

HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE, HST, TESTOSTERON A ANABOLICKÉ STEROIDY

Jana Hroudová

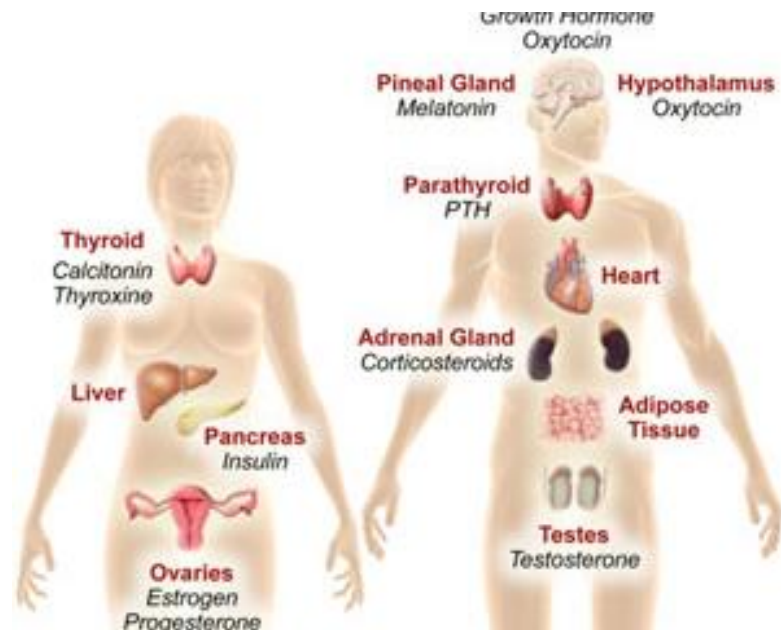
Farmakologický ústav

1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova



POHLAVNÍ HORMONY

- Mužské hormony:
 - Androgeny
 - Antiandrogeny
- Ženské pohlavní hormony:
 - Estrogeny
 - Progestiny
 - Antiestrogeny
 - Antiprogestiny



ESTROGENY

Účinky:

- Indukce ženských sekundárních pohlavních znaků
- Stimulují růst dělohy a děložní sliznice
- Ovlivňují produkci koagulačních faktorů, přilnavost krevních destiček
- Zvyšují HDL, snižují LDL, retinují vodu a sůl
- Zlepšují resorpci kalcia (prevence osteoporózy)
- Estrogeny mohou ve smyslu negativní zpětné vazby inhibovat sekreci gonadotropinu z adenohipofýzy – potlačí zrání folikulu a zabrání ovulaci (podstata kontraceptiv)

ESTROGENY

Přirozené estrogeny

- **Estron, estradiol, estriol**
- Nejsou vhodné k p.o. podávání, podléhají vysokému 1st pass efektu (účinek prvního průchodu játry)
- Při p.o. podání potřeba podat 10x více než se tvoří endogenně
- **Estery - estradiol valerát**

Hydrofobní roztoky – hydrofobie esteru určuje rychlost uvolňování a dobu účinku

Aplikace 1x týdně

ESTROGENY

Syntetické deriváty

- **Ethinylestradiol**
 - ✓ Syntetický vysoce účinný estrogen
 - ✓ Odolný vůči metabolizaci v játrech
 - ✓ Biologická dostupnost po p.o. podání 40-60%
 - ✓ Široké použití ve formě kombinovaných hormonálních kontraceptiv, HST
- **Mestranol**
 - ✓ Metylovaný derivát ethinylestradiolu – jeho prodrug

ANTIESTROGENY

- Vazba na estrogenový receptor
- **SERM – selektivní modulátory estrogenových receptorů**
- **TAMOXIFEN**
- Použití: nádory s pozitivitou estrogenových receptorů
- Perorální terapie karcinomu prsu žen v menopauze, indukce ovulace při sterilitě
- Vazba na estrogenový receptor vede k přesunu komplexu hormon-receptor do jádra, zvyšuje tvorbu progesteronových receptorů a snižuje estrogenové receptory
- Agonistické i antagonistické účinky
- Agonistické účinky – riziko rozvoje karcinomu endometria, riziko TEN
- Antagonistické účinky – návaly horka
- Interakce: antidepressiva - SSRI (fluoxetin, paroxetin)

