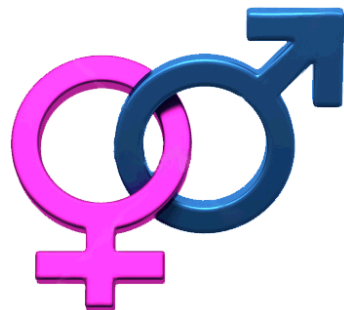


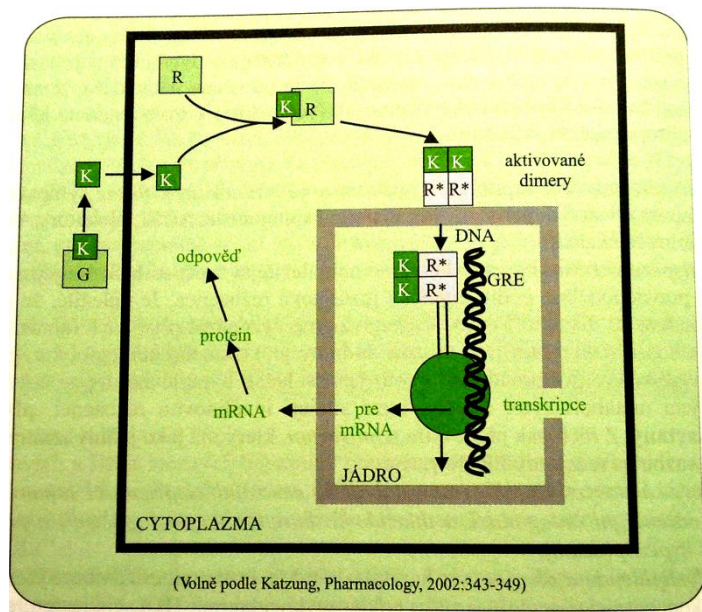
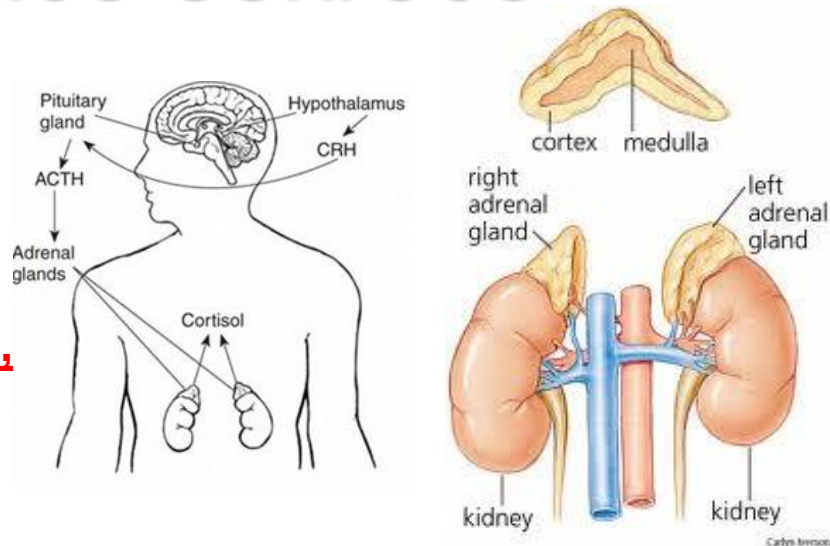
Glukokortikoidy Ženské pohlavní hormony Mužské pohlavní hormony



Petr Pávek

Syntéza a regulace sekrece

- Hlavní endogenní glukokortikoidy:
Hydrokortison (kortisol)
- Syntetické glukokortikoidy:
metylprednisolon, dexametazon,
triamcinolon, fluocinolon, betametazon,
prednizon, prednizolon



