

Inovace bakalářského studijního oboru Aplikovaná chemie

<http://aplchem.upol.cz>

CZ.1.07/2.2.00/15.0247

Tento projekt je spolufinancován
Evropským sociálním fondem a státním
rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



OKRESNÍ HOSPODÁŘSKÁ
KOMORA OLOMOUC

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

POHLAVNÍ HORMONY

Estrogeny, gestageny, androgeny



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace bakalářského
studijního oboru Aplikovaná
chemie

Biosyntéza

- Androgeny – intersticiální buňky varlat
 - Estrogeny – Graafův folikul
 - Progesteron – žluté tělísko
-
- Základní prekurzor – **Pregnenolon** (z cholesterolu) → **Progesteron**
Pregnenolon → **Androstendion** → **Testosteron** → **Dihydrotestosteron** (enzym **5 α -reduktáza**)
Dihydrotestosteron → **Estron** (enzym **aromatáza**) → **Estriol**
Testosteron → **Estradiol** (aromatáza) → Estron

ŽENSKÉ POHLAVNÍ HORMONY

- Estrogeny – přirozený hormon **Estradiol** a jeho metabolity estron a estriol
syntetický estrogen etinylestradiol
- Gestageny – progesteron a syntetické progestiny
 - regulace menstruačního cyklu
 - Substituční léčba po menopauze – prevence osteoporózy
 - Léčba hormonálně dependentních nádorů (prsu, ovaria)

Menstruační cyklus

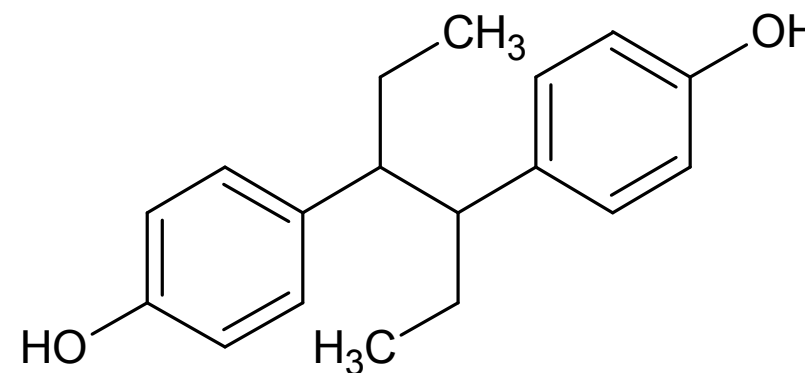
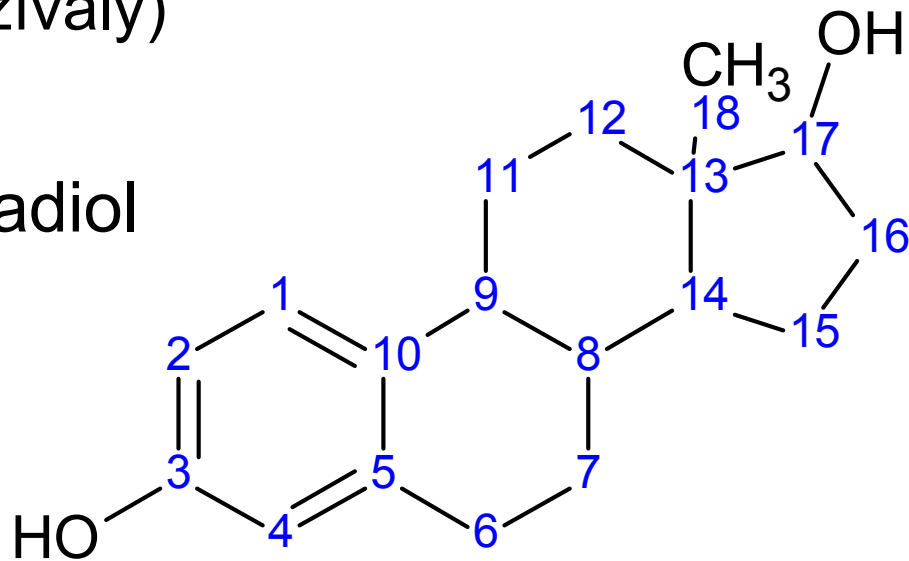
- Proliferační (folikulární) fáze – vzniká **Graafův folikul** – syntéza **estrogenů** (estradiol) – stimulace tvorby vlastních receptorů + indukce syntézy receptorů pro progesteron
 - progesteron syntetizován jen omezeně
 - proliferace děložního endometria (estrogeny)
 - děložní hrdlo – tvorba velkého množství řídkého sekretu (estrogeny)
- 14. den cyklu – nejvíce receptorů pro progesteron – náhlé hormonální změny – ruptura Graafova folikulu – **ovulace**
- Sekreční (luteální) fáze – vyzrává **žluté tělísko** – tvorba **progesteronu** – snížení počtu estrogenových receptorů
 - děložní hrdlo – sekret vazký, málo, neprostupný pro spermie (progesteron)
- Regresní fáze – produkce progesteronu klesá, endometrium se ztenčuje a je méně prokrvené → menstruační krvácení

ESTROGENY

- Všechny užívané v terapii – základní 18-uhlíková struktura s aromatickým kruhem A
- Nutné: aromatický kruh a vzdálenost OH na C³ a C¹⁷
- Anelace kruhů – B-C trans, C-D trans

(aromatické jádro – hlavní nositel účinku také látek nesteroidní povahy – stilbeny, polychlorované bifenyly; stilbeny dříve využívány v terapii – karcinogenní, ohroženy dcery matek, které užívaly)

Estradiol



diethylstilbestrol (trans!)

Estrogeny

Účinky:

Hormonální – vývoj sekundárních pohl. znaků, regulace menstruačního cyklu, urychlení tělesného růstu, podpora uzávěru epifyzárních štěrbin – zástava růstu, rozvoj mléčné žlázy

- účinky na endometrium bez cyklického podávání gestagenů – hyperplazie endometria, nepravidelné krvácení, karcinom endometria
- blokují sekreci gonadotropinů – brání ovulaci
- u mužů – brání spermatogenezi, atrofie varlat

Metabolické – mírně anabolicky, retence vody a sodíku, zlepšení resorpce vápníku, snížení resorpce kostní hmoty, snižují mírně celkový cholesterol, zvýšení syntézy koagulačních faktorů – zvýšení srážlivosti krve

Estrogeny

Estradiol – p.o. podání – dobře se vstřebává, ale vysoký first pass efekt (metabolizace na estron a estriol) → biologická dostupnost 2-5%

- podáván formou transdermálních náplastí

Estery estradiolu – benzoát, dipropionát, valerát – i.m. injekce – olejové – 3-7 dní

Estradiol a jeho estery – substituční léčba estrogenové deficience, hlavně v postmenopauzálním období (HRT)

