans*, *Sudeck-atrophia*, *osteochondritis juvenilis*, *osteomyelitis* stb.), a lassú gyermekkori csontfejlődést, a csonttörés utáni elhúzódó *callus*-képződést. Hasonló megfontolásokból kifolyólag alkalmazható a tesztoszteron fekélybetegségben, *pruritus senilis*-ben, *acne rosacea*-ban, *lupus erythematosus*-ban, sőt a *mamma-* és *uterus-cc-ra* vonatkozó hatás is inkább az anabolikus, mint ösztrogénantagonista jelleggel magyarázható.

A tesztoszteron széles hatásspektruma célzott terápia szempontjából nem mindig előnyös [4, 5]. A hosszú ideig tartó kezelés pl. férfiaknál a herét atrofizálhatja (a tesztoszteron-termelő Leydig-féle sejtek eltűnnek, esetleg a spermiumképzés is leáll), nőknél maszkulinizációs tünetek lépnek fel. A fokozott nátriumretenciós vízenyőképződéshez, a kalcium és foszfor felszaporodása pedig — gyermekeknek történő túladagolása esetén — az epifízisnövekedés korai befejeződéséhez és a csont megvastagodásához vezethet. A vér magas kalciumtartalma egyéb hiperkalcémiás tüneteket is létrehozhat (étvágytalanság, hányás, hasmenés, *pseudoileus*, *apathia* stb.).

A fentiek alapján érthető a kutatók azon igyekezete, hogy olyan készítményeket állítsanak elő, amelyek csak egyes tesztoszteron-hatásokkal ren-

² Kis fiziológiai adagok elősegítik az epifízis-porc növekedését és az endosteális csontosodást, nagy adagok viszont zárják az epifízis-porcot, a növekedés emiatt megáll.

delkeznek [6]. Folytatni kellett — természetesen — a kutatásokat a teljes tesztoszteron-hatás növelése és tartósítása tekintetében is, mivel férfi hipogonadizmusok kezelésére teljes értékű tesztoszteron-bevitel kívánatos.

Az androgén-kutatás mai irányait éppen ezért az alábbiak szerint csoportosíthatjuk:

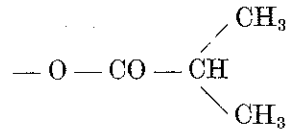
1. Az általános tesztoszteron-hatás növelése és tartósítása
2. Az antiösztrogén jelleg erősítése.



acetát



propionát



izobutirát

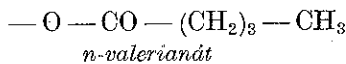
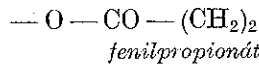
(A képleteknél, balra az oxigénatomhoz képzelendő a 17. szénatomján kapcsolódó tesztoszteron molekula.)

Amennyiben az észterező komponens (savgyök) molekuláját növeljük, arányosan húzódik el a tesztoszteron-hatás, vagyis *depot*-jellegűvé

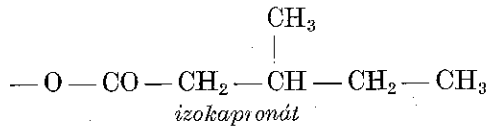
3. A fehérjeanyagcserére kifejtett hatás fokozása.

Ad 1. Az általános tesztoszteron hatás növelését és tartósítását az eddigi tapasztalatok szerint a tesztoszteron molekula különböző észtereivel, ezek kombinációjával, továbbá a molekula megfelelő módosításával lehet elérni [1, 3, 6, 7, 8].