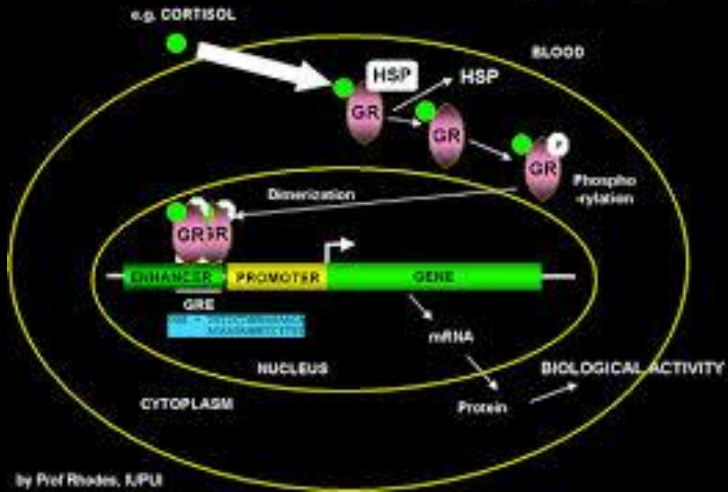
Regulace:

- **CRH** (hypotalamus → pozitivní stimulace adenohipofýzy)
- **ACTH** (adenohipofýza → stimulace kůry nadledvinek)
- **hydrokortison/kortisol** → negativní zpětná vazba (také syntetické)

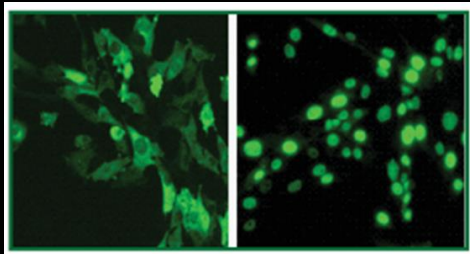
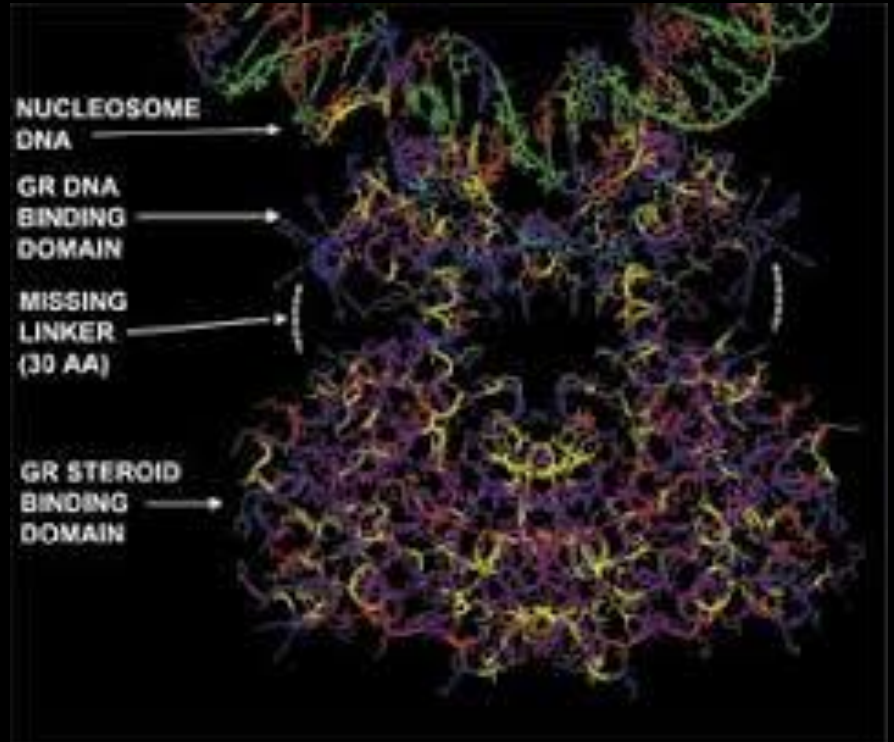
Vlivy na sekreci glukokortikoidů:

- **cirkadiální rytmus sekrece** (kolísání, napodobuje se při léčbě), **stres, infekce**