ANTIESTROGENY

- **SERM – selektivní modulátory estrogenových receptorů**
- **Raloxifen**
- léčba osteoporózy žen po menopauze, kterým nelze podávat přirozené estrogeny
- Estrogenní účinek na kost, antiestrogenní na endometrium a prs
- **Klomifen**
- Slabý syntetický antiestrogen
- Indukce ovulace a léčba sterility
- Brání zpětné vazbě estrogenu-FSH, LH → stimuluje sekreci FSH, LH → indukce ovulace - léčba některých typů sterility (někdy až více čtené těhotenství)
- NÚ: zvětšení ovarií, tvorba ovariálních cyst (jen 6 cyklů)

ANTIESTROGENY

- **Fulvestrant**
- kompetitivní antagonist estrogenného receptoru (ER) s afinitou srovnatelnou s estradiolem
- Blokuje trofický účinek estrogenu bez projevů částečného agonistického účinku
- Mechanismus účinku je spojen s down regulací proteinu estrogenného receptoru
- Léčba karcinomu prsu

INHIBITORY AROMATÁZY

- Inhibitory aromatázy - antiestrogeny
- Zasahují do syntézy estrogenů, brání konverzi testosteronu na estradiol
- Aromatáza – enzym odpovědný za syntézu estrogenů

- Nesteroidní inhibitory:
- **Anastrozol, letrozol**
- Steroidní inhibitor:
- **Exemestan** (formestan)
- Léčba hormonálně dependentního karcinomu prsu

GESTAGENY

- **Progesteron**
 - ✓ Vysoký first pass efect, zvyšuje kontraktilitu endometria
 - ✓ medroxyprogesteron acetát
 - ✓ Depotní inj. preparát
- **Reziduálně androgenní**
 - ✓ Norethisteron,
 - ✓ Lynestrenol
 - ✓ Levonorgestrel - vyšší dávky (postkoitální antikoncepce) mohou vyvolat nauzeu a zvracení
- **Slabě androgenní** (desogestrel, gestoden, norgestimát)
- **Antiandrogenní progestiny**
 - ✓ Cyproteron acetát – léčba akné a lehčích forem alopecie
 - ✓ Chlormadinon acetát
- **Nové progestiny:**
 - ✓ Dienogest
 - ✓ Drospirenon – příznivý účinek na předmenstruační retenci vody

HORMONÁLNÍ KONTRACEPCE

- Mechanismus účinku – komplexní
- Hlavní efekt - blokáda ovulace supresí hypotalamických releasing faktorů s následnou inhibicí gonadotropinů
- Změny cervikálního hlenu (neprostupnost pro spermie)
- Změny endometria (nereceptivní pro nidaci plodového vejce)

HORMONÁLNÍ KONTRACEPCE

- **Kombinovaná orální kontraceptiva:**
- Kombinace gestagenu + estrogenu - ethinylestradiol

- Podle množství estrogenu:
 - Velmi vysoké dávkování ... $>50 \mu\text{g}$
 - Vysoké dávkování ... $40-50 \mu\text{g}$
 - Nízké dávkování ... $30-40 \mu\text{g}$
 - Velmi nízké dávkování ... $20 \mu\text{g}$
 - Extrémně nízké dávkování ... $10-15 \mu\text{g}$

- Podle obsahu gestagenu
 - Jednofázové – dávka gestagenu zůstává stejná
 - Bifázická
 - Trifázická

ROZDĚLENÍ – PODLE LF HORMONÁLNÍ KONTRACEPCE

- ✓ Perorální antikoncepce - „pilulky“
- ✓ Antikoncepční náplasti
- ✓ Antikoncepční vaginální kroužky
- ✓ Injekce
- ✓ Podkožní implantáty
- ✓ Intrauterinní inzerty