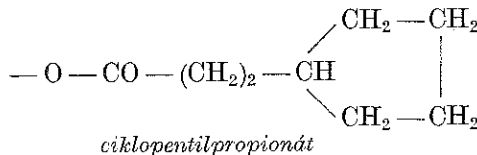
A tesztoszteron észterek legelterjedtebben olajos injekcióban használatosak. Acetát, propionát és izobutirát a gyakoribb alkalmazási forma:

*n*-valerianát

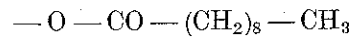
fenilpropionát



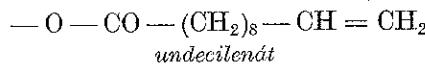
izokapronát



ciklopentilpropionát



kaprinát



undecilenát

A *depot*-észterek nemcsak lassabban szívódnak fel, hanem relative erősebben is hatnak, ezért korántsem szükséges olyan magas adagban adni őket, mint a nem *depot*-készítményeknek a *depot*-hatás idejére eső összadagja [1]. Hazánkban a tesztoszteron-fenilpropionát van forgalomban *Retandrol* néven [5].

Mivel a *depot*-észterek nem rendelkeznek gyors hatással, ezeket azonnali hatás érdekében ilyen észterek valamelyikével, pl. propionáttal kombinálni kell. Nálunk rendelkezésre álló ilyen külföldi kombináció a *Sustanon „250”*, mely tesztoszteron-propionátot, -fenilpropionátot, -izokapronátot és -kaprinátot tartalmaz 250 mg összeszteri mennyiségben [9].

A kombináció azonban csak olajos oldat esetében célszerű, ahol az egyes összetevők az olajban valódi oldatot képeznek, tehát diszperzításhozuk maximális. Amennyiben az észtereket vizes szuszpenzió formájában kombinálnánk, a komponensek szintén fokozatosan fejtenék ki hatásukat, de a kristályok nagyságától is függően később és korántsem kormányozhatóan. Ezért vizes szuszpenziók esetén csak egyetlen tesztoszteron-észtert, leginkább propionátot ill. izobutirátot alkalmaznak és a protrahált hatást az észter különböző nagyságú mikrokristályainak megfe-

kezd válni a molekula. Leghasználatosabb ilyen tesztoszteron-észterek a növekvő hatás sorrendjében: a *n*-valerianát, fenilpropionát, izokapronát, ciklopentilpropionát, kaprinát és undecilenát. Képleteiket — a szteránváz elhagyásával — az alábbiakban tüntetjük fel:

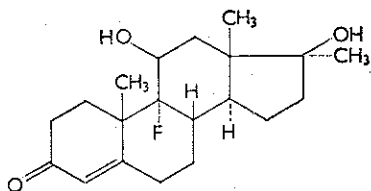
lelő arányú keverékeivel érik el (A kristálynagyság felső határa 0,1 mm Ø.) Az olajos injekciók esetében használt *depot*-észterek alkalmazására ekkor nincs szükség, mivel a szilárd, vízben alig oldódó rövid észterláncú tesztoszteronkristálykák is csak igen lassan és csak kiterjedésüktől függő intenzitással szívódnak fel. Az egész finom részecskék biztosítják az azonnali, a fokozatosan nagyobbak az elhuzódó hatást. Ilyen a svájci *Perandren M* inj. [10].

Perorálisan a tesztoszteron és észterei nem hatásosak. Ennek valószínű oka, hogy a bélből felszívódó tesztoszteronalkoholt a máj ketonná oxidálja és ezzel a molekula inaktívulódik.

Már régebben előállították a tesztoszteron 17- α -metil-származékát (nálunk most jött forgalomba *Andoral* néven), amely nem oxidálható, így perorálisan, különösen perlingválisan adva is hatásos [5]. Hátránya azonban az, hogy *per os* dozирования magas. Indokolt volt tehát olyan származék előállítását, amely perorális (szublingvális) alkalmazhatósága mellett erősebb hatással rendelkezik.