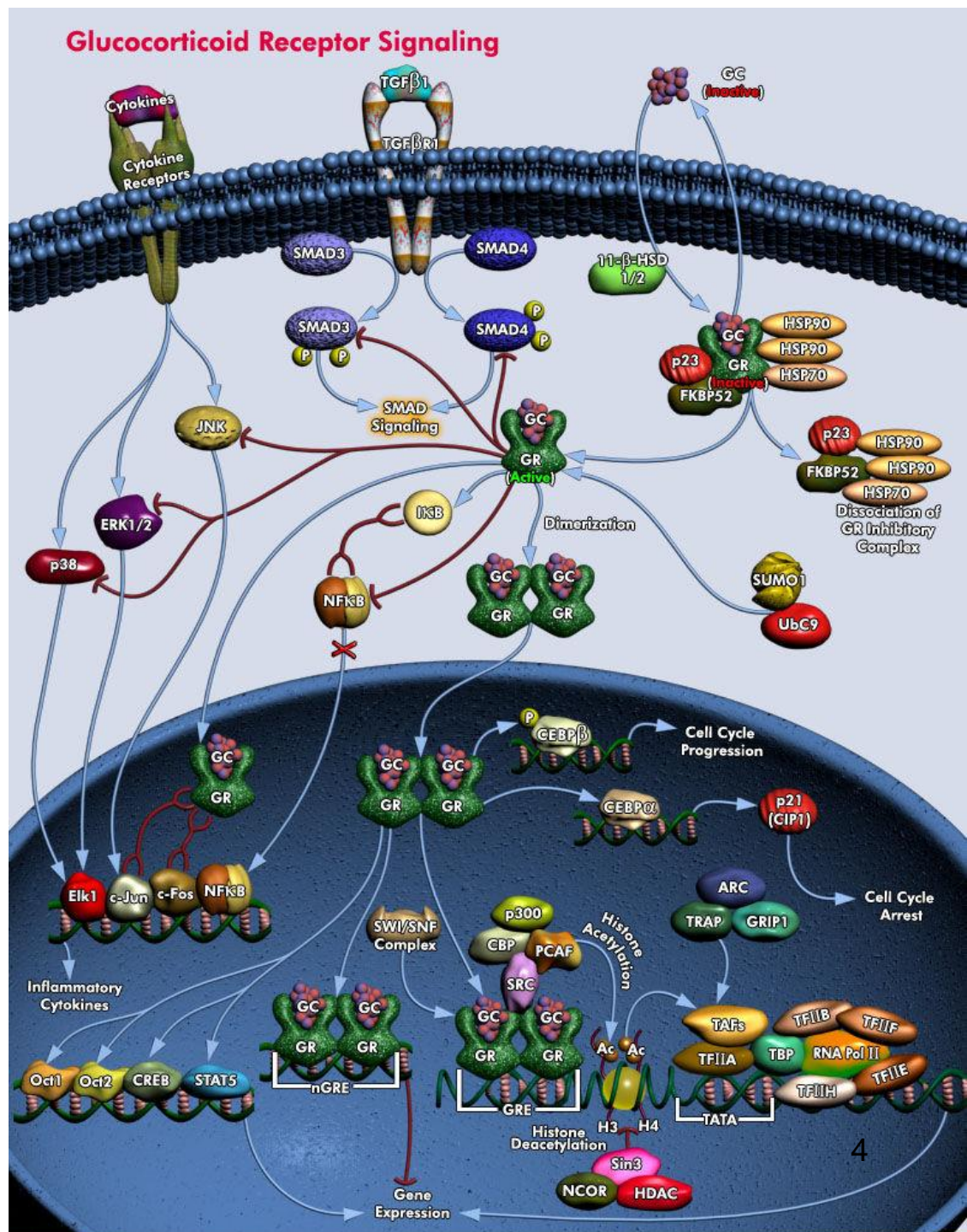
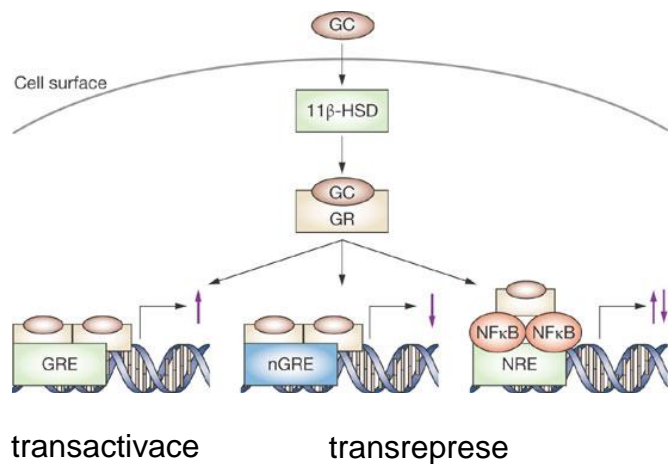
Glucocorticoid Receptor Signaling