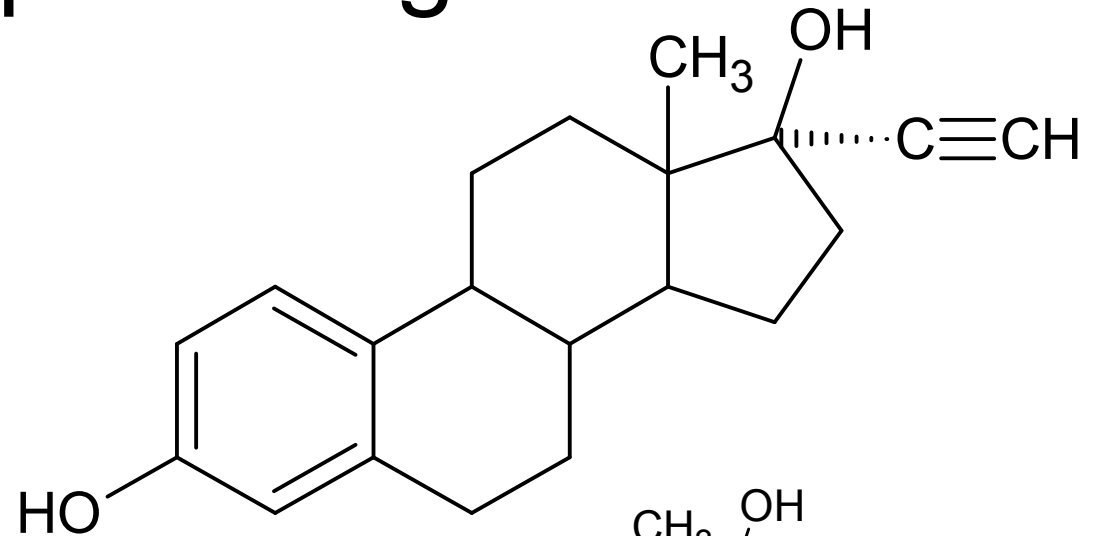
Ethinylestradiol – odolný vůči metabolizaci v játrech – biolog. Dostupnost po p.o. podání 40-60%

- široké použití ve formě kombinovaných hormonálních kontraceptiv

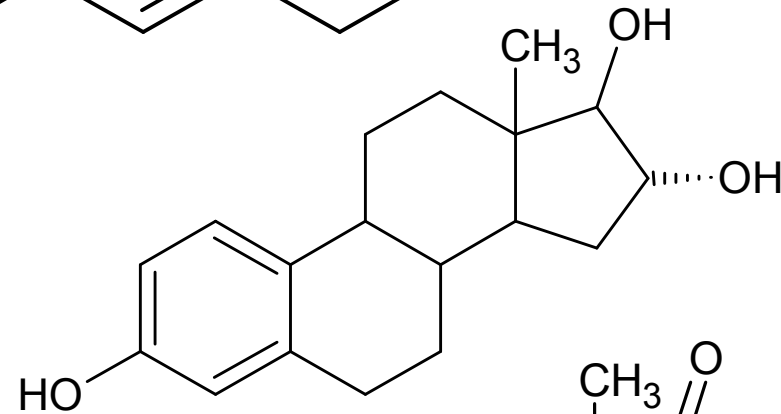
Mestranol – metylovaný derivát ethinylestradiolu – jeho proléčivo

Zástupci estrogenů

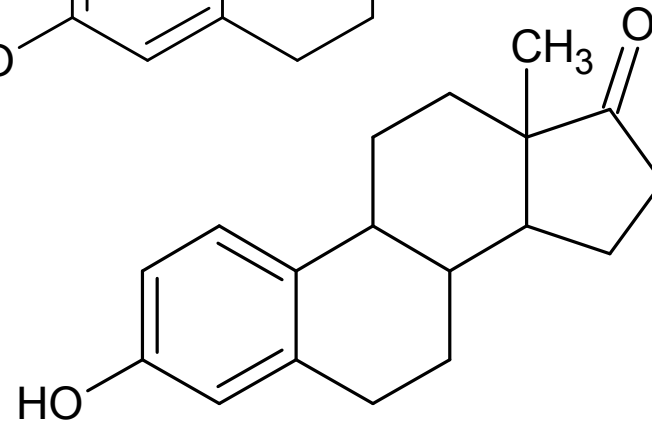
Ethinylestradiol



Estriol



Estron



Estrogeny

Nežádoucí účinky: edémy retencí vody a sodíku, napětí prsů, bolesti hlavy, hyperpigmentace

- dlouhodobé podávání bez přídatku progestinů – metrorrhagie, karcinom endometria

- tvorba žlučových kamenů

- hyperkoagulace – trombotické stavy

- růst hormonálně dependentních nádorů

-závislost na výši podávaných dávek

Lékové interakce: inhibitory cytochromu P450 – snížení metabolické degradace – zesílení účinku

- induktory CYP450 – zvýšení degradace – snížení účinku

ANTIESTROGENY

- látky nesteroidní struktury – výrazná afinita k estrogenovým receptorům, nízká vnitřní aktivita → kompetitivní antagonismus

Tamoxifen – p.o. léčba karcinomu prsu žen v menopauze, indukce ovulace při sterilitě
NÚ: klimakterium-like syndrom, flebotrombózy, poškození rohovky

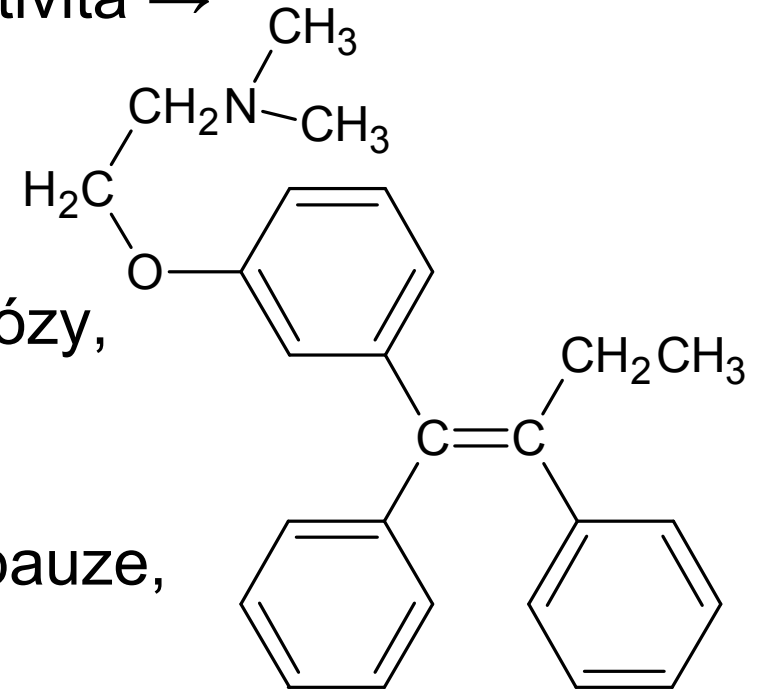
IT: zvyšuje účinnost warfarinu

Raloxifen – léčba osteoporózy žen po menopauze, kterým nelze podávat přirozené estrogény

Klomifen – brání zpětné vazbě estrogény-FSH, LH → stimuluje sekreci FSH, LH → indukce ovulace

- léčba některých typů sterility (někdy až vícečetné těhotenství)

NÚ: zvětšení ovarií, tvorba ovariálních cyst (jen 6 cyklů)



