

**M U N I  
M E D**

# **Pohlavní hormony Substituční hormonální terapie**

# Hypotalamo-hypofyzární osa

**GONADOLIBERIN (GnRH) ⇒ gonadotropní hormony (FSH, LH)**

⇒ estrogeny, gestageny, androgeny

- uvolňování **pulzní**
- nejprve **FSH** (stimulace růstu folikulů) ⇒ produkce estrogenů
- později **LH** (tvorba žlutého tělíska) ⇒ produkce progesteronu

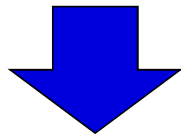
**FSH** ⇒ spermatogeneze v Sertoliho buňkách varlat

**LH** ⇒ produkce androgenů v Leydigových buňkách varlat

# Inhibitory/analoga GONADOLIBERINU

## „SUPERAGONISTÉ“

- GOSERELIN (*předpl. inj. stříkačka*)
- TRIPTORELIN
- LEUPRORELIN
- NAFARELIN (*nas. spr.*)



## ANTAGONISTÉ

- GANIRELIX
- CETRORELIX
- DEGARELIX

Nejprve stimulace ⇒ **mechanismus negativní zpětné vazby + desenzitizace receptorů**  
⇒ **útlum sekrece gonadotropních buněk hypofýzy** ⇒ **ÚTLUM SEKRECE LH A FSH**

## INDIKACE

- endometrióza, děložní myomatózy
- asistovaná reprodukce
- *pubertas praecox* (lék 1. volby)
- Ca prostaty , prsu (*lék 2. volby*)
- chemická kastrace

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY U ŽEN

- projevy jako u menopauzy (návaly horka, pocení, amenorea, labilita, hyperlipidémie, bolest hlavy)
- při dlouhodobé terapii **osteoporóza**

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY U MUŽŮ

- ztráta libida, impotence, atrofie varlat

# Analoga FSH, LH

Skrece ovlivněna:

- + GnRH
- pohlavní hormony

**FOLITROPIN  $\alpha, \beta$  - s.c., i.m.**

**LUTROPIN  $\alpha$  - s.c**

## INDIKACE:

### Substituce FSH:

- anovulační cykly
- PCOS (*nepoměr FSH a LH  $\Rightarrow$  folikuly rostou, ale nedozrávají*) – léčivo 2. volby
- porušená spermatogeneze z nedostatku FSH

### Substituce LH:

- luteální dysfunkce u žen
- nedostatek LH u mužů :  
vrozený (*Pasqualiniho syndrom*)  
získaný (*tumor hypofýzy*)
- kryptorchismus u chlapců

# Antagonisté FSH,LH

## DANAZOL

- syntetický steroidní hormon, inhibuje sekreci FSH a LH

### INDIKACE:

- endometrióza
- pubertas praecox
- mastopatie  
(způsobená nadměrnou tvorbou LH)

### NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- u žen *androgenizace*
- bolesti hlavy, závratě, nauzea
- poruchy spermatogeneze
- zvýšené hodnoty jaterních testů
- snížení HDL - riziko aterosklerózy
- diabetogenní účinek

**MUNI  
MED**

# **STEROIDNÍ HORMONY**

# Biosyntéza steroidních hormonů

**CHOLESTEROL**

*desmoláza*

**PREGNENOLON**

*17- $\alpha$ -hydroxyláza*

**17- hydroxy  
PREGNENOLON**

*lyáza*

**Dihydroepi  
ANDROSTERON,  
(DHEAS)**

*dehydrogenáza*

**ANDROSTENDION**

**PROGESTERON**

*$\alpha$ -hydroxyláza*

**17- hydroxy  
PROGESTERON**

*lyáza*

**ANDROSTENDION**

*dehydrogenáza*

**TESTOSTERON**

*5- $\alpha$  reduktáza*

**Dihydro TESTOSTERON (DHT)**

Hormony  
kůry  
nadledvin

**ESTRIOL**

**ESTRON**

*Periferní  
aromatáza*

*dehydrogenáza*

**ESTRADIOL**

*Periferní  
aromatáza*



# Mechanismus účinku steroidních hormonů

Ovlivnění genové exprese přes **intracelulární receptory**

## Estrogen-dependentní tkáně:

ER- $\alpha$ : vaječníky, varlata, děloha, prsa, kosti, játra, bílá tuková tkáň, CNS