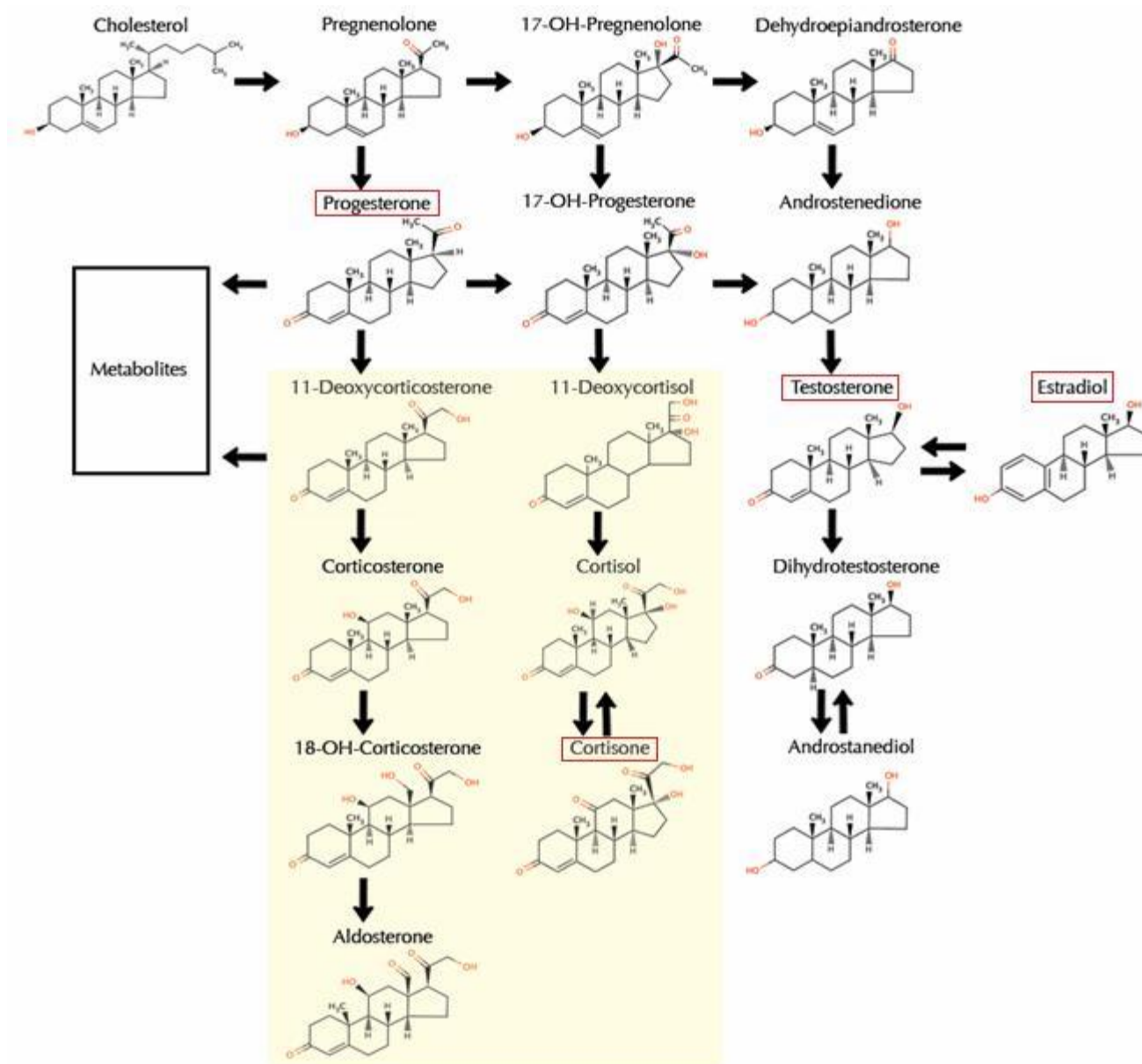
by Prof Rhodes, JPU



Molekulární účinek aktivace GR



Syntéza steroidních hormonů



ÚČINKY GLUKOKORTIKOIDŮ

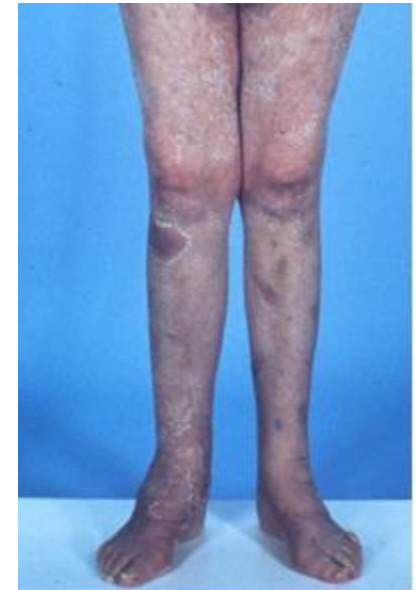
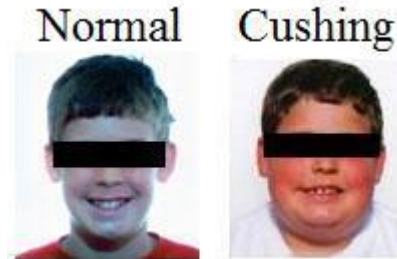
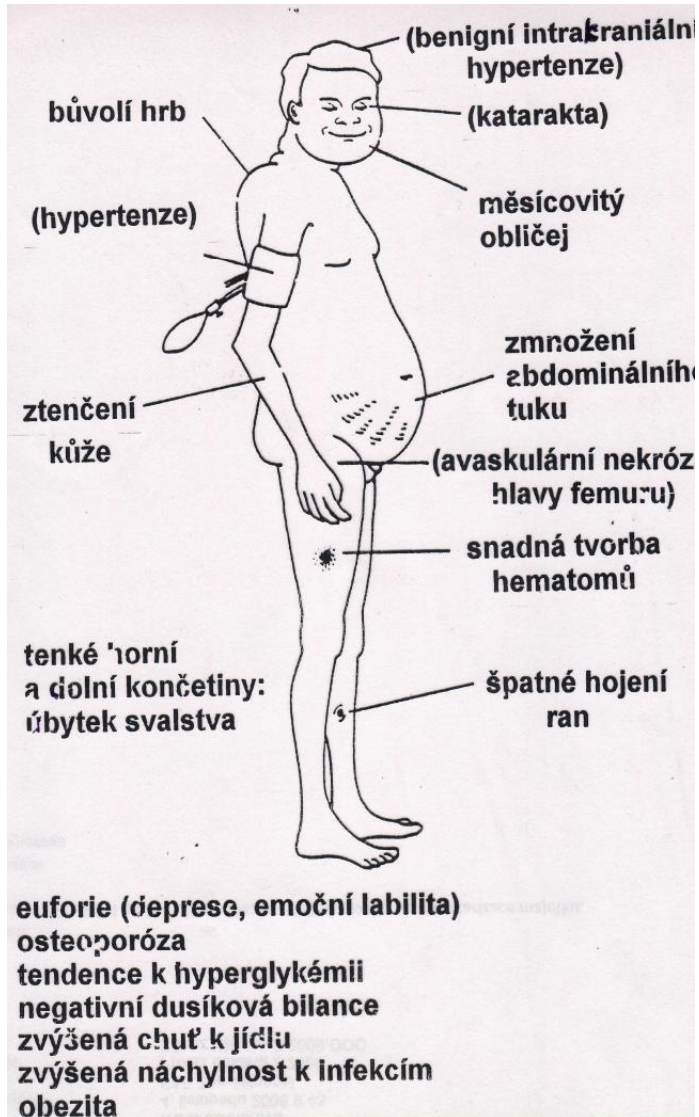
- **Metabolismus cukrů:** Snížená utilizace glukózy + podpora glukoneogeneze z necukerných zdrojů → hyperglykémie
 - » Zvýšená sekrece inzulínu
 - » Zvyšování ukládání glykogenu v játrech
- **Metabolismus proteinů:** katabolický – snížená syntéza (v kosterním svalstvu)
- **Metabolismus tuků:**
 - redistribuce tělesného tuku (tvář, abdominální oblast)
- **Mineralokortikoidní účinky:** retence sodíku a vody, ztráty draslíku
- **Kosterní svalstvo:** atrofie kost. svalstva - katabolismus proteinů
- **CNS:** regulace nálady (duševní pohoda, euforie); někdy deprese a emoční labilita
- **Krev a lymfatický systém:**
 - ↓ počet lymfocytů a eozinofilů (redistribuce do kostní dřeně, sleziny, lymfatických uzlin)
 - ↑ počet trombocytů, erytrocytů, koncentraci hemoglobinu