A kísérletek során rájöttek, hogy a metil tesztoszteron hatása feltűnően nő 11- β -hidroxil- és 9- α -fluor-szubsztitúcióval [7, 8]. E tapasztalatok alapján állították elő a mindkét szubsztituenssel

rendelkező származékot. Az így nyert *fluoxymesteron* (5. ábra) (*Ultandren*, *Halotestin*, kémiailag 9- α -fluor-11- β -hidroxi-17- α -metil-tesztoszteron) a várakozásnak teljes mértékben megfelelt, mivel



5. ábra *Fluoxymesteron*

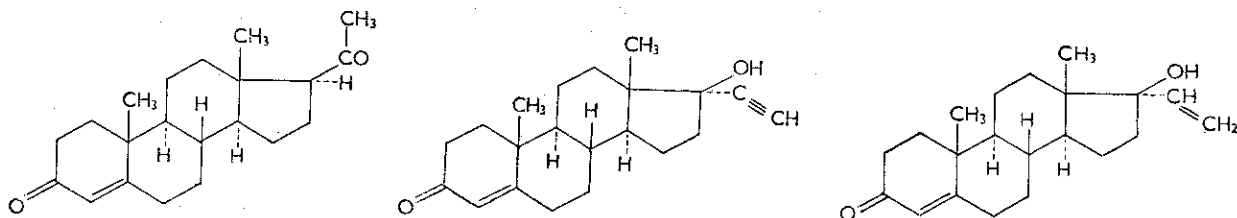
klinikailag mintegy ötször erősebbnek bizonyult valamennyi főhatás tekintetében a tesztoszteronnál, ill. metilszármazékánál. Értékét külön emeli, hogy nem okoz nátrium-retenciót és kalcium-felszaporodást, használata ezért nem jár sem ödémaképződéssel, sem hiperkalcémiás tünetekkel.

A tesztoszteron-hatás fokozására más szerkezetmódosításokkal is próbálkoztak. Tekintélyes hatásvövedést észleltek pl. a D-homotesztoszteronnál és származékainál. (Ezekben a D gyűrű is hexagonális) Az észlelések azonban nem eléggé bizonyítók [11].

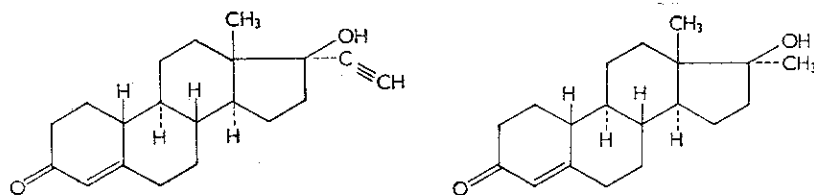
jelentette. A molekulák szerkezete is mutat némi hasonlóságot (6. ábra).

Az összetételéből mindenesetre látható, hogy a 17-es szénatomhoz α -helyzetben kapcsolódó egy (metiltesztoszteron), vagy két szénatomos (etinil- és viniltesztoszteron) oldallánc hozza létre a különböző erősségű gesztagén hatást. Az etiniltesztoszteron magyar készítményként *Colutoid* néven a közelmúltban került forgalomba [13].

Tekintettel arra, hogy e vegyületeknél gyenge virilizáció még mindig megfigyelhető, a tesztoszteron molekulát tovább módosították. Feltételezve, hogy a maszkulinizáció a 10. szénatomra vezethető vissza, előállították a metiltesztoszteron és a fenti két vegyület 10-demetil-származékát, amelyeket — bár nem szabatosan — 19-nor-származékoknak neveztek el. Az új vegyületek a várakozásnak mindenben megfeleltek, virilizációs hatásuk terápiás mellékhatásként már nem jöhetett szóba. A gyógyászatban az etinil-nor-tesztoszteron vagy más néven etinil-ösztrenolon (*Primolut N*) és a metil-nor-tesztoszteron, vagy más néven metilösztrenolon (*Orgasteron*) vált ismertebbé (7. ábra) [14, 15]. Az utóbbit importáljuk [9]. Mivel a májban ezek a molekulák sem épülnek le, egyaránt alkalmazhatók orálisan,



6. ábra. a) *Progesteron*, b) *Colutoid* (17- α -etinil-tesztoszteron), c) 17- α -vinil-tesztoszteron

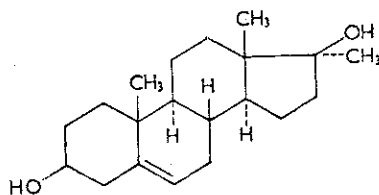


7. ábra. *Primolut* (17- α -etinil-19-nortesztoszteron) *Orgasteron* (17- α -metil-19-nortesztoszteron)