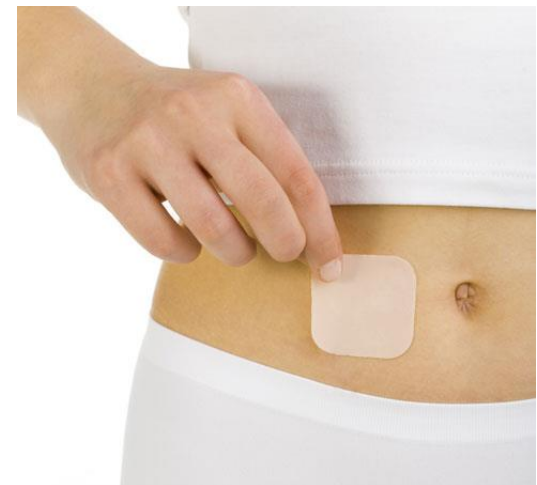
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE

- ✓ Kombinovaná nebo gestagenní antikoncepce
- ✓ +: vysoká spolehlivost (při správném užívání otěhotní během roku asi 0,3 % žen vs. při užívání prezervativu asi 5-15 % žen)
- ✓ -: každodenní pravidelné užívání
- ✓ -: účinek může být ovlivněn užíváním některých léčiv (rifampicin, antiepileptika), střevními infekcemi, zvracením



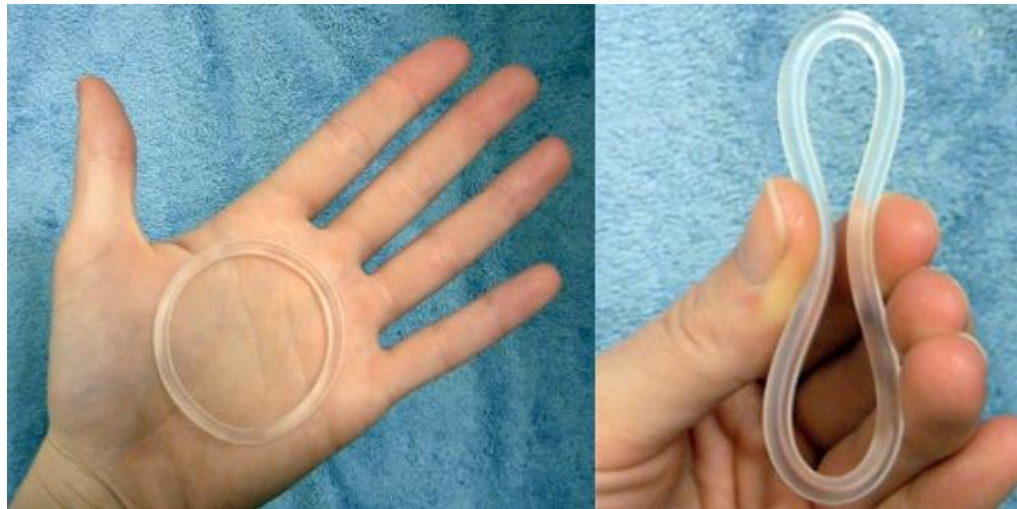
ANTIKONCEPČNÍ NÁPLASTI

- ✓ Tenké matrixové transdermální náplasti ze 3 vrstev
- ✓ Kombinace estrogen + progestin
- ✓ Aplikace: nalepením na pokožku, s výměnou každý týden, 4. týden (22. den cyklu) se neaplikuje
- ✓ Př. Evra: 20 cm² náplasti, s obsahem 6 mg norelgestrominu a 600 µg ethinylestradiolu
- ✓ Z jedné náplasti se uvolní denně 203 µg norelgestrominu a 33,9 µg ethinylestradiolu



VAGINÁLNÍ KROUŽKY

- ✓ Vyráběny z netoxických, biokompatibilních a nedráždivých polymerních nosičů
- ✓ Většinou kombinovaná terapie estrogen + gestagen
- ✓ Jednou měsíčně se zavádí do vagíny, po 3 týdnech se vyjmají
- ✓ Následuje 7denní pauza s menstruačním krvácením



INJEKCE

Gestagenní antikoncepce

- ✓ Aplikuje je lékař
- ✓ 1x za 3 měsíce
- ✓ Př. Depo-provera
- ✓ Medroxyprogesteroni acetat 150 mg/ml, aplikace i.m. každé 3 měsíce