ÚČINKY GLUKOKORTIKOIDŮ

- **Kardiovaskulární systém**
 - Následek mineralokortikoidního účinku (retence vody > hypertenze)
- **Kostní tkáň**
 - Negativní Ca^{2+} bilance (\downarrow reabsorpce, \uparrow exkrece)
 - \downarrow aktivita osteoblastů x \uparrow aktivita osteoklastů \rightarrow steroidy indukovaná osteoporóza
- **GIT:** \uparrow sekrece HCl a pepsinu
- **Vývoj plodu:** \downarrow výskyt syndromu respirační tísně
- **Negativní zpětnovazebný účinek:** inhibice výdeje ACTH v adenohypofýze
- **Protizánětlivý a imunosupresivní účinek (inhibice všech typů i projevů zánětu)**
 - inhibice dilatace cév, edému
 - snížení produkce mediátorů zánětu, cytokinů (lymfokinů), eikosanoidů, PAF
 - tvorba protizánětlivých působků - lipokortinů \rightarrow inhibice fosfolipázy A2
 - vliv na distribuci, koncentraci, funkci leukocytů
 - snížení aktivity fibroblastů

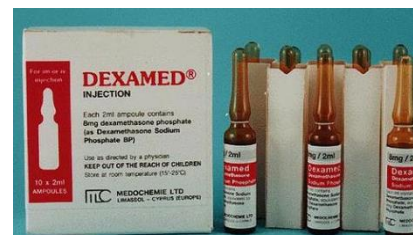
(Iatrogenní) CUSHINGŮV SYNDROM

– nadbytek glukokortikoidů



UŽITÍ

- **substituční terapie** (při hypofunkci kůry nadledvin společně s mineralokortikoidy) – *prednison, kortizol*
- **zánětlivá neinfekční onemocnění (látky s vysokým specifickým účinkem):**
 - astma** (inhalačně *budesonid, flutikason, beclomethason*)
 - revmatoidní artritida**
 - oční, kožní záněty (lokální aplikace)**
 - střevní, ledvinné záněty**
- **potlačení imunitních reakcí** - alergie, transplantace, autoimunitní choroby – *dexamrthason, prednison*
- **léčení nádorů lymfocytární řady (leukémie)-dexamethason**





POHLAVNÍ HORMONY

Estrogeny, gestageny, androgeny

Biosyntéza:

- **Androgeny**: intersticiální buňky varlat
- **Estrogeny**: Graffův folikul
- **Progesteron**: žluté tělísko

Tvorba: regulována hypotalamickými a adenohipofyzárními hormony (GnRH, FSH, LH)

Regulační zásahy: vazbě na steroidní receptory (receptory pro estrogeny, gestageny, androgeny) (pohlavní orgány, hypotalamus, adenohipofýza, prsní žlázy, ...játra, ledviny, kostní tkáň, cévní endotel, hormon dependentní nádory)

