

Pohlavní hormony

Substituční hormonální terapie

Pohlavní hormony

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

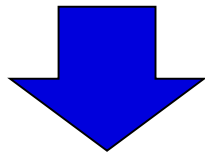
Inhibitory/analoga GONADOLIBERINU

„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**

Goserelin

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

Skreće ovlivněna:

- + GnRH
- pohlavní hormony

FOLITROPIN α, β - s.c., i.m.

LUTROPIN α - 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- α -hydroxyláza

**17- hydroxy
PREGNENOLON**

lyáza

**Dihydroepi
ANDROSTERON,
(DHEAS)**

dehydrogenáza

ANDROSTENDION

PROGESTERON

α -hydroxyláza

**17- hydroxy
PROGESTERON**

lyáza

ANDROSTENDION

dehydrogenáza

TESTOSTERON

5- α reduktáza

Dihydro TESTOSTERON (DHT)

Hormony
kůry
nadledvin

ESTRIOL

ESTRON

*Periferní
aromatáza*

dehydrogenáza

*Periferní
aromatáza*

ESTRADIOL

Mechanismus účinku steroidních hormonů

Ovlivnění genové exprese přes **intracelulární receptory**

Estrogen-dependentní tkáně:

ER- α : vaječníky, varlata, děloha, prsa, kosti, játra, bílá tuková tkáň, CNS

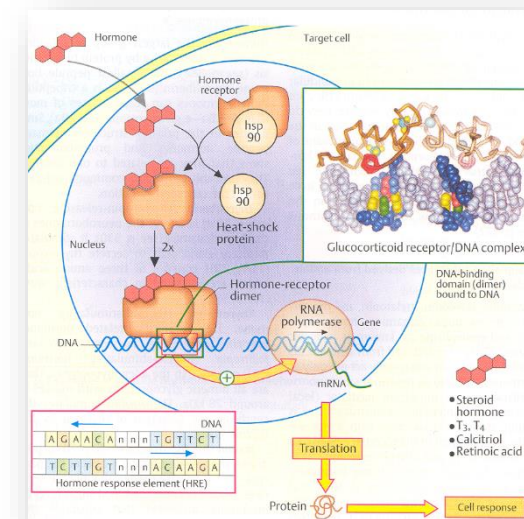
ER- β : vaječníky, varlata, kosti, prostatě, tlustém střevě a slinných žlázách

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, kontraktivity myometria
- Snížení pH pochvy, konzistence cervikální hlenové zátky
- Ovlivnění Na⁺ 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⁺ 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 erythropoéza)
- vliv na CNS

U ŽEN:

Produkovány v kůře nadledvin

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

INDIKACE ESTROGENŮ

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

ESTROGENY

PŘIROZENÉ ESTROGENY

- ESTRADIOL (E. HEMIHYDRÁT), ESTRON, ESTRIOL

SYNTETICKÉ ESTROGENY

- ETHINYLESTRADIOL

ESTERY ESTRADIOLU

- ESTRADIOL VALERÁT, ESTRADIOL BENZOÁT

ANTIESTROGENY

1. Blokující estrogenové receptory

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

2. Ovlivňující metabolismus estrogenů

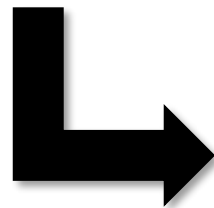
- **ANASTROZOL, LETROZOL**
= Inhibitory periferní aromatázy
(blokáda konverze androgenů na estrogeny na periférii)

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

ANTIGESTAGENY

MIFEPRISTON (pilulka RU486)

Antagonista progesteronových a GKK receptorů

INDIKACE

Abortivum, 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- α 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- α reductázy

Blokáda přeměny testosteronu na účinnější dihydrotestosteron

KETOKONAZOL – imidazolové antimykotikum – inhibitor 17- α -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 lékové formy:

-
-

Dle počtu LL:

-
-

Podle počtu fází:

-
-
-

Podle typu a dávky estrogenu

Podle typu progestinu

-
-
-
-

Podle režimu užívání:

-
-
-
-
-
-
-

HAK s dalšími indikacemi

než pouze plánování rodičovství

Postkoitální hormonální kontracepce

LEVONORGESTREL *ESCAPELLE*[®], *POSTINOR-2*[®], *NULSORA*[®]

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*[®] (30mg)

= selektivní modulátor progesteronových receptorů SPRM

MECHANISMUS ÚČINKU:

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

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

Vyberte vhodný typ HAK pro danou ženu

- 1) 15 let, akné, mastná plet'
- 2) 18 let, nekuřačka, nadváha, obává se otoků a nárůstu hmotnosti
- 3) 25 let, nekuřačka, zapomíná pravidelně užívat p.o. HAK
- 4) 30 let, kouří 10 cigaret denně, TK 130/85
- 5) 30 let, 15 týdnů po porodu, kojí, další dítě chce do 2 let
- 6) 35 let, 3 děti, další neplánuje

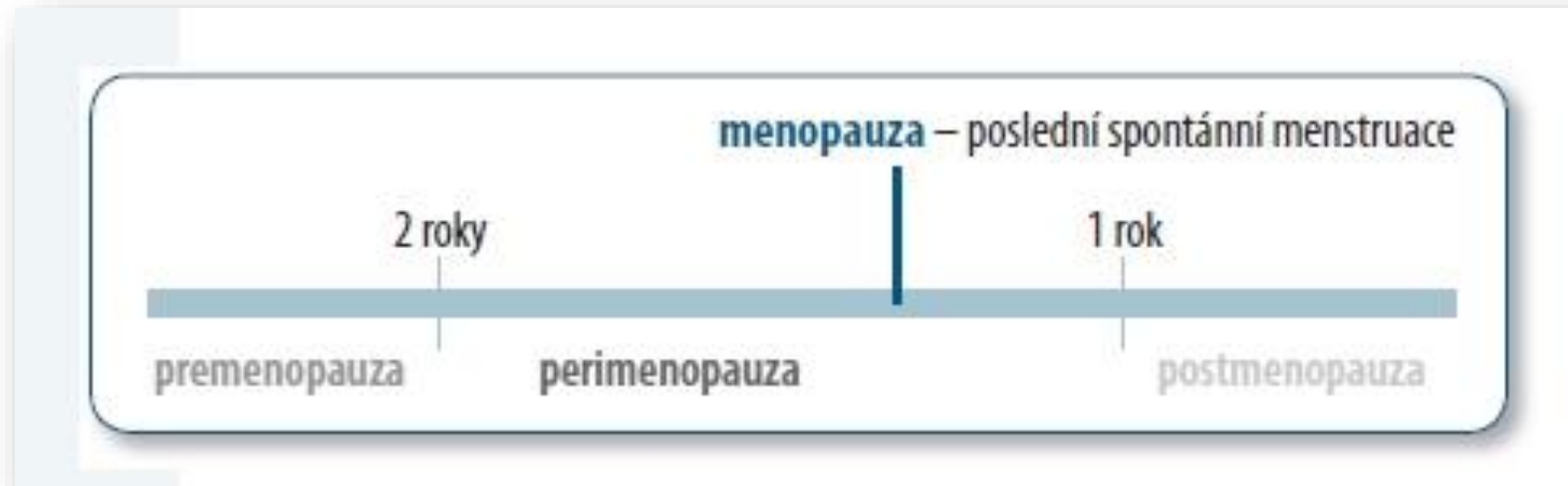
HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

SUBSTITUČNÍ TERAPIE

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

MENOPAUZA

= poslední menstruační krvácení



Nastává mezi 45. a 55. rokem věku

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

Termín **MENOPAUZA** 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

- Přirozené estrogeny (ESTRADIOL HEMIHYDRÁT, **ESTRIOL**)
- Konjugované estrogeny (**CEE**)*