Inhibitory biosyntézy estrogenů

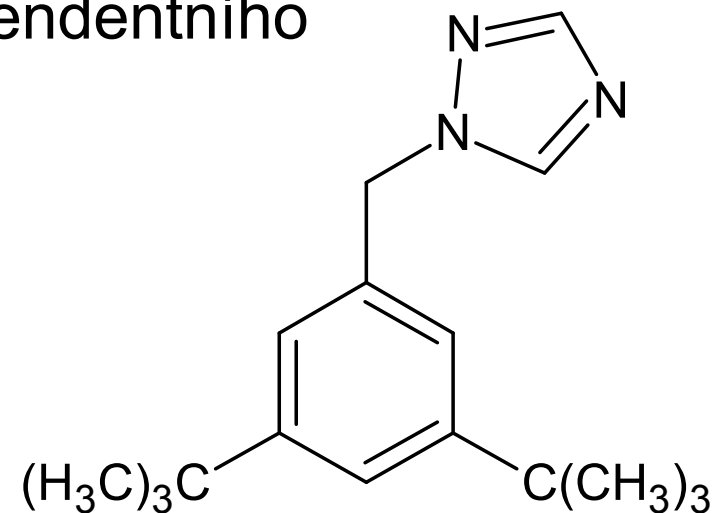
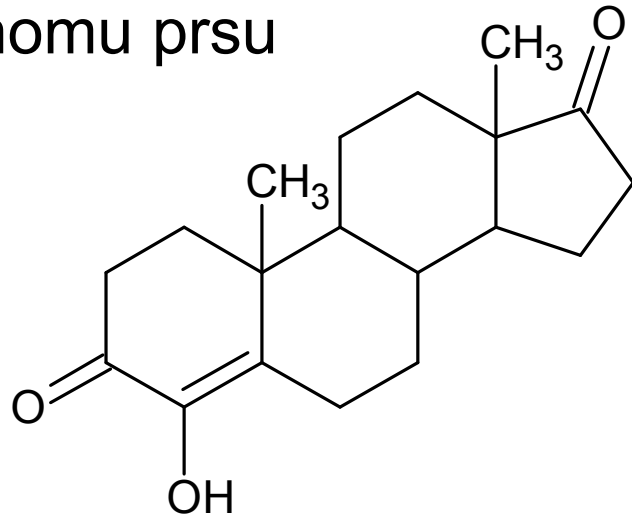
Aminoglutethimid – brání přeměně cholesterolu na pregnenolon – v kůře nadledvin, vaječnicích i varlatech
=> Velmi neselektivní, inhibuje syntézu všech steroidních hormonů (pohlavní h., kortikoidní h.)

Selektivní inhibitory aromatázy – brání konverzi testosteronu na estradiol (a androstendionu na estriol)

anastrozol, letrozol – nesteroidní

formestan – steroidní

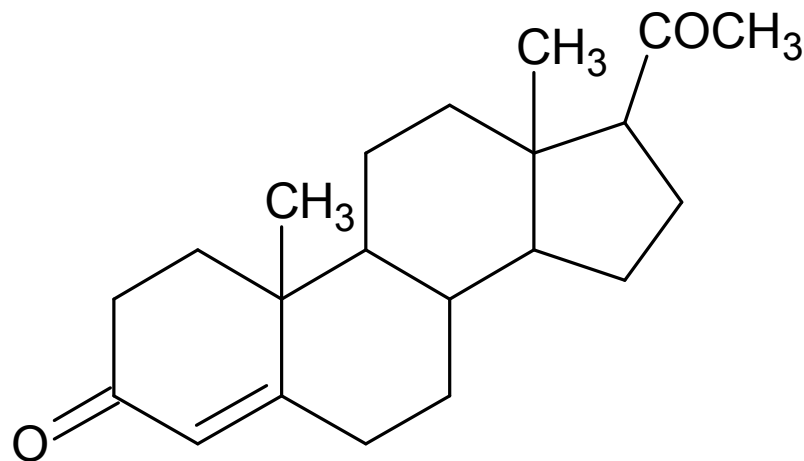
- léčba metastazujícího hormonálně dependentního karcinomu prsu



GESTAGENY

Jediný přirozený představitel **progesteron**, od něj odvozeny syntetické progestiny

- 21 uhlíková struktura
- U všech nutnost zachování steroidní struktury



Progesteron

- First-pass efekt – téměř 100% metabolizováno (p.o. podáván výjimečně – nutné velmi vysoké dávky)
- Snižuje kontraktilitu myometria
- Zvyšuje tělesnou teplotu
- Metabolické účinky: stimulace sekrece inzulinu, zvýšení ukládání glykogenu do jater, působí na vylučování sodíku a vody
- NÚ: působí nepříznivě na metabolismus cholesterolu a triglyceridů, retence vody a edémy, potlačuje libido, vyvolává napětí prsů
- IT: metabolit cytochromu P450
- Indikace: při nedostatku endogenního progesteronu, metody asistované reprodukce

Progestiny

1. Deriváty progesteronu

- Tzv. čisté progestiny – nemají androgenní účinky
- Zachovaná 21 uhlíková struktura
- Podmínkou účinku dvojná vazba v poloze 4 a karbonylové skupiny na uhlících 3 a 20
- Zavedení acyloxyskupiny do polohy 17 α (estery hydroxyprogesteronu)

Hydroxyprogesteron kaproát – jen injekčně

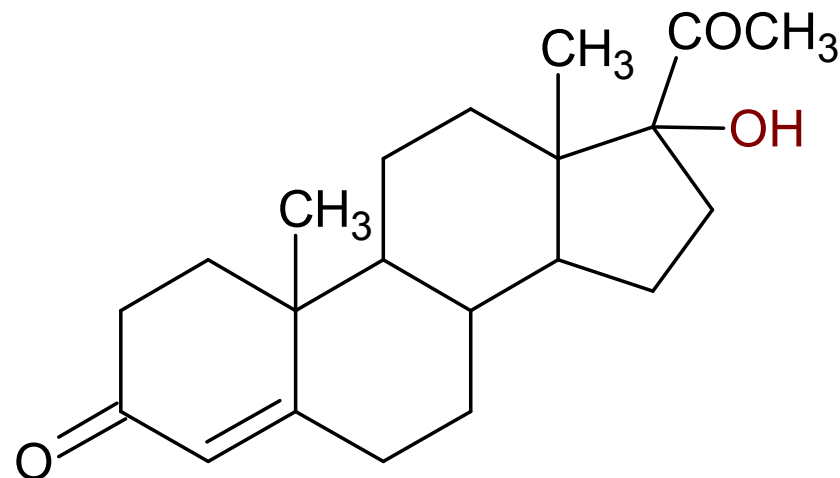
Medroxyprogesteron acetát – depotní injekční
kontraseptivum