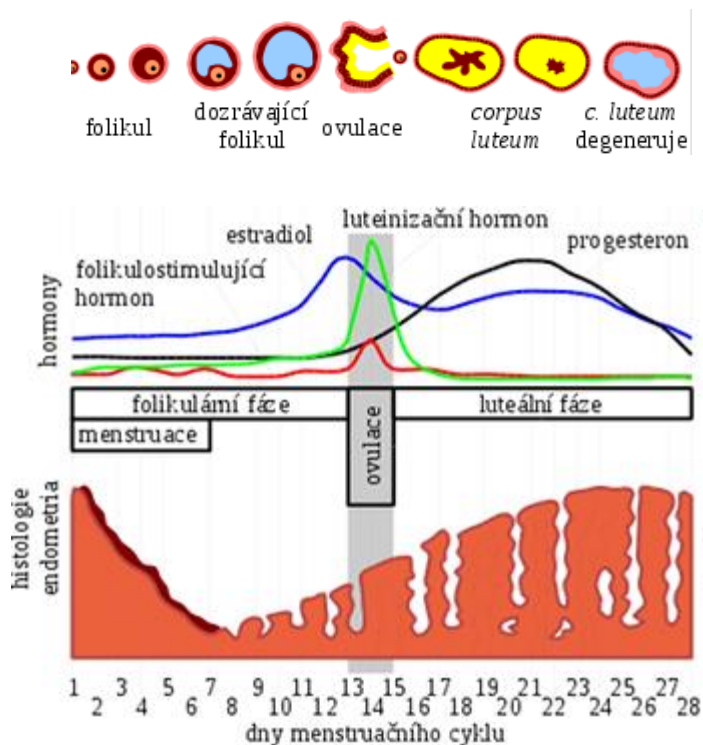


ŽENSKÉ POHLAVNÍ HORMONY

• Estrogeny a Gestageny

Indikace: ?

- Regulace menstruačního cyklu
- Ženy po menopauze - prevence osteoporózy
- Léčba hormonálně dependentních nádorů



Folikulární fáze: vznik Graafův folikul - syntéza estrogenů (estradiol), progesteron syntetizován jen omezeně, proliferace děložního endometria (estrogeny), děložní hrdlo - tvorba velkého množství řídkého sekretu (estrogeny)

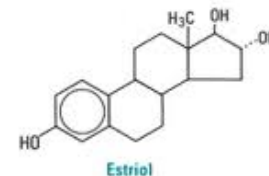
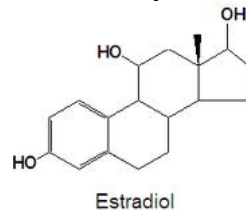
14. den cyklu – náhlé hormonální změny - ruptura Graafova folikulu - ovulace

Luteální fáze - vyzrává žluté tělísko - tvorba progesteronu, děložní hrdlo - sekret vazký, málo, neprostupný pro spermie (progesteron)

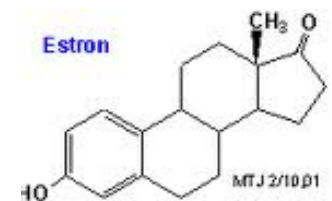
Regresní fáze - produkce progesteronu klesá, endometrium se ztenčuje a je méně prokrvené → menstruační krvácení

ESTROGENY

- Všechny 18-ti uhlíková steroidní struktura, aromatický kruh A. **Aromatické jádro podmínkou estrogení aktivity**



- Přirozené estrogeny: **estradiol, estron, estriol**
- Polosyntetické: **estradiol dipropionát, estradiol benzoát, estradiol valerát**
- Syntetické: **etinylestradiol, mestranol**



- **Estradiol** - *p.o.* - dobře se vstřebává (ale vysoký first pass efekt), metabolizace na estron a estriol, biologická dostupnost 2-5%, podáván formou transdermálních náplastí (není first pass efekt)
- **Estery estradiolu** - benzoát, dipropionát, valerát - *i.m.* (olejové injekce, mikrokrytalické vodné suspenze), resorpce 3-7 dní
- **Etinylestradiol** - odolný vůči metabolizaci v játrech, biolog. dostupnost po *p.o.* podání 40-60%, široké použití ve formě kombinovaných hormonálních kontraceptiv – *inhibice sekrece gonadotropinu, tím pádem i zrání folikulu a ovulace*
- **Mestranol** - metylovaný derivát ethinylestradiolu, proléčivo