Ad 2. Az antiösztrógen jelleg erősítése, helyesebben az ösztrogénantagonizmus megtartása mellett a virilizáló hatások kiiktatása az eddigi tapasztalatok szerint csak a molekulaszervezet módosításával lehetséges. Abból a megfigyelésből kiindulva, hogy a 17- α -metil-tesztoszteron férfiasító hatása gyengébb a tesztoszteronénál, progeszteron-szerű, ezen belül antiösztrógen hatása viszont kifejezettebb, előállították a tesztoszteron 17- α -etinil és 17- α -vinil-származékát. Az eredmény kielégítő volt, az antiösztrógen tulajdonság (ösztrogon-adagolással kiváltott *uterus*-növekedés gátlása) mellett csupán kis fokú virilizációt tapasztaltak. Mivel a természetes szexuálhormonok közül a progeszteron rendelkezik hasonló sajátságokkal, a két vegyület tulajdonképpen az első fél-szintetikus progeszteron-származék megjelenését

szublingválisan és parenterálisan minden olyan esetben, amikor antiösztrógen, ill. gesztagén hatás kívánatos, maszkulinizáció nélkül.

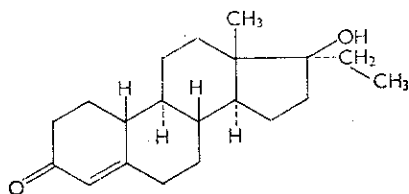
Ad 3. A csupán anabolizáló (*miotrof*) hatás elérésére szolgáló módszerek egyikének szintén a molekula megváltoztatása kínálkozott. Az első ilyen származék a metilandroszténdiol (*Neoszteron*) volt (8. ábra).



8. ábra *Neoszteron*

A vegyületet a szelektív antiösztrogén jellegű metiltesztoszteron-származékok utáni kutatás során állították elő és az első időkben mint ösztrogén-antagonistát alkalmazták [17]. Hamar felismerték azonban miotrofikus hatását és ilyen terápiás céllal széles körben kezdték alkalmazni [18, 19, 20, 21].

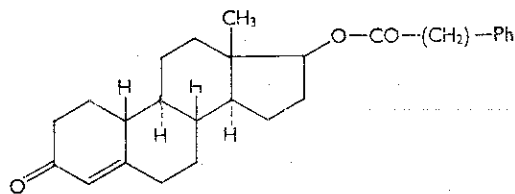
A készítménynek, mely nálunk is beszerezhető [16], hátránya, hogy perorálisan eléggé magas adagokban (napi 50 mg) kell adni és egyre inkább közölnek róla olyan adatokat, amelyek kifejezett virilizáló hatására utalnak [22, 23, 24]. Miután az előbbi pontban már említett nor-szteroid kutatások megkezdődtek, több előállított vegyületről, így magáról a 19-nor-tesztoszteronról és 17- α -alkil-származékairól szintén feltűnt a rendkívüli csekély maszkulinizáló hatás mellett az erős nitrogénretenciós és proteinszintetizáló tulajdonság [25]. Közülük klinikailag legjobban a 17- α -etil-19-nor-tesztoszteron (*Nilevar*) vált be (9. ábra).



9. ábra. *Nilevar* (17- α -etil-19-nortesztoszteron)

Ezt az anyagot — miotrof hatását tekintve — a tesztoszteron-propionáttal egyenértékűnek találták, virilizáló hatása viszont az utóbbinak csak mintegy 6%-a [26, 27, 28]. (A miotrof hatást kasztrált hím patkányok *musculus levator ani*-jának, a virilizáló hatást pedig ugyancsak kasztrált hím patkányok ondóhólyagjának és prosztatájának súlygyarapodásával szokás vizsgálni.) A molekula egyetlen komolyabb hátránya az erős progesztatív tulajdonság [29, 30]. *Menopausa*-n inneni nők esetében ezért anabolizáló hatását a menstruációs ritmus zavara kísérheti [31].