Megestrolacetát

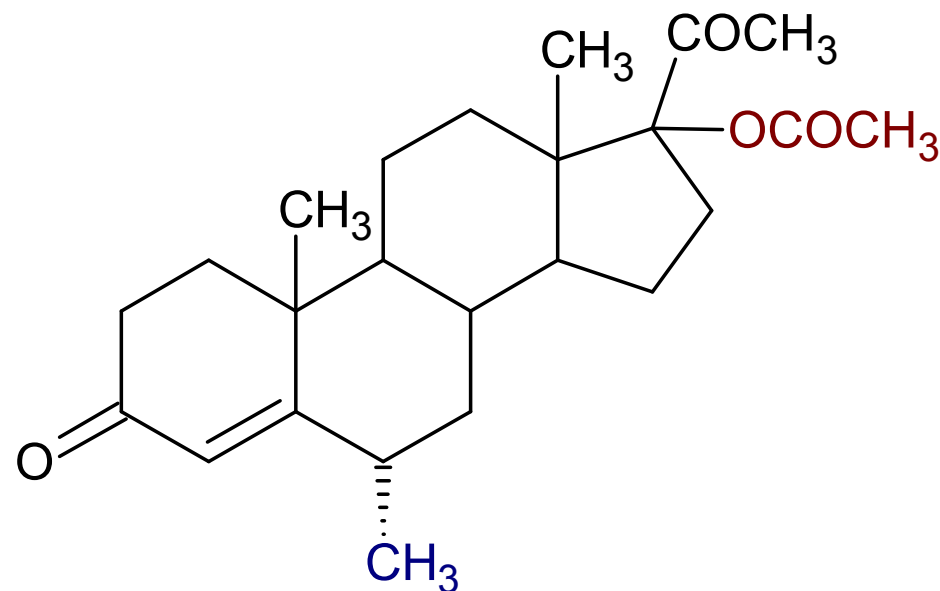
Dydrogesteron

Allylestrenol

Hydroxyprogesteron



Medroxyprogesteron acetát - CH₃ do 6 α

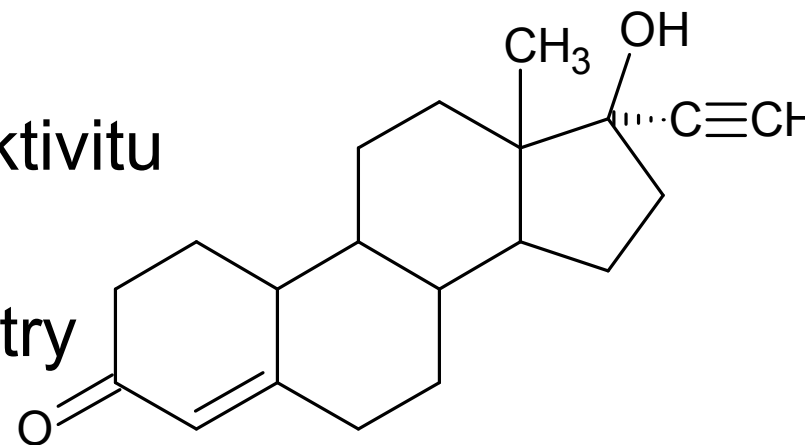


Progestiny

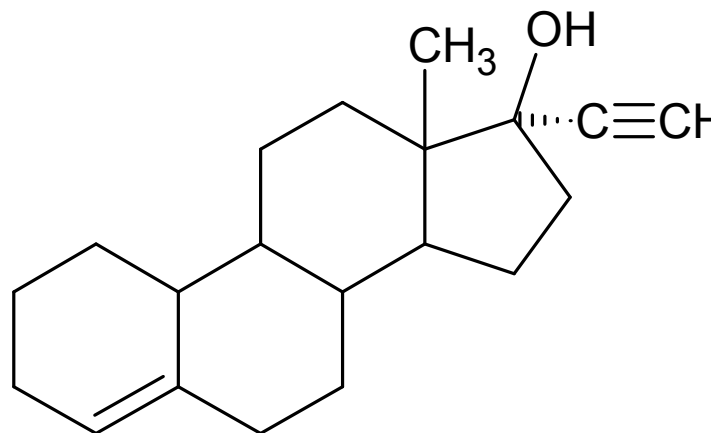
2. Odvozené od 19-nortestosteronu

= nandrolon, v praxi používán jako anabolický steroid

- na C17 etinylová skupina
 - potlačuje (ne zcela) androgenní aktivitu
 - zvýrazňuje aktivitu progestinovou
 - zvyšuje odolnost k metabolizaci játry
- Součást p.o. antikoncepce



Norethisteron – léčba poruch menstruace, její oddálení, v postmenopauze
transdermální podání



Lynestrenol

Allylestrenol

Progestiny

3. Odvozené od 13-ethyl-18,19-dinortestosteronu

- Charakteristika podobná jako u předešlé skupiny
- Ještě více oslabený účinek androgenní a posílený gestagenní => dnes obvyklá součást p.o. antikoncepce

Levonorgestrel (Triquilar, Tri-Regol, Minisiston, Microgynon, Postinor)

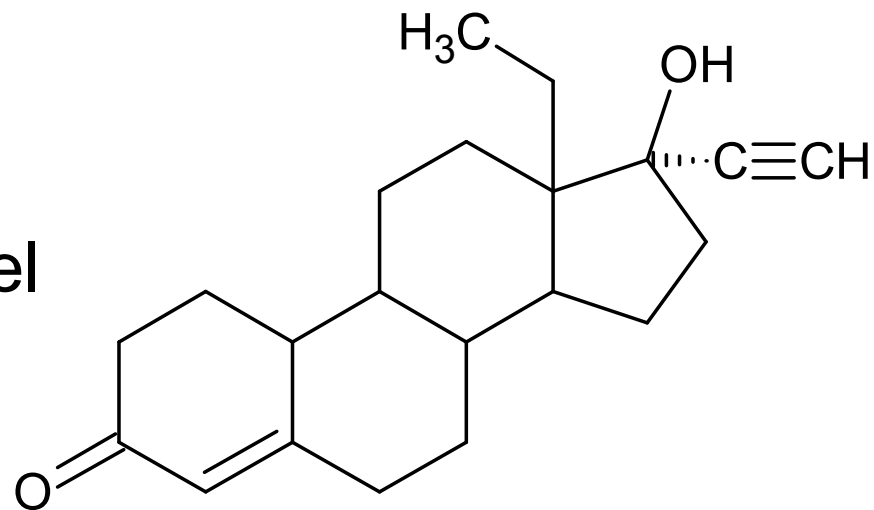
- vyšší dávky (postkoitální antikoncepce) mohou vyvolat nauzeu a zvracení

Norgestimát – pro-drug levonorgestrelu

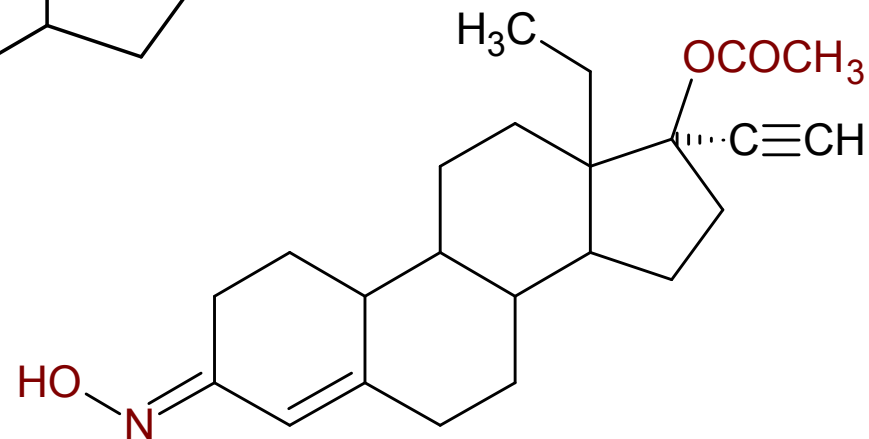
Gestoden (Femoden, Harmonet, Lindynette, Logest, Minesse)