INTRAUTERINNÍ INZERTY

Nitroděložní tělíska - zavádí se do dělohy s cílem znemožnit průnik spermií

Nitroděložní tělíska bez hormonu

- ✓ Založena na bázi mědi

Hormonálně aktivní tělíska

- ✓ Obsahují progestin - levonorgestrel
- ✓ Ochrana na 3-5 let

- ✓ Př. Mirena: levonorgestrelum 52 mg, I intrauterinním inzertu
- ✓ Počáteční rychlost uvolňování je 20 µg/24 hodin, účinná po dobu 5 let
- ✓ Indikace: kontracepce; idiopatická menoragie; ochrana endometria před hyperplazií během HST estrogeny



GESTAGENNÍ ANTIKONCEPCE

Monopřípravky

- ✓ Kontinuální podávání nízkých dávek gestagenů působí také antikoncepčně

Minipilulka

Podkožní implantáty

Injekce (s.c., i.m.)

- ✓ Užívá se bez přerušování, krvácení se dostavuje v rozdílných intervalech a cyklus se reguluje nesnadno

Pilulka potom „Morning after pill“

- ✓ Podání do 48 hod. od pohl. styku

KI KONTRACEPCE

- Vrozené koagulační stavy, TEN v anamnéze
- Arteriální trombóza, AP nebo AIM v anamnéze
- DM s cévními symptomy, závažná hypertenze, hyperlipidemie ... stavy s rizikem žilní nebo arteriální trombózy
- Těžké jaterní onemocnění
- Vaginální krvácení nejasné etiologie
- Migréna s aurou
- Gravidita
- 3 týdny po porodu u nekojících, laktace do 6 měsíců po porodu

HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE - HST

- Cílem HST je v postmenopauze udržet přibližně stejnou koncentraci ženských pohlavních hormonů v plasmě jako je ve fertilním věku.
- Použití všech skupin pohlavních hormonů – estrogeny, gestageny a androgeny
- Tibolon
- Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERMs) – **raloxifen, tamoxifen**
- Dehydroepiandrosteron (DHEA)
- Alternativní terapie

HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE = HST

- HST podáváme na začátku akutního klimakterického syndromu nebo krátce po menopauze
- Monoterapii estrogeny (cyklickou i kontinuální) podáváme pouze ženám po hysterektomii
- Kombinovanou terapii podáváme ženám se „zdravou“ dělohou
- Ženy v perimenopauze ... věk 45–50 let, s menopauzální symptomy a poruchami cyklu - nízkodávkovaná orální kontracepce (15–20 µg ethinylestradiolu)
- Ve věku 50–51 let je vhodné pokračovat hormonální substituční terapií
- Vysazování HST je postupné

HST

Kontraindikace:

- ✓ Nevyléčený karcinom endometria
- ✓ Nevyléčený karcinom prsu
- ✓ Těžké onemocnění jater
- ✓ Hluboká žilní trombóza

LÉČBA INFERTILITY

- **Klomifen citrát**
- Indukce ovulace podáváním antiestrogenu
- Pro ženy s poruchami ovulace, partneři jsou plodní
- Klomifen citrát stimuluje uvolňování GnRH (gonadoliberinu), který dále stimuluje hypofýzu k sekreci FSH a LH, které podněcují růst a zrání folikulů v ovariích.

- **Léčba gonadotropiny**
- 3-4 cykly léčby klomifenem nejsou úspěšné
- Přejít na gonadotropiny, které působí přímo ve vaječnicích a ovlivňují zrání folikulů
- Folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH)

- **ART (asistované reprodukční technologie)**
- Technika asistované reprodukce (ART)
- ART je řada postupů, které manipulují se zárodečnými buňkami, vajíčky a spermii, v zájmu dosažení těhotenství
- *In vitro* fertilizace (IVF) - mimotělní oplodnění

ANTIPIROGESTINY

- **Mifepriston (RU486)**
- Syntetický steroid, užívaný jako abortivum
- Farmakologické ukončení vyvíjejícího se nitroděložního těhotenství do 49 dnů amenorey
- Při sekvenčním použití analoga (misoprostol) do 63 dnů amenorey