A 19-nor-tesztoszteron észterezésével a következő évben (1957) még hatékonyabb fehérjefelépítő és fehérjekímélő molekulához jutottak. A 19-nor-tesztoszteron fenilpropionsavas észtere (*Durabolin* 10. ábra), amely nálunk is forgalomban

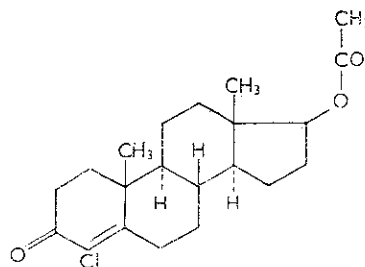


10. ábra. *Durabolin* (19-nortesztoszteron-fenilpropionát)

van [9], többször olyan erős anabolizáló hatású, mint a tesztoszteron-propionát, virilizáló hatása pedig szintén gyenge. Így gyermekek esetében nem serkenti a korai nemi érzést, férfiaknál nem fokozza a libidót, nőknél nem okoz maszkulinizá-

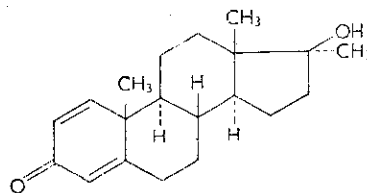
ciós tüneteket [32, 33]. Gesztagén hatása csekély. A készítmény nagy előnye, hogy kevésbé befolyásolja a kalciummérleget, továbbá hatása elnyújtott, így heti egyszeri, ill. kétszeri 25–100 mg alkalmazása elegendő. Különösen elégtelen fehérje-beépülésnél, különböző eredetű kataboliáknál és metasztatizáló *mamma carcinomá*-nál vált be [33, 34, 35, 36, 37].

Az anabolizáló androgének utáni kutatás azonban még korántsem zárult le. Így az olaszok a 4-klór-tesztoszteron-acetátról (*Steranabol* 11. ábra) számoltak be, mint jó anabolizáló és kevésbé virilizáló anyagról [38].



11. ábra. *Steranabol* (4-klór-tesztoszteronacetát)

Svájcban a Δ^1 -származékok között találtak kedvező tulajdonságú vegyületeket. Közülük a Δ^1 -17- α -metil-tesztoszteron a múlt évben forgalomba is jött *Dianabol* néven [39, 40] (12. ábra).



12. ábra. *Dianabol* (Δ^1 -metil-tesztoszteron)

Elvileg jó anabolizáló hatást lehet elérni tesztoszteron-ösztrogén kombinációval is [41]. Ilyenkor az ösztrogén anyag ellensúlyozza a tesztoszteron virilizáló, a tesztoszteron pedig az ösztrogén feminizáló hatásait a fehérje-anyagcsereire vonatkozó hatások érintetlenül hagyásával. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy az ösztrogén-androgén kombinációkat nem annyira a fehérjék fokozott szintézisére, mint inkább a klímaktériummal együttjáró kiesési tünetek megszüntetésére használják. A két hormon ugyanis színergetikusan gátolja a hipofízis follikulusz-érlelő hormonját, amely a kiesési tünetekért feltehetően felelős [5]. Ilyen kombináció a nálunk is beszerezhető *Femandren* mikrokristály injekció [9]. Geriatriai célra a két hormont még tovább kombinálják vitaminokkal, esetleg aminosavakkal.

Felmerül végül a kérdés, hogy mit várhatunk a jövőben az androgének kutatása terén. Tekintettel arra, hogy klinikusok részéről az érdeklődés elsősorban az anabolizáló anyagok felé fordul, amelyeket újabban „nem androgén androgének”, ill. „kasztrált androgének” névvel szokás megjelölni, a további eredményekre is leginkább ezen

a területen van kilátás. A követelmény nem kevés: a készítmény tartós hatású legyen, biztosítson pozitív nitrogén-mérleget, ne okozzon egyáltalán nátriumretenciót és hiperkalcémiát, ne váltsa ki az epifízis-porc záródását és — természetesen — virilizáló tulajdonsága a minimumra korlátozódjék. A kérdés megoldására az eddigi eredmények alapján minden reményünk megvan [42].