Desogestrel

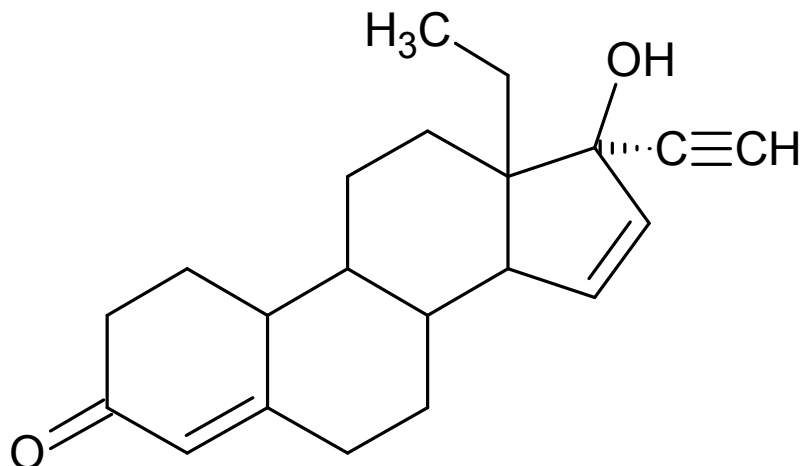
Levonorgestrel



Norgestimát



Gestoden

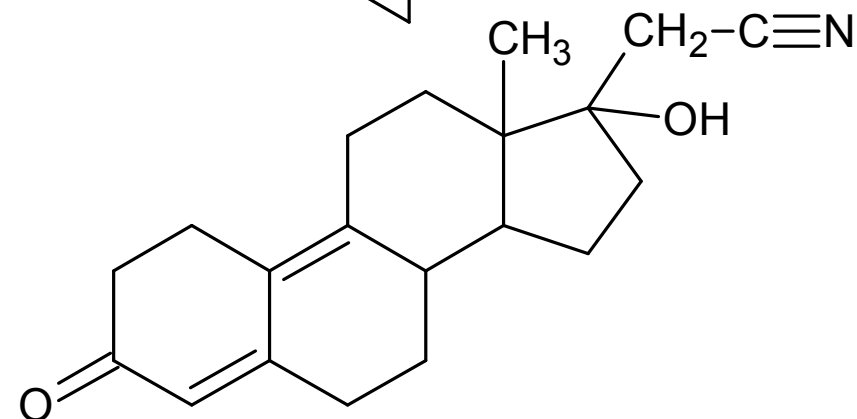
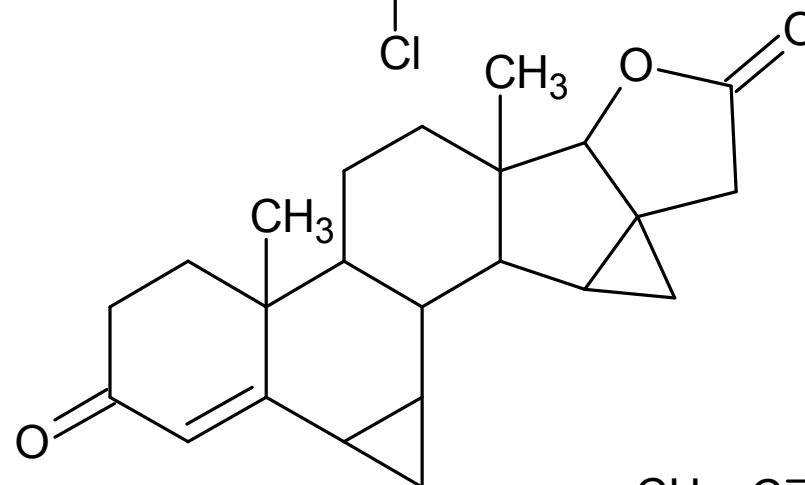
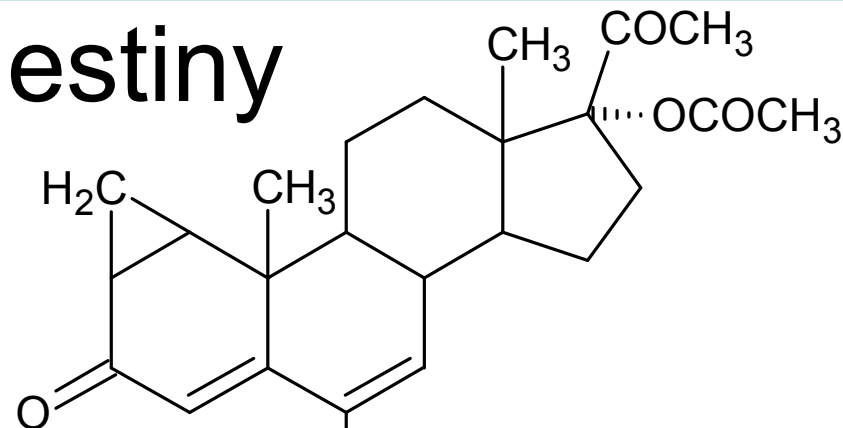


Atypické progestiny

Cyproteron acetát –
progestin s
antiandrogenním účinkem
- antikoncepce, léčba
akné a lehčích forem
alopecie

Drospirenon (Yadine) –
antiandrogenní, příznivý
účinek na premenstruační
retenci vody

Dienogest (Jeanine)



Hormonální kontraceptiva

PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA

Kombinovaná estrogen-progestinová kontraceptiva

- 1. p.o. hormonální kontraceptivum – r. 1959
- I. generace p.o. kontraceptiv: vysoký obsah estrogení složky (75-150 μg mestranolu či etinylestradiolu) – hlavní příčina NÚ → novější 35-50 μg (výhradně etinylestradiol) => II. generace
- III. generace (od 90.let) – s velmi nízkým obsahem etinylestradiolu 15-30 μg + progestin s nízkou androgenní aktivitou – vždy dvojnásobek dávky hormonů potřebné ke spolehlivé zábraně ovulace

Kombinovaná estrogen-progestinová kontraceptiva

- V současné době II. či III. generace
- Estrogen vždy etinylestradiol
- Progestin: - odv. od 13-ethyl-18,19- dinortestosteronu (levonorgestrel, norgestimát, gestoden)
 - odv. od 19-nortestosteronu (noretisteron, lynestrenol)
 - atypické progestiny – využívány pro jejich antiandrogenní účinnost

3 typy: Kombinovaný jednofázový typ – poměr obou složek je ve všech tabletách stejný

Kombinovaný dvoufázový typ – konstantní obsah estrogenu, dávka progestinu ve druhé polovině tablet více než dvojnásobná

Kombinovaný třífázový typ – estrogen buď konstantní nebo vyšší obsah ve druhé třetině tablet

– obsah progestinu je ve 2. a 3.

třetině postupně zvýšen

Kombinovaná estrogen-progestinová kontraseptiva

MÚ: - působí blokádu sekrece adenohipofyzárních gonadotropinů => **zabraňují ovulaci**
(v tabletách vždy minimálně dvojnásobná dávka než je potřebná k zabránění ovulace)

- nedochází ke zrání folikulů ani tvorbě žlutého tělíska
- zahuštění cervikálního hlenu
- atrofie endometria
- snížení motility vejcovodů

Spolehlivost: - 98 – 99,2%

- vynechání 1-2 denních dávek – snížení spolehlivosti přibližně na 95%

PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA

Kontraceptiva obsahující pouze progestin

- obsahují pouze progestin
- Užívají se kontinuálně bez sedmidenní přestávky
- Lynestrenol, noretisteron, levonorgestrel
- Vhodná pro ženy ve vyšším věku, v období laktace, když jsou estrogeny KI
- Méně používaná z důvodu NÚ: poruchy libida, nauzea, zvracení, zhoršená kvalita orgasmu, zahuštěný vaginální sekret – nutnost použití lubrikace apod.

MÚ: potlačují ovulaci pouze v 70%

- zahuštění cervikálního hlenu, atrofie endometria, snížení motility vejcovodů

Spolehlivost: 96-98%

PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA

Postkoitální kontraceptiva

MÚ: brání buď průniku spermií do vejcovodů, nebo znemožňují nidaci blastocysty do endometria

- Levonorgestrel samotný či v kombinaci s etinylestradiolem
- Dávky vysoké => nauzea, zvracení
- Pro ženy s málo častým pohlavním stykem, při znásilnění apod.

Spolehlivost: do 72h po styku 75%

NÚ: výrazné poruchy menstruačního cyklu, nepravidelné krvácení

PARENTERÁLNÍ KONTRACEPTIVA

- Přípravky depotní
- Pouze progestin ve vysokých dávkách
- *Medroxyprogesteron* – i.m. injekce na 2-3 měsíce
- *Levonorgestrel* – nitroděložní tělísko nebo podkožní implantáty, 3-5 let

Spolehlivost: 98-99%

- Ženy s vysokou frekvencí pohlavních styků (prostituky), při nedostatku jistoty compliance p.o. antikoncepce
- Nevýhoda: při NÚ přerušení účinku nemožné či nutný chirurgický zákrok
- Zhoršená kvalita sexuálního života
- Možnost nepravidelného krvácení

Hormonální kontraceptiva

Nežádoucí účinky

Závažné NÚ: *kardiovaskulární* – tromboembolické příhody, infarkt myokardu, cévní mozkové příhody (hl. vysokodávková HK – až 10x vyšší riziko – vysoký obsah estrogení složky) – u dnešních HK II. a III. generace riziko nízké ne však vyloučené => vysadit HK 4-6 týdnů před operací