ANDROGENY

- ✓ **Testosteron a jeho deriváty**

- ✓ Estery testosteronu

- ✓ **Syntetické androgeny**

- ✓ Methyltestosteron
- ✓ Fluoxymesteron, mestrenolon

- ✓ **Anabolické steroidy**

- ✓ Nandrolon
- ✓ Stanozolol

TESTOSTERON

- ✓ Nezbytný pro vývoj mužských pohlavních orgánů, sestup varlat do skrota
- ✓ Vývoj sekundárně pohlavních znaků muže, nárůst svalové hmoty, vliv na psychiku a chování
- ✓ Společně s HSF je nutný pro spermatogenezi
- ✓ Vzniká v Leydigových buňkách varlat, produkci stimuluje luteinizační hormon (LH) a adenohipofýzy
- ✓ Aktivní forma – dihydrotestosteron – vzniká díky enzymu 5α -reduktáze
- ✓ Použití: hypogonadismus
- ✓ Snížená produkce:
 - ✓ úbytek svalové hmoty, osteoporóza
 - ✓ Vliv na psychické funkce
- ✓ Nežádoucí účinky: u žen - virilizace, hirsutismus, alopecie, u mužů - útlum spermatogeneze, atrofie varlat (inhibice sekrece gonadotropinů)
- ✓ Testosteron může vyvolávat retenci Na^+ a otoky, rizikem při srdeční insuficienci
- ✓ KI: karcinom prostaty, pokročilá benigní hyperplazie prostaty

TESTOSTERON

- Testosteron však působí přímo na androgenní receptory ve tkáni semenotvorných kanálků varlat (stimulace spermatogeneze), v hypothalamu a v adenohypofýze (inhibice sekrece GnRH, ICSH a FSH).
- Testosteron a dihydrotestosteron ovlivňují aktivaci androgenních receptorů genovou transkripci stejně jako ostatní steroidy
- P. o. neúčinný – transdermální aplikace

- **Testosteron undekanoát**
- Esterifikovaný testosteron kys. undekanonou
- Vhodný k p.o. podávání
- V inj. formě: 1x za 10-14 týdnů
- Lipofilní látka
- Indikace: substituční léčba testosteronem u mužského hypogonadismu

TESTOSTERON A DERIVÁTY

- Syntetické deriváty:
- 17α -methyltestosteron
 - P.o. podání, rizikem je poškození jater (17α -alkylované skupiny)
- Mesterolon
 - P.o. podání
 - Bez rizika poškození jater

SUBSTITUČNÍ TERAPIE TESTOSTERONEM

- **Indikace:**
- pouze u mužů s definovaným onemocněním varlat, hypofýzy nebo hypothalamu
- Nasazení předchází diagnostika hodnoty tT pod 8 mmol/l, resp. fT pod 200 pmol/l vyžadují substituci
- Podávání testosteronu má být fyziologické
- Nutné: monitorovat stav prostaty a sledovat hematokrit jsou při terapii testosteronem

TESTOSTERON

Nežádoucí účinky:

- Indukce erytropoézy – vede ke zvýšení viskozity krve a snížení cerebrální perfúze
- Polycytémie, zvýšený hematokrit
- Riziko spánkové apnoe
- Retence natria
- Androgen-dependentní vývoj stavu prostaty

KI:

- karcinom prostaty
- karcinom prsu
- tumor jater
- prolaktinom
- spánková apnoe v anamnéze

ANABOLIKA

- Odvozená od testosteronu
- Snaha vystupňovat anabolické účinky, které vedou k nárůstu svalové hmoty
- Snaha snížit účinky androgenní
- Ve formě esterů – olejové i.m. injekce
- Nandrolon – derivát 19-nortestosteronu
- Stanozolol

INHIBITORY 5 α - REDUKTÁZY

- **Finasterid**
 - Inhibitor 5 α – reductázy, která katalyzuje tvorbu dihydrotestosteronu
 - Vyvolává zmenšení prostaty
 - Indikace: benigní hyperplazie prostaty
- **Dutasterid**
- **Kombinované preparáty:**
 - kombinace dutasterid + tamsulosin
 - = inhibitor 5-alfa-reduktázy + alfa-blokátor (alfa-sympatolytikum)

ANTIANDROGENY

- Antagonisté na receptorech pro androgeny
- Terapie pokročilého karcinomu prostaty
- **Cyproteron acetát**
 - Steroid s gestagenními a antiandrogenními účinky
 - Mechanismus účinku: antagonistá na intracelulárních receptorech
 - Vyvolává změny v ochlupení, inhibici potních žláz, útlum spermatogeneze
 - Pacienti se sexuálními deviacemi
 - Karcinom prostaty
- NÚ: hepatotoxicita