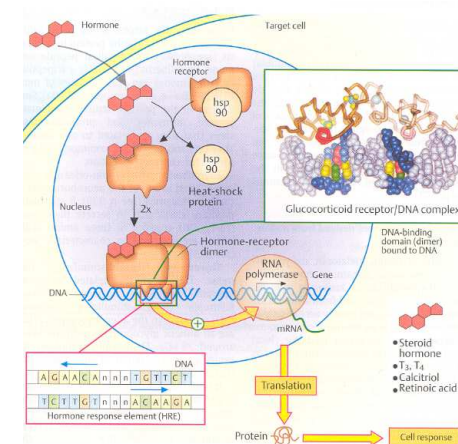
ER- $\beta$ : vaječníky, varlata, kosti, prostatě, tlustém střevě a slinných žlázách

## Progesteron-dependentní tkáně:

hypotalamus, hypofýza, reprodukční orgány,  
CNS...

## Androgen-dependentní tkáně:

hypotalamus, hypofýza, reprodukční orgány,  
CNS...ale také kůže



# Účinky ESTROGENŮ

- Růst pohlavních orgánů, sekundární pohlavní znaky
- Stimulace osteoblastů
- Ovlivnění trofiky kůže
- Psychika, libido
- Proliferace ep.bb endometria, kontraktility myometria
- Snížení pH pochvy, konzistence cervikální hlenové zátky
- Ovlivnění Na<sup>+</sup> a vody v ledvinách ⇒ **retence vody a solí**
- Inhibice uvolňování erythropoetinu **pohotovost k tromboembolii**
- Koncentrace cholesterolu ve žluči ⇒ možný vznik **cholelitiázy**
- Lipoproteiny ↑ HDL ↓ LDL

# Účinky GESTAGENŮ

- Děložní sliznice
- Snížení kontraktility dělohy, zvýšení viskozity hlenové zátky
- Společně s prolaktinem stimulace mléčnou žlázu
- Ovlivnění termoregulačního centra v hypotalamu
- **Zvyšuje pohotovost k epileptickým záchvatům**
- Deprese a poruchy chování
- Tlumí sekreci LH ⇒ brání dozrávání dalšího folikulu
- **Snížení glukózové tolerance**
- Snížení účinku aldosteronu ⇒ **zvýšené vylučování Na<sup>+</sup> iontů a vody**
- **Snížení počtu estrogenových receptorů**, urychlení degradace estrogenů na periférii

# Účinky ANDROGENŮ

## U MUŽŮ:

*Produkovány především v Leydigových buňkách varlat*

- vývoj mužských pohlavních orgánů
- rozvoj mužských sekundárních pohlavních znaků
- anabolické působení (růst svalové hmoty, zvýšená erytropoéza)
- vliv na CNS

## U ŽEN:

*Produkovány v kůře nadledvin*

- řízení růstu ochlupení tzv. „ženského typu“
- udržování libida
- jsou prekurzory estrogenů v periferních tkáních

# ESTROGENY

## PŘIROZENÉ ESTROGENY

- ESTRADIOL (E. HEMIHYDRÁT), ESTRON, ESTRIOL

## SYNTETICKÉ ESTROGENY

- ETHINYLESTRADIOL

## ESTERY ESTRADIOLU

- ESTRADIOL VALERÁT, ESTRADIOL BENZOÁT

# INDIKACE ESTROGENŮ

- **SUBSTITUČNÍ TERAPIE**
  - při hypogonadismu ve fertilním období ženy
  - po ovariectomii
  - klimakterický syndrom (HRT)
- **HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA**

# ANTIESTROGENY

## 1. Blokující estrogenové receptory

- **KLOMIFEN** – parciální antagonist
- **TAMOXIFEN, RALOXIFEN**  
tzv. dualisté s tkáňově selektivním účinkem
- **FULVESTRANT** - full antagonist

## 2. Ovlivňující metabolismus estrogenů

- **ANASTROZOL, LETROZOL**  
= Inhibitory periferní aromatázy  
(blokáda konverze androgenů na estrogeny na periférii)