- kouření, diabetes, hypertenze – zvýšení rizika, nelze doporučit užívání HK

Kancerogenita – výskyt karcinomu endometria a ovárií se snižuje až o 60%

- výskyt karcinomu děložního hrdla vyšší

Hormonální kontraceptiva

NÚ

Středně závažné NÚ: migrény, depresivní stavy, cholestáza a choleliziáza, zvýšený výskyt benigních tumorů jater

Méně závažné, ale obtěžující NÚ: v 10-20% případů

- napětí prsů, snížení libida, nevolnost, psychická labilita, nepravidelnost menstruačního cyklu, zvýšení hmotnosti

Vliv na schopnost otěhotnět – u žen ve věku 25-30 let po přerušení užívání nutné až 2 roky k plnému obnovení fertility

KI: poruchy jaterních funkcí, hormonálně dependentní nádory, benigní nádory jater, chronická žilní insuficience, varixy, tromboembolická příhoda v anamnéze, poruchy krevní srážlivosti

Hormonální kontraceptiva

Interakce:

Snížení účinnosti:

- induktory CYP 450 (antituberkulotikum rifampicin, některá antiepileptika, HIV antivirotika...)
- širokospektrá antibiotika – snížen enterohepatický cyklus
- průjmová onemocnění

Terapeutické použití:

- prevence: zabránění otěhotnění
- léčba těžké dysmenorey a hypermenorey (nadměrná ztráta krve, anémie)
- léčba akné (progestin s antiandrogenní úč.)

Hormonální terapie v menopauze

Menopauza (ČR ženy 49 -51 let) = trvalé vymizení menstruace nejméně po dobu 1 roku (vyhasnutí ovariální činnosti)

→ **postmenopauza** – konc. estrogenů v plazmě nízká

Klimakterický syndrom = akutní fáze deficitu estrogenů

- návaly horka, pocení, parestézie, palpitace, bolest kloubů (trvá i několik let)

Subakutní příznaky: poškození tkání z nedostatku estrogenů

- náchylnost k infekcím, močová inkontinence, tvorba vrásek, de- pigmentace, ...

Chronické příznaky: osteoporóza – zlomeniny (krček femuru), ICHS, infarkt myokardu, CMP

Hormonální terapie v menopauze

- Estrogeny: estradiol valerát, estriol
 - Estrogeny zásadně v kombinaci s progestiny (jinak hrozí riziko endometriálního karcinomu)
 - Většinou podávány kontinuálně, někdy schéma 21+7 (pseudomenstruační krvácení)
- Progestiny: medroxyprogesteron acetát, dydrogeston, cyproteron acetát, levonorgestrel, noretisteron
- P.o., transdermální, depotní injekce

NÚ: stimulace růstu hormonálně dependentních nádorů, vyšší riziko karcinomu prsu, tromboembolické komplikace, cholelithiáza, nevolnost, zadržování vody, zvětšení prsů

Terapeutické použití: potlačení akutních potíží, prevence osteoporózy a kardiovaskulárních chorob

MUŽSKÉ POHLAVNÍ HORMONY

= androgeny

- Produkovány již ve fetálním období – nezbytné pro vývoj mužských pohlavních orgánů
- Varle: Leydigovy buňky – androgeny (hl. testosteron)
Sertoliho buňky – spermatogeneze
- Vlastní endogenní androgen je **dihydrotestosteron** – působením enzymu steroid-5 α -reduktáza z testosteronu

Účinky: - vývin primárních a sekundárních pohl. znaků, sexuální touha, erekce

- podpora proteosyntézy svalové hmoty

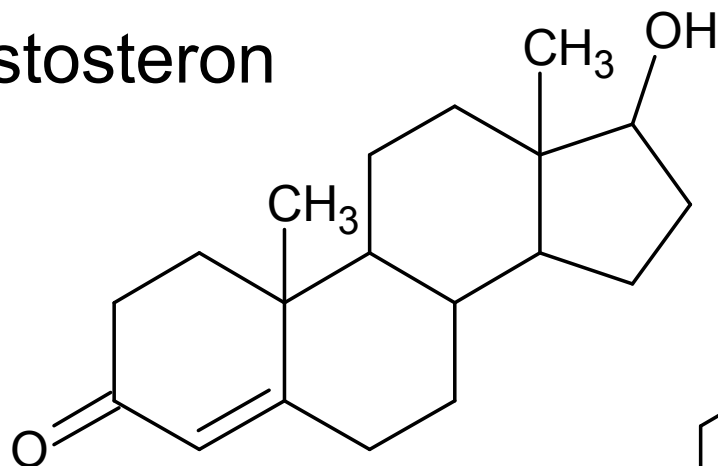
- Maximum produkce ve věku 20-30 let, pak postupný pokles, mezi 60-70 roky andropauza (pozvolná, produkce není zcela ukončena) → úbytek svalové hmoty, osteoporóza, deprese

Testosteron a jeho deriváty

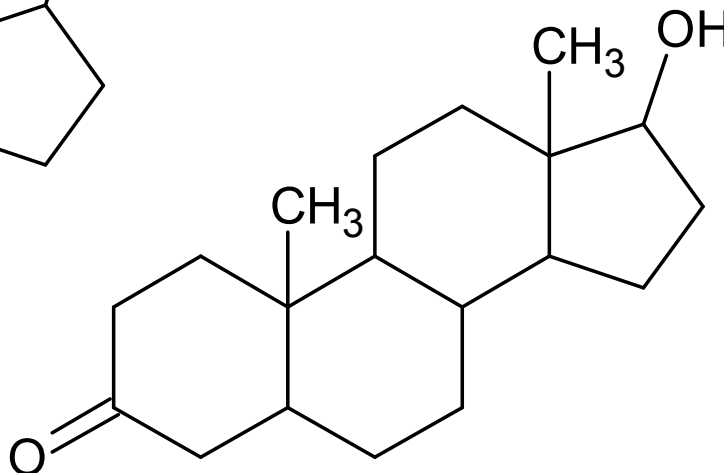
- Přirozené androgeny – Testosteron, Dihydrotestosteron
 - Dihydrotestosteron není terapeuticky využitelný
 - Testosteron lze podat transdermálně
- Estery testosteronu: propionát – olejová i.m. injekce, isobutyrát – depotní i.m. inj., undekanoát – i p.o. podání
- Syntetické androgeny:
 - Metylt testosteron – omezen first-pass efekt – i p.o., ale hepatotoxický
 - Mesterolon – nízká hepatotoxicita, p.o. jen 3%
- Androgeny odvozeny od steroidní struktury androstanu
- Aktivnější formy se skupinou –OH na C17 a =O na C3
- Vyšší aktivita – hydrogenace dvojně vazby v kruhu A
- Ethinylová sk. do polohy 17 α změna účinku na gestagenní
- Zásah do steroidní struktury – snížení či vymizení androgenní aktivity