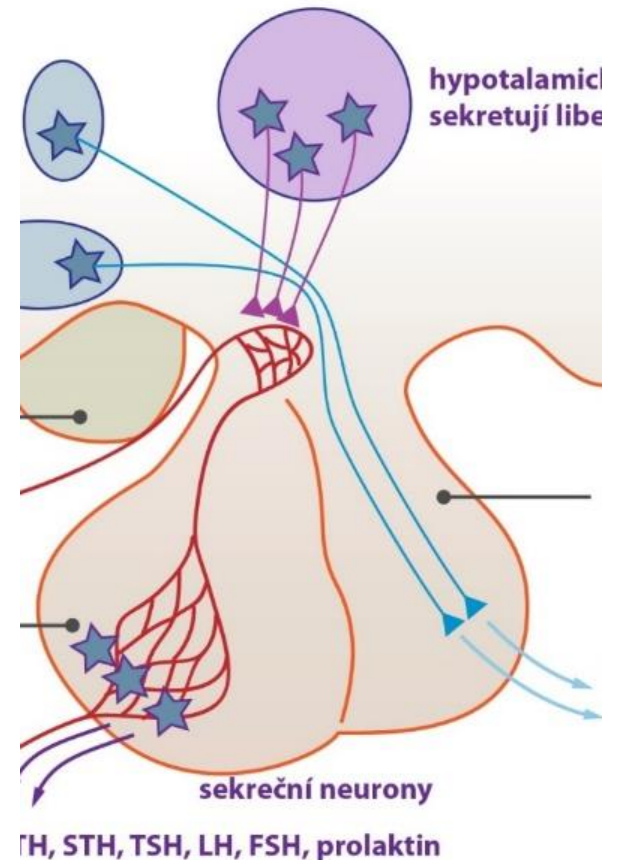
ANTIANDROGENY

- Nesteroidní antagonisté
- Léčba karcinomu prostaty

- **Flutamid**
- Antiandrogen, bez steroidní struktury
- Krátký poločas (podávání 3x denně)
- **Bikalutamid**
- Delší poločas (podávání 1x denně)

HYPOTHALAMO-HYPOFYZÁRNÍ SYSTÉM

- Hypothalamus:
 - Liberiny a statiny
 - Antidiuretický hormon (vazopresin, ADH)
 - Oxytocin
- Hypofýza:
 - Adenohypofýza:
 - Somatotropní hormon (STH)
 - Folikulostimulující hormon (FSH)
 - Thyreotropní hormon (TSH)
 - Luteinizační hormon (LH)
 - Adrenokortikotropní hormon (ACTH)
 - Melanocyty stimulující hormon (MSH)
 - Neurohypofýza



HORMON UVOLŇUJÍCÍ GONADOTROPINY

- Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) = **gonadorelin**
- Řídí uvolňování FSH a LH
- I.v., s.c.
- Diagnostický účel: odlišení hypogonadotropního hypogonadismu vs. konstitučně dané opožděné puberty (normální stimulace LH)
- Analoga GnRH:
 - **Leuprolid**
 - **Goserelin**
 - **Nafarelin**
 - **Buserelin**
- Vyšší afinita k receptorům, delší poločas
- NÚ: vyšší riziko osteoporózy než GnRH
- Intranasální podání
- Stimulační účinky: i.v. aplikace pulzů
- Inhibiční účinky: kontinuální infuze

GnRH + ANALOGA

- Terapeutické použití:
- Léčba žen s hypothalamickým hypogonadismem – k navození/obnovení fertility
- Ke stimulaci pohlavního vývoje u opožděné puberty
- K podpoře luteinizace při umělém oplodnění (po úspěšné ovulaci a implantaci)
- U žen s endometriózou, fibroidy dělohy, syndrom polycystických ovárií
- Biochemická kastrace mužů s karcinomem prostaty
- Léčba kryptorchismu

ANALOGA GNRH

- Leuprolid
- Goserelin
- Růst takových hormonálně závislých buněk karcinomu prsu (buňky s estrogenními receptory (ER) a/nebo progesteronovými receptory (PR, PgR)) je závislý na estrogenních hormonech
- Hormonálně závislé nádory prostaty, prsu