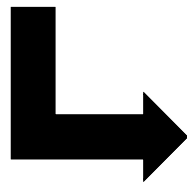
# INDIKACE ANTIESTROGENŮ

- **PCOS** - lék 1. volby – **KLOMIFEN**
- **Terapie ANOVULAČNÍ STERILITY** **KLOMIFEN**
- **Léčba mužské sterility** **KLOMIFEN**
- **Provokace ovulace při asistované reprodukci** **KLOMIFEN**
- **Terapie osteoporózy** - lék 2. volby **RALOXIFEN**
- **Terapie hormonálně dependentního karcinomu prsu** - **TAMOXIFEN**  
u postmenopauzálních žen **ANASTROZOL, LETROZOL**



# GESTAGENY

- PŘIROZENÝ (endogenní) PROGESTERON
- SYNTETICKÉ GESTAGENY = PROGESTINY



## ROZDĚLENÍ

- dle chemické struktury  
pregnany, estrany, gonany
- dle generací  
I. generace, II. generace, III. generace
- dle zbytkové androgenní aktivity  
klinicky nejužitečnější

# Gestageny dle androgenní aktivity

- S androgenním účinkem  
**LEVONORGESTREL**, NORETHISTERON ACETÁT
- Androgenně neutrální:  
**DESOGESTREL, GESTODEN**, NORGESTIMAT
- S antiandrogenním účinkem:  
**CYPROTERON ACETÁT, DIENOGEST**, CHLORMADINON ACETÁT
- S antiandrogenním účinkem a antimineralokortikoidním účinkem:  
**DROSPIRENON**

# Indikace GESTAGENŮ

- **KONTRACEPTIVA**
- **HRT**
- Amenorea
- Při nedostatečné produkci v 1. trimestru
- **ENDOMETRIÓZA DIENOGEST**
- **HIRSUTISMUS** Užívány gestageny s antiandrogen.účinkem **CYPROTERON ACETÁT, DIENOGEST**
- **ASISTOVANÁ REPRODUKCE** častěji používány analoga gonadoliberinu/FSH,LH
- **DĚLOŽNÍ MYOMATÓZA**

Předoperační terapie děložních myomů (max. 3 měsíce)

Riziko závažného poškození jater (8/2018)

# ANTIGESTAGENY

## **MIFEPRISTON** (pilulka RU486)

Antagonista progesteronových a GKK receptorů

### **INDIKACE**

abortivum po p.o. podání (+ podání prostaglandinu) – pouze ve zdravot. zařízení! Lze podat max. do 49 dní amenorey.

*600mg (3tbl.) mifepristonu + po 36-48hod. 400 mg misoprostolu*

*Zkouší se možnost využití při Cushingově chorobě*

# ANDROGENY

Testosteron, dihydrotestosteron (DHT)

## SUBSTITUČNÍ TERAPIE U MUŽŮ

- ✓ hypogonadismus
- ✓ transsexuální přeměny

**HRT** – v případě nedostatečné odezvy na estrogeny + gestageny

Testosteron izobutyrate + estradiol benzoát

**NÚ:** hirsutismus, seborea, akné, dyslipidémie

Dříve TERAPIE KARCINOMU PRSU, dnes dávána přednost antiestrogenům

# ANTIANDROGENY

## 1. Látky blokující androgenové receptory

STEROIDNÍ LÁTKY

**CYPROTERON ACETÁT** – kompetitivní antagonist testosteron. Rp  
+ NZV snižuje sekreci LH; má i gestagenní vlastnosti

**SPIRONOLAKTON** (17- $\alpha$  hydroxyprogesteron) antagonist aldosteronu  
schopný také blokovat androgenní receptory- pouze na periférii. Má také  
antiestrogenní a slabý gestagenní účinek

NESTEROIDNÍ LÁTKY

### **FLUTAMID**

Jeho aktivní metabolit dihydroxyflutamid blokuje androgenní receptory na periférii

### **BIKALUTAMID**

Má delší biologický poločas než flutamid.

# ANTIANDROGENY

## 2. Látky ovlivňující metabolismus androgenů

**FINASTERID** - inhibitor 5-  $\alpha$  reduktázy

Blokáda přeměny testosteronu na účinnější dihydrotestosteron

**KETOKONAZOL** – imidazolové antimykotikum – inhibitor 17- $\alpha$ -hydroxylázy

Inhibuje syntézu kortizolu, aldosteronu a androgenů v nadledvinách i v Leydigových b.