IRODALOM

1. Weis, W. *Subsidia Medica* 4, 127, (1958). —
2. Zajta E. Szerveskémiái nomenklát. Gyógyszerism munkat. táj. Jegyzetsoksz. ü. Bp. 1958. — 3. Crooke, A. C. *Nouveautés médicales* 4, 187, (1958). — 4. Góth E. Hormonterápia. A gyakorló orvos könyvtára. Medicina Bp. 1958. — 5. Zajta E. Gyógyszerészet 8, 307, (1959). — 6. Pataky I. Új gyógyszerek. A gyakorló orvos könyvtára. Medicina Bp. 1958. — 7. Herr, M. E. és mtsai, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 500, (1956). — 8. Lyster, S. C. és mtsai *Endocrinology* 58, 781, (1956). — 9. Külföldi Készítmények I. A. Jegyzetsoksz. ü. Bp. 1959. — 10. Gyógyszerkülönlegességek stb. VI. Hivatalos jegyzéke, *Medicina*, 1957. — 11. Fieser, L. F. és mtsai *Natural Products related to Phenanthrene*. Reinhold. New York, 1949. — 12. Stavely, J. *Am. Chem. Soc.* 61, 79, (1939). — 13. Lehoczky I. *Gyógyszerészet* 9, 349, (1959). — 14. Schapitz, A. *Schweiz. med. Wschr.* 24, 638, (1959). — 15. *Das Hormon XI*, Nr. 1. (1958). — 16. Külföldi Készítmények I. Jegyzetsoksz. ü. Bp. 1958. — 17. Sannié, Ch. és mtsai, *Exposés annuels de biochimie medicale*, (1957). — 18. Homburger, F. és mtsai, *Proc. Soc. exp. Biol.* 74, 162, (1950). — 19. Gordon, C. S. és mtsai, *J. Clin. Endocrinol.* 11, 209, (1951). — 20. Henderson, E. és mtsai, *J. Clin. Endocrinol.* 11, 641, (1951). — 21. Weissberg, J. és mtsai, *J. Clin. Endocrinol.* 11, 766, (1951). — 22. Partridge, J. W. és mtsai, *J. Clin. Endocrinol.* 13, 189, (1953). — 23. Demeulenaere, L. és mtsai, *Acta gastro-entrol. belg.* 17, 16, (1954), ref.: *J. Amer. med. Ass.* 155, 796, (1954). — 24. Svejcar, G. *Praxis* 45, 374, (1956). — 25. Hershberger, L. G. és mtsai, *Proc. Soc. Exp. Biol.* 83, 175,

- (1953). — 26. Djerassi, C. és mtsai, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 4092, (1954). — 27. Saunders, F. J. és mtsai, *Endocrinology* 58, 567, (1956). — 28. Saunders, F. J. *Acta endocr.* 26, 345, (1957). — 29. Pincus, G. és mtsai, *Science* 124, 890, (1956). — 30. Saunders, F. J. és mtsai, *Proc. Soc. exp. Biol.* 94, 717, (1957). — 31. Kaiser, R. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 17, 24, (1957). — 32. Overbeek, G. A. és mtsai: *Acta endocr.* 24, 209, (1957). — 33. Nowakowski, H. és mtsai: *Dtsch. med. Wschr.* 83, 1421, (1958). — 34. Hartenbach, W.: *Münch. med. Wschr.* 99, 1582, (1957). 35. Jeanneret, R. L. és mtsai: *Schweiz. med. Wschr.* 87, 846, (1957). — 36. *Das Hormon X*, Nr. 5, (1957). — 37. Weiff, J. Th. van der, *Brit. med. J.* II, 881, (1958). — 38. Sala G. és mtsai: *Proc. Soc. exper. Biol. & Med.* 95, 22 (1957). — 39. Atwater, N. W. *J. Am. Chem. Soc.* 79, 5315, (1957). — 40. Bansi H. W. *Med. Klinik* 11, (Eistes Sonderheft), 673, (1959). — 41. *L'Hormone V*, No. 1 (1952). — 42. *Das Hormon XII*, Nr. 6, (1959)