- Nafarelin
- při endometrióze

- Buserelin
- při endometrióze, myomatóze dělohy, umělém oplodnění či u některých nádorů (zejm. prsu)

HYPOTHALAMICKÉ HORMONY

- Faktor uvolňující růstový hormon, **somatoliberin**
- = growth hormone releasing factor (GHRH)
- Udržuje stálou sekreci růstového hormonu bez „down regulace“
- Analog **sermorelin**
- Použití v dg, terapie u jedinců s defektem GHRH, aplik. několikrát denně
- V porovnání s růstovým hormonem je zachována zpětná vazba
- **Somatostatin (GHIH)**
 - Inhibice sekrece hormonů v adenohipofýze, v pankreatu sekreci inzulínu a glukagonu, v GIT sekreci gastrinu, CCK
- Analoga somatostatínu:
- **LANREOTID**
 - s. c. podání 1x za 14 dní
- **OKTREOTID**
 - s. c. podání 1x za 4 týdny
 - Indikován u akromegálie a symptomatické léčby nádorů GIT, karcinoidu
 - NÚ: poruchy GIT, steatorea, průjemy

HYPOTHALAMICKÉ HORMONY

- **Hormon uvolňující thyreotropin, thyreoliberin (TRH)**
- Analog protirelin
- Použití k diagnostice - citlivý test pro vyšetření štítné žlázy; k vyšetření sekrece prolaktinu u nemocných s akromegálií
- **Hormon uvolňující kortikotropin (CRH)**
- Řídí sekreci kortikotropinu a beta-endorfinu v adenohipofýze
- K dif. diagnostice
- Analog kortikorelin

HORMONY ADENOHYPOFÝZY

- **Somatotropin, růstový hormon (GH)**
- Stimulace normálního růstu
- Léčebně – připraven genovou technologií
- U pac., u kterých je retardace růstu způsobena nedostatečnou funkcí hypofýzy:
- Turnerův sy, hypofyzární nanismus (trpasličí růst)
- Inj. podávání, délka léčby až roky

- Nadprodukce somatotropinu:
- Nádor adenohypofýzy – léčba chirurgicky nebo radioterapií
- Použití agonistů dopaminových receptorů

HORMONY ADENOHYPOFÝZY

- **Adrenokortikotropní hormon, kortikotropin (ACTH)**
- Analog tetrakosaktid
- Stimulace syntézy a rychlost vyplavování glukokortikoidů
- Krátký účinek, význam v diagnostice
- **Thyreotropin**
- Stimulace činnosti štítné žlázy, zvyšuje vychytávání jodu ... aktivace epitelu štítné žlázy

OXYTOCIN

- Hormony neurohypofýzy
- Oligopeptid, syntetizován v mozku, ováriích, testes
- Kontrakce hladké svaloviny uteru
- Mechanismus: oxytocin snižuje membránový potenciál, buňky se depolarizují a zvýší se spontánní frekvence AP
- Účinek závisí na koncentraci
- Parenterální podání, rychle se odbourává peptidázami, účinek je velmi krátký
- V porodnictví k navození a stimulaci porodu

PROLAKTIN

- Pulzní sekrece, pod kontrolou hypothalamických hormonů (prolaktorelin, prolaktostatin)
- GnRH, TRH, estrogény zvyšují sekreci
- Dopamin je silným inhibítozem vylučování prolaktinu
- Řízení ejakce mléka, proliferace a diferenciace tkáně prsu během těhotenství
- Tlumí osu hypothalamus – hypofýza – gonády
- Samotný prolaktin se terapeuticky nepoužívá

LÉČBA PROLAKTINOVÉ DYSBALANCE

Inhibitory sekrece prolaktinu

Agonisté dopaminových receptorů:

- **Bromokriptin**
 - Polosyntetický námelový alkaloid
- **Kabergolin**
 - Agonista D₂ receptorů, prodloužený účinek
 - Podávání 1-2x týdně
- **Tergurid**
 - Agonista/antagonista D₂ receptorů
 - Méně NÚ než bromokriptin a lisurid
- **Quinagolid**



DĚKUJI ZA POZORNOST