Testosteron a jeho deriváty

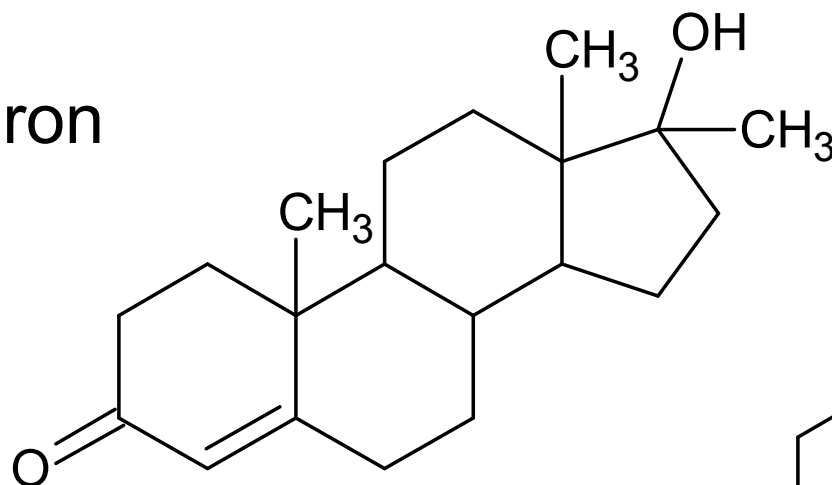
Testosteron



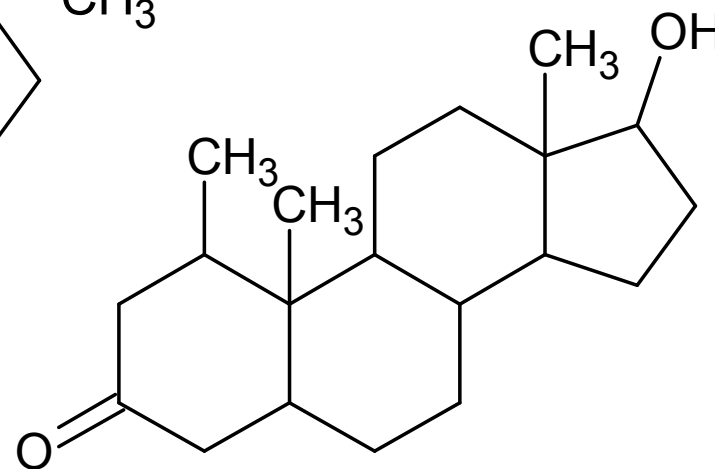
Dihydrotestosteron



Metylt testosteron



Mesterolol



Testosteron a jeho deriváty

Farmakologické účinky: zvýšení proteosyntézy, retence solí + vody, zástava růstu uzavřením epifyzárních štěrbin, zvýšení potence, libida a sexuální aktivity

MÚ: testosteron působí přímo na receptory v semenotvorných kanálcích, v ostatních tkáních působí na receptorech dihydrotestosteron

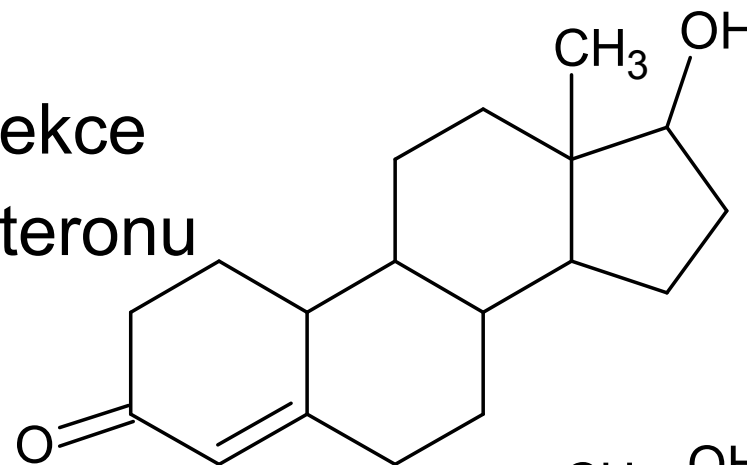
NÚ: ženy - virilizace, hirsutismus, alopecie
muži - útlum spermatogeneze (negativní zpětná vazba), atrofie varlat

KI: karcinom prostaty, benigní hyperplazie prostaty, hyperkalcémie

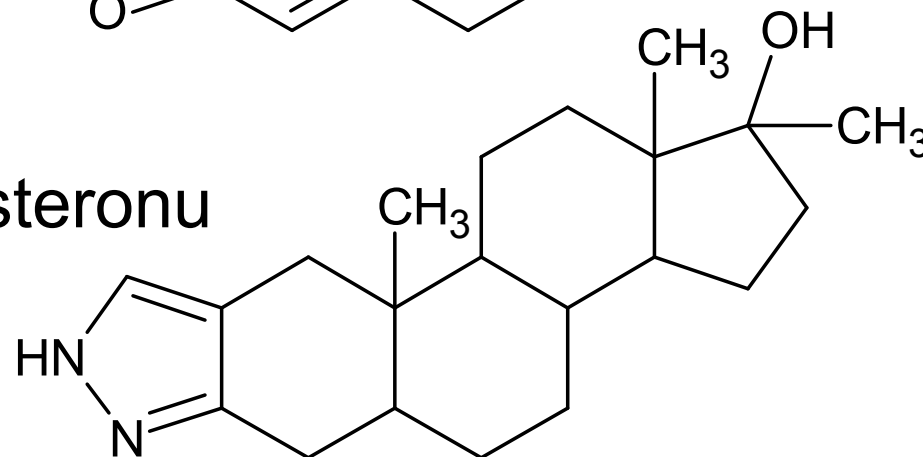
Indikace: substituční léčba, potlačení andropauzy

Anabolické steroidy

- Odvozené od testosteronu – snaha vystupňovat anabolické účinky (proteosyntéza svalové hmoty) a snížit účinky androgenní, úplné oddělení těchto účinků není možné
- Ve formě esterů – olejové i.m. injekce
- Nandrolon – derivát 19-nortestosteronu



- Stanozolol – der. dihydrotestosteronu



Anabolické steroidy

Účinky: proteosyntéza – zvýšení retence dusíku, minerálních látek (Ca), vody, zvýšení svalové hmoty, kostní hmoty

- podpora erythropoézy
- podpora hojení ran

NÚ: virilizační u žen (poruchy menstruačního cyklu)

- u dospívajících dřívější uzávěr epifyzárních štěrbin – ukončení růstu
- inhibice spermatogeneze, menší množství ejakulátu
- jaterní nádory, hyperplazie prostaty, karcinom prostaty

KI: hormonálně dependentní nádory (karcinom prostaty), období růstu, hypertenze, diabetes, migréna

Zneužití sportovci – vysoké dávky – sterilita, aterogenní úč.

Antiandrogeny

= léčiva, která snižují účinek androgenů

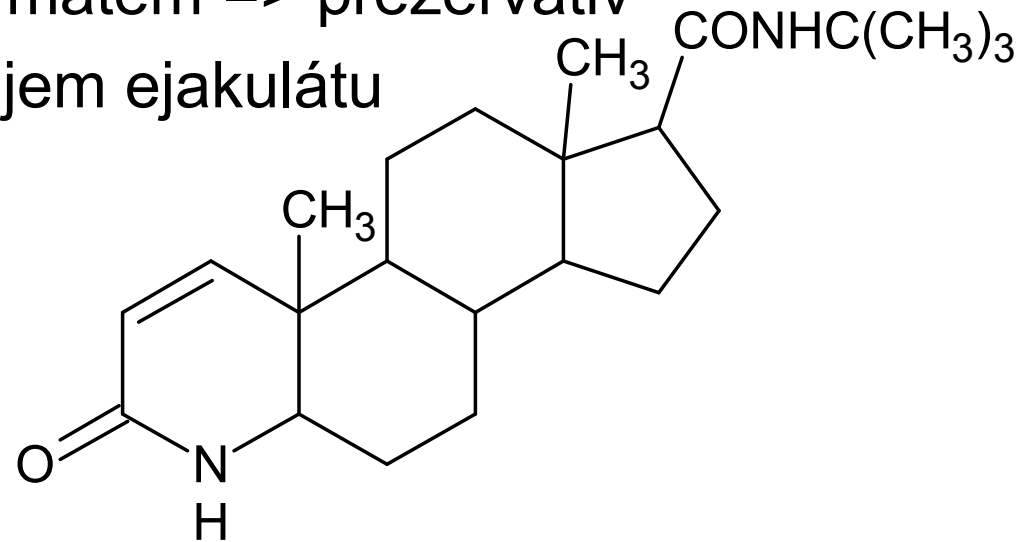
1. na úrovni syntézy (inhibice steroid-5 α -reduktasy)

- **5 α -reduktasa** – enzym pro redukci testosteronu na dihydrotestosteron (silný agonista androgenních receptorů ve většině tkání => hlavní endogenní androgen)