ZUSAMMENFASSUNG

Verfasser gibt die modernen Richtlinien, sowie die neuesten Ergebnisse der Androgen-Forschung bekannt. Nach einem kurzen historischen Rückblick befasst er sich zuerst mit Struktur- und Nomenklaturfragen, sodann geht er auf die biologischen Wirkungen, Indikationsgebiete und, auf das oft nachteilig, breite Wirkungsspektrum des Testosterons ein. Auf Grund letzteres ist es verständlich, dass ausser den Experimenten, welche die Steigerung bzw. Protrahierung der allgemeinen Testosteron-Wirkung erzielten, auch die Forschungen nach Moleküle, mit nur einzelnen Testosteron-Wirkungen, zu Kräften kamen. Besonders bedeutend wurden darunter jene, mit einem selektiv antiöstrogenen, bzw. proteinsyntetisierenden Charakter, deren wichtigsten Vertreter im Artikel ausführlich erörtert werden.

(Egészségügyi Minisztérium Gyógyszerészeti és Műszerügyi Főigazgatóság Gyógyszerismertető Osztálya, Budapest V. Akadémia u. 10.)

Érkezett: 1960 II. 15.

A GYÓGYSZERES FOGYASZTÁS PROBLÉMÁI

DR. GONDA ISTVÁN

Évszázadokkal ezelőtt az elhízás vagy sovány-ság legfeljebb szokás vagy divat kérdése volt. Ma az elhízás vagy a kövérség az orvosi szakkönyvek egyöntetű véleménye alapján kóros jelenségként fogható fel. Számptalan következményes betegséget, ezek közt is első helyen kardiovaszkuláris elváltozásokat, ízületi bántalmakat (*arthrosis, spondylosis*), újabban pedig a magasabb (50 év feletti) korúak cukorbetegségét is részben az elhízás rovására írják. Érthető ebből a felismerésből a gyógyszerkutatók azon törekvése, hogy olyan gyógyszereket adjanak az orvos kezébe, amelyek segítségével az elhízott betegek testsúlycsökkenése megfelelő étrendi megszorítással, vagy esetleg anélkül is optimálisan érhető el. Legtöbbször a beteg részéről merül fel az igény, hogy a fokozott étvágy miatt önmegtartóztatást és önfegyelmet igénylő fogyasztó étrend helyett — de legalábbis azok mellé — az éhséggel és fokozott étvágygyal együtt járó kellemetlen érzések csökkentésére gyógyszeres támogatást kapjon. Már a bevezetőben hangsúlyoznom kell mégis, hogy az eddigi tapasztalatok szerint a fogyást, ill. a test-

súly-csökkentést gyógyszerproblémává egyszerűsíteni nem lehet. A gyógyszeres támogatás kategorikus elvetése azonban szintén elhibázott szemlélet volna.

Bevezetőben nézzük végig azokat a támadáspontokat, ahol a gyógyszerek étrendi megszorításokkal, vagy azok nélkül testsúlycsökkentést eredményezhetnek.

1. Az anyagcserét az agykéreg és az alája rendelt hipotalamikus központok közvetlenül idegi úton szabályozzák. A fokozott disszimilációért a hipotalamusz hátsó és oldalsó magjai (szimpatikus központok) felelősek.

2. A hipotalamusz az anyagcserét azonban közvetve, hormonális úton is befolyásolja a hipofízis révén. Ez utóbbi irányítja ugyanis az anyagcsere ható endokrin mirigyek (pajzsmirigy, mellékvese, pankreasz) működését. Olyan gyógyszerek tehát, amelyek a hipotalamusz fenti központjaira, illetve a hipofízisre izgatólag hatnak az anyagcsere fokozásával, de közvetlen az étvágy-éhségérzet csökkentésével is, testsúlycsökkenést eredményeznek.

3. Az anyagcserét közvetlen sejtthatással is