REŽIMY PODÁVÁNÍ

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

LÉKOVÉ FORMY

- **PERORÁLNÍ** *ESTROFEM*[®], *OVESTIN*[®]
- **TRANSDERMÁLNÍ**
TTS náplast: *CLIMARA*[®]
Sprej: *LENZETTO*[®]
Gel: (aplikace na kůži stehna) *OESTROGEL*[®]
- **INTRAMUSKULÁRNÍ**
NEOFOLLIN[®] – estradiol valerát
AGOFOLLIN DEPOT[®] - 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[®] tbl., LIVIAL[®] 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 **E**strogenic **R**eceptor **M**odulator

RALOXIFEN *EVISTA*®

- 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*[®]
- Vaginální globule *OVESTIN*[®]
- Vaginální krém *OVESTIN*[®], *LINOLADIOL*[®]

Fixní kombinace s laktobacily (úprava pH): GYNOFLOR[®]

Indikace:

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

KONTRAIKACE HRT

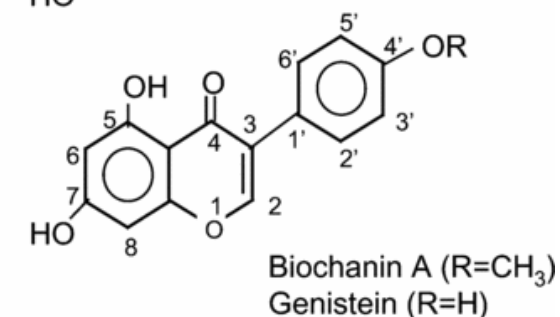
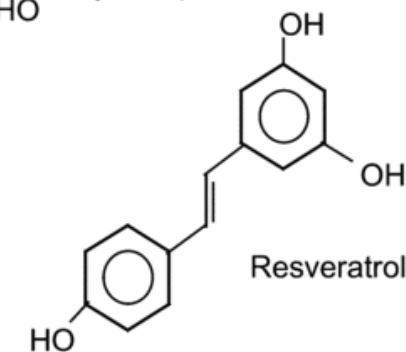
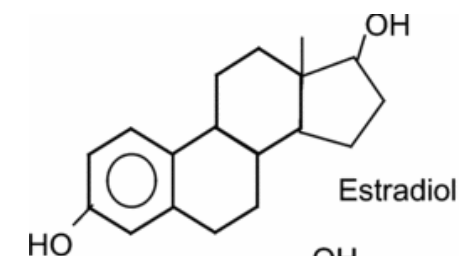
- Hormonálně dependentní nádory *v osobní nebo rodinné anamnéze, i podezření na ně*
- Tromboembolické příhody *v osobní nebo rodinné anamnéze*
- Rozsáhlé varixy
- Aktivní hepatopatie, zvýšené hodnoty jaterních transamináz
- Neléčená hyperplázie endometria
- Krvácení z dělohy nejasné etiologie

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)



Vyberte vhodný typ HRT pro danou ženu

- 1) v perimenopauze, s intaktní dělohou, s rizikem osteoporózy
- 2) 1 rok po menopauze, s intaktní dělohou, zapomíná na p.o. aplikaci
- 3) v postmenopauze, po hysterektomii
- 4) v postmenopauze, výrazné varixy, v anamnéze trombóza vén DK

AKTIVITA

- 1) Syndrom polycystických ovaríí
- 2) Hypogonadismus u mužů
- 3) Hormonálně dependentní karcinom prsu u postmenopauzální ženy
- 4) Hormonálně dependentní karcinom prostaty
- 5) Stimulace před asistovanou reprodukcí
- 6) Děložní myomatóza
- 7) Léčba hyperandrogenních stavů u žen
- 8) Pubertas praecox
- 9) Terapie sexuální deviace-hepersexuality
- 10) Endometrióza
- 11) Luteální dysfunkce u žen