- **finasterid** – léčba benigní hyperplazie prostaty (po několikaměsíční léčbě ↓ objemu prostaty až o 30%)

- vylučuje se ve vysoké míře spermatem => prezervativ

NÚ: poruchy potence, libida, ↓ objem ejakulátu



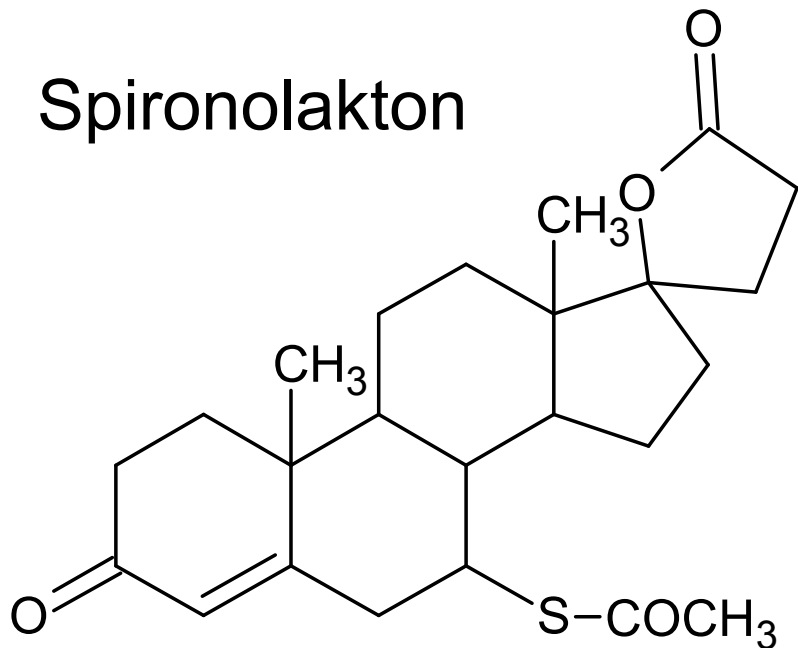
Antiandrogeny

2. blokádou androgenních receptorů (antagonisté)

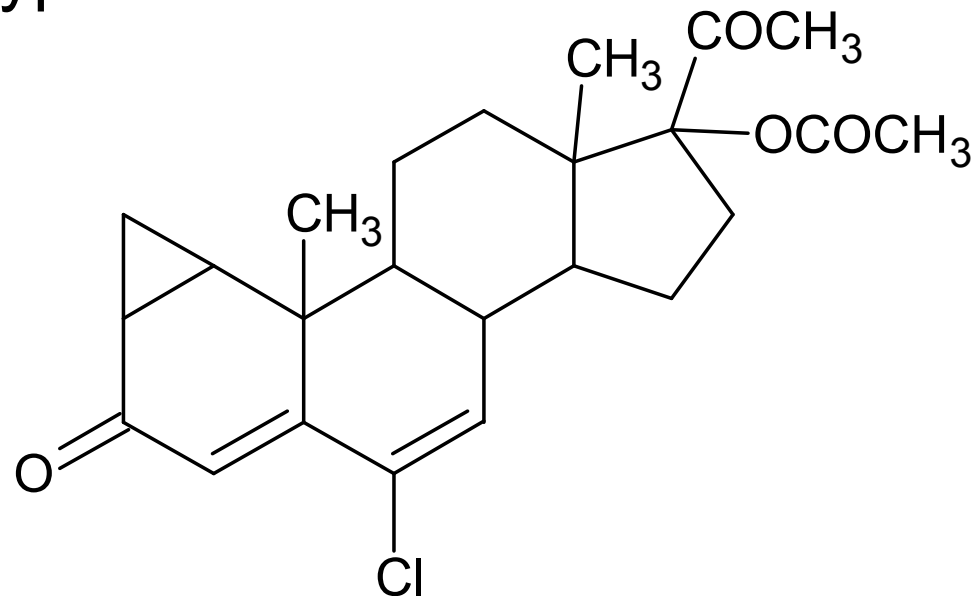
- **Spironolakton** – antagonist aldosteronových rec. => kalium šetřící diuretikum
 - antiandrogenní účinnost slabá – léčba akné, hirsutismu
 - **Cyproteron acetát** – steroidní antiandrogen odvozený od progesteronu (progestinová aktivita)
 - silný antiandrogen: léčba sexuálních deviantů, karcinom prostaty, těžší hirsutismus žen
 - nižší dávky – p.o. antikoncepce pro léčbu akné
- NÚ: stavy únavy, ↓ výkonnosti, poruchy libida a potence, ↓ spermatogeneze, dlouhodobá neplodnost (u mužů)
- Nesteroidní antiandrogeny: flutamid, nilutamid, bicalutamid – selektivní inhibice vazby androgenů na receptory v prostatě => léčba pokročilých karcinomů prostaty

Antiandrogeny

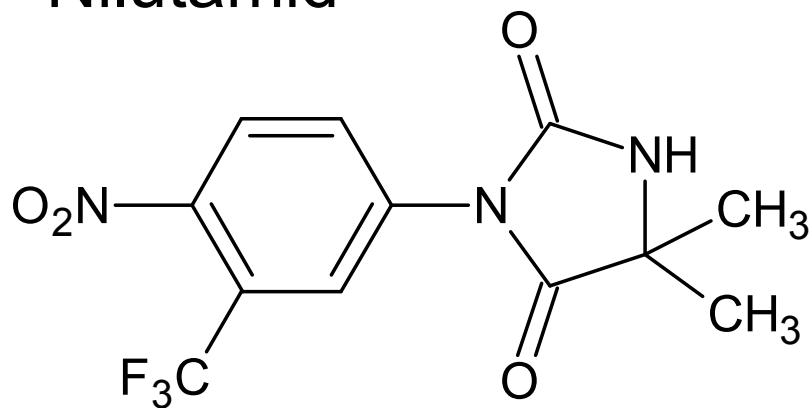
Spirolonakton



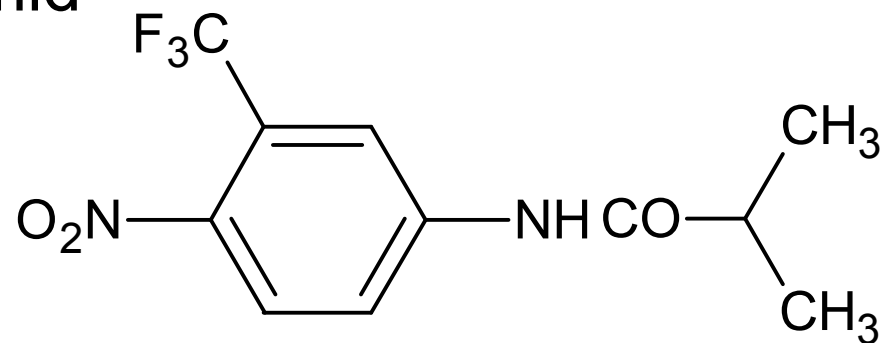
cyproteron acetát



Nilutamid



flutamid



Medikamentózní antikoncepce u mužů

- Pokusy o její vyvinutí nejsou příliš úspěšné
- Zkoušené látky mnoho NÚ (např. anabolické steroidy a jejich hepatotoxicita)
- Nejnadějnější látka – **gossypol** – pigment získaný z bavlníkového oleje
 - antispermatozoální účinnost dostatečně spolehlivá
 - vyvolává však závažnou hypokalémii, kterou není možno upravit zvýšeným přívodem draslíku
 - vyvinut a zkoušen především v Číně
- V současnosti jedinou účinnou metodou mužské antikoncepce – chirurgická vazotomie – ireverzibilní
- Novinka: měsíční injekce esteru testosteronu