# INDIKACE ANTIANDROGENŮ

- Léčba androgen-dependentních nádorů (karcinom prostaty)  
**FLUTAMID, BIKALUTAMID**
- Léčba hypersexuality **CYPROTERON ACETÁT**
- Léčba hyperandrogenních stavů u žen (hirsutismus, zvýšená sekrece mazových žláz...)  
**CYPROTERON ACETÁT**
- Složka HRT a HAK - antiandrogeny s gestagenovou aktivitou **DROSPIRENON**
- Benigní hyperplázie prostaty **FINASTERID**
- Léčba Cushingovy choroby **KETOKONAZOL**
- Androgenně podmíněná alopecie **FINASTERID, KETOKONAZOL**



# HLAVNÍ INDIKACE

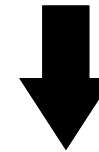
## analogů estrogeneru a progesteronu

Hormonální  
antikoncepce  
HAK, COC



Combined Oral Contraception  
Kombinovaná orální kontracepce

Hormonální  
substituční terapie  
HST, HRT



Hormonal Replacement  
Therapy

# Hormonální kontracepce

## Dle plánu užívání:

- Dlouhodobě podávaná
- Postkoitální

## Dle počtu LL:

- 1 = progestinová
- 2 = kombinovaná

## Dle lékové formy:

- Perorální
- Parenterální

## Podle počtu fází:

- Monofázické
- Bifázické
- Trifázické

## Podle typu a dávky estrogenu

ETHINYLESTRADIOL (EE)	15 - 20 µg
ESTRADIOL VALERÁT	30 - 35 (37,5) µg
	40 - 50 µg

## Podle typu progestinu

- Androgenní
  - Neutrální
  - Antiandrogenní
  - Atypické
- LEVONORGESTREL,  
DESOGESTREL, GESTODEN,  
CYPROTERON ACETÁT, DIENOGEST  
DROSPIRENON

## Podle režimu užívání:

- 21 dní užívání + 7 dní placebo
- 21 dní užívání + 7 dní přestávka
- 24 dní užívání + 4 dny placebo
- 24 dní užívání + 4 dny přestávka
- 26 dní užívání + 2 dny placebo
- 3 měsíce užívání + 7 dní přestávka
- Kontinuální užívání

## HAK s dalšími indikacemi

než pouze plánování rodičovství

# Postkoitální hormonální kontracepce

**LEVONORGESTREL** *ESCAPELLE*<sup>®</sup>, *POSTINOR-2*<sup>®</sup>, *NULSORA*<sup>®</sup>

2x 750 µg (5x – 10x vyšší dávka než v tbl pro COC)

## **MECHANISMUS ÚČINKU:**

snížení motility vejcovodů, atrofické změny endometria, suprese nebo oddálení ovulace

**ULIPRISTAL** *ELLAONE*<sup>®</sup> (30mg)

= selektivní modulátor progesteronových receptorů SPRM

## **MECHANISMUS ÚČINKU:**

inhibice proliferace endometria, navození apoptózy buněk endometria, inhibice/opoždění ovulace, odložení prasknutí folikulu

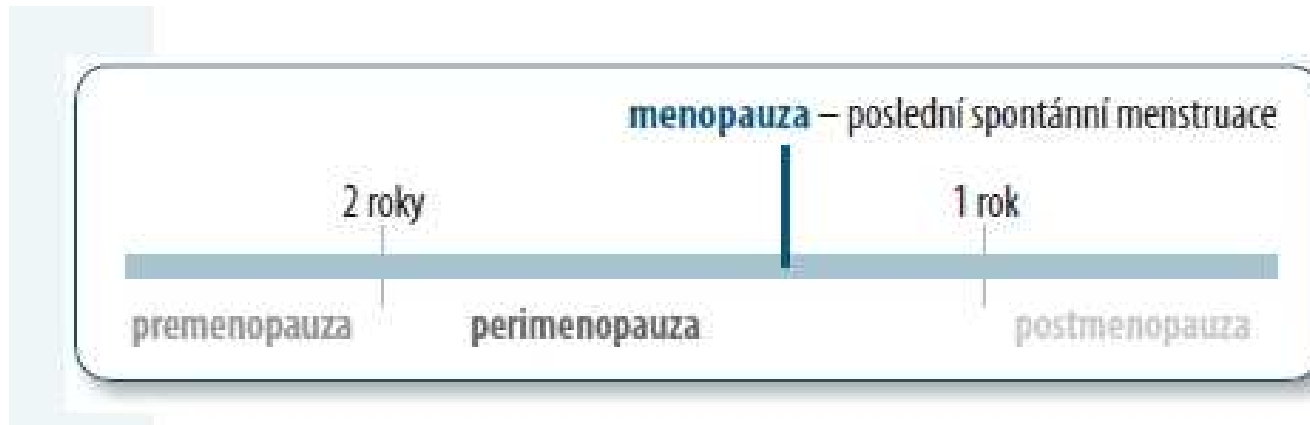
# **HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE**

## **SUBSTITUČNÍ TERAPIE**

- v období klimaktéria a v postmenopauze
- po ovariectomii (předčasná menopauza)

# MENOPAUAZA

= poslední menstruační krvácení



Nastává mezi 45. a 55. rokem věku

Lze určit pouze retrospektivně - krvácení, po kterém se 1 rok menstruace nedostavila

Termín **MENOPAUAZA** je zaužívaný pro celé období vyhasínání ovariální aktivity.  
Tj. i pro období perimenopauzy + postmenopauzy

# Změny v období menopauzy

## KLIMAKTERICKÝ SYNDROM

- **VAZOMOTORICKÉ poruchy** Návaly horka, pocení, bolesti hlavy
- **PSYCHICKÉ poruchy** Poruchy nálad, deprese, úzkosti, únava, nespavost, snížení libida
- **SOMATICKÉ poruchy** Bolesti kloubů, poruchy srdečního rytmu

## ESTROGEN-DEFICITNÍ SYNDROM

- **ORGANICKÝ**
  - **METABOLICKÝ**
- Ovlivnění lipidového a glukózového metabolismu ⇒ ↑KVS
- ATROFIE tkání pánve : zevní genitál, pochva, močový měchýř, uretra, závěsný pánevní aparát ⇒ INKONTINENCE  
ATROFIE POJIVOVÝCH TKÁNÍ  
⇒ dystrofie až atrofie kůže  
⇒ zvýšené vypadávání vlasů  
⇒ OSTEOPORÓZA (aktivace osteoklastů, snížená sekrece kalcitoninu, zvýšená citlivost buněk na parathormon)

# Možnosti HST

1. Estrogenní substituční terapie
2. Kombinovaná substituční terapie (estrogeny + gestageny)
3. Kombinace estrogenů s androgeny
4. Terapie STEARs **TIBOLON**
5. Terapie SERM **RALOXIFEN**
6. Lokální vaginální terapie

# Estrogenní substituční terapie

Terapie samotnými estrogeny je možná pouze u pacientek po hysterektomii !!  
(proliferační účinek estrogenů)

## POUŽÍVANÁ LÉČIVA

- Přírodní estrogeny  
(ESTRADIOL HEMIHYDRÁT, **ESTRIOL**)
- Konjugované estrogeny (**CEE**)\*

## REŽIMY PODÁVÁNÍ

- Cyklický (21 dnů + 7 dní pauza)
- Kontinuální (28 dní bez pauzy)

## LÉKOVÉ FORMY

- **PERORÁLNÍ** *ESTROFEM*<sup>®</sup>, *OVESTIN*<sup>®</sup>
- **TRANSDERMÁLNÍ**  
TTS náplast: *CLIMARA*<sup>®</sup>  
Sprej: *LENZETTO*<sup>®</sup>  
Gel: (aplikace na kůži stehna) *OESTROGEL*<sup>®</sup>
- **INTRAMUSKULÁRNÍ**  
*NEOFOLLIN*<sup>®</sup> – estradiol valerát  
*AGOFOLLIN DEPOT*<sup>®</sup> - estradiol benzoát

---

\* CEE = conjugated equine estrogens – izolováno z moči březích klisen



# KOMBINOVANÁ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

**Terapie u pacientek s intaktní dělohou**

Estrogenová složka: *estradiol hemihydrát, estery estradiolu*

Gestagenová složka: *dyhydrogesteron, norethisteron, drospirenon  
medroxyprogesteron, levonorgestrel, cyproteron acetát,*

## **GESTAGEN MŮŽE BÝT PODÁVÁN**

- **Kontinuálně** - po celou dobu společně s estradiolem
- **Sekvenčně** –pouze ve 2. polovině cyklu (od 15. do 28. dne cyklu)

# KOMBINACE ESTROGENŮ S ANROGENY

U pacientek s nedostatečnou odezvou na předchozí HRT

Estrogenová složka: ESTRADIOL BENZOÁT

Androgenová složka: TESTOSTERON IZOBUTYRÁT

*FOLIVIRIN® inj. (i.m.)*

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:

Hirsutismus, seborea, akné, dyslipidémie

# TERAPIE STEARs

Selective **T**issue **E**strogenic **A**ctivity **R**egulators

**TIBOLON** *LADYBON<sup>®</sup> tbl., LIVIAL<sup>®</sup> tbl.*

Proléčivo ⇒ biotransformuje se na tři účinné metabolity mající **efekt estrogenní, progestinový i slabý androgenní.**

**Není nutné kombinovat s estrogeny nebo progestiny !**

Příznivě ovlivňuje vazomotorické příznaky klimakt. syndromu.

Snížení výskytu fraktur

## INDIKACE

- **HRT**
- **Prevence osteoporózy**

**NÚ:** Zvýšené riziko recidivy karcinomu prsu, zvýšené riziko CMP

# TERAPIE SERM

Selective Estrogenic Receptor Modulator

## RALOXIFEN *EVISTA*<sup>®</sup>

- syntetická, nehormonální látka
- V různých tkáních má rozdílný efekt na estrogenové receptory

**ANTAGONISTICKÉ** – hypotalamus, prs, děloha

**AGONISTICKÉ** – kosti, játra ➔ působí pozitivně na postmenopauzální osteoporózu a na metabolismus cholesterolu

## INDIKACE:

- Léčba a prevence osteoporózy postmenopauzálních žen s vysokým rizikem fraktur (lék 2. volby)

**KI:** žilní insuficience, plicní embolizace, jaterní insuf. a cholelitiáza, renální insuf.

# LOKÁLNÍ VAGINÁLNÍ TERAPIE

Estrogeny: **ESTRIOL, ESTRADIOL, PROMESTRIEN**

## Lékové formy:

- Vaginální tableta *VAGIFEM*<sup>®</sup>
- Vaginální globule *OVESTIN*<sup>®</sup>
- Vaginální krém *OVESTIN*<sup>®</sup>, *LINOLADIOL*<sup>®</sup>

*Fixní kombinace s laktobacily (úprava pH): GYNOFLOR*<sup>®</sup>

## Indikace:

- Terapie atrofické vaginitidy
- Inkontinence, prolaps uteru
- Pacientky s KI pro systémovou HRT

# DOBA UŽÍVÁNÍ HRT

- Krátkodobé užívání < 5 let
- Užívání 5 – 10 let
- Užívání delší než 10 let

S délkou užívání narůstá riziko některých nežádoucích účinků  
**(vliv na hormonálně dependentní karcinom)**

Jiné NÚ se naopak objevují především při zahájení terapie  
**(trombembolie)**

# KONTRAIKACE HRT

- Hormonálně dependentní nádory *v osobní nebo rodinné anamnéze, i podezření na ně*
- Tromboembolické příhody *v osobní nebo rodinné anamnéze*
- Rozsáhlé varixy
- Aktivní hepatopatie, zvýšené hodnoty jaterních transamináz
- Neléčená hyperplázie endometria
- Krvácení z dělohy nejasné etiologie

# Alternativa k HRT: nehormonální léčba

Nesteroidní látky **přírodního původu** (včelí produkty, koenzym Q, rostliny) **různých chemických struktur** (Isoflavony, prenylované flavonoidy, lignany) , které se **účinkem podobají estrogenům** a mají afinitu k receptorům  $ER\alpha$  a  $ER\beta$ .

## FYTOESTROGENY

- sójové boby a klíčky
- červený jetel
- vojtěška
- amaranth
- ženšen
- slupky červené vinné révy
- chmel – (způsob. gynekomastie a poruchy plodnosti u pivařů)