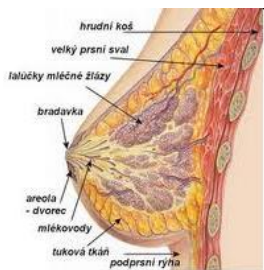
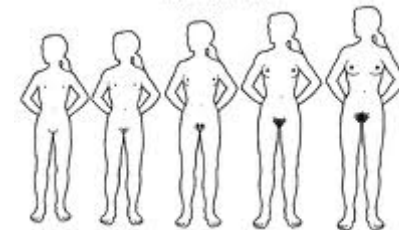


ESTROGENY

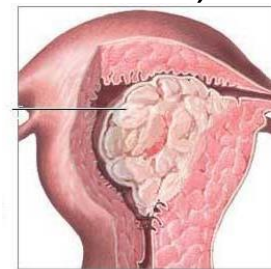


- **Účinky:**

- **Hormonální** - vývoj sekundárních pohl. znaků, regulace menstruačního cyklu, urychlení tělesného růstu, podpora uzávěru epifyzárních štěrbin



- zástava růstu, rozvoj mléčné žlázy
- blokují sekreci gonadotropinů - brání ovulaci
- u mužů - brání spermatogenezi, atrofie varlat, (feminizace)
- účinky na endometrium bez cyklického podávání gestagenů - hyperplazie endometria, nepravidelné krvácení, karcinom endometria



- **Metabolické a jiné** - mírně anabolicky, retence vody a sodíku –edémy (NÚ), zlepšení resorpce vápníku, snížení resorpce kostní hmoty, snižují mírně celkový cholesterol, zvýšení syntézy koagulačních faktorů - zvýšení srážlivosti krve (NÚ), pigmentace (NÚ), migrény

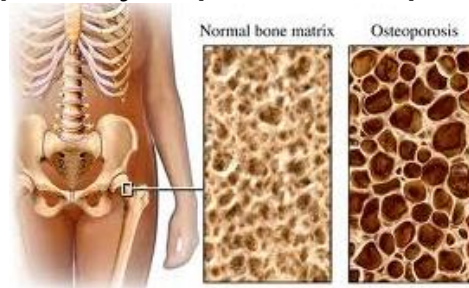
- **Použití:** substituční terapie v postmenopauzním období, kombinovaná hormonální kontraceptiva



ANTIESTROGENY

- Nesteroidní struktura, výrazná afinita k estrogenovým receptorům, nízká vnitřní aktivita → **kompetitivní antagonismus**
- **Tamoxifen**: odvozen od chlorotrianisenu, léčba karcinomu prsu v menopauze, indukce ovulace při sterilitě

- **Raloxifen**: léčba osteoporózy u postmenopauzních žen

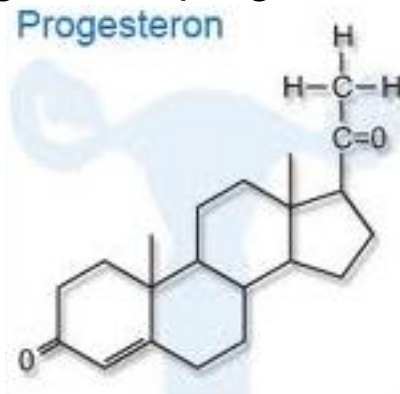
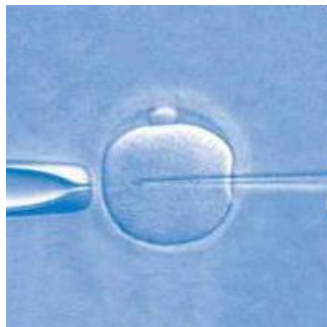


- **Klomifen**: blokáda estrogen. receptorů v hypotalamu a adenohipofýze (brání zpětné vazbě estrogenu - FSH, LH → stimuluje sekreci FSH, LH → indukce ovulace), léčba sterility (může dojít až k vícečetnému těhotenství)



GESTAGENY (PROGESTINY)

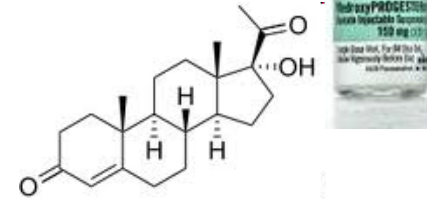
- Přirozený gestagen: **Progesteron** (tvorba žlutým těliskem)
- 21 uhlíková struktura, zachována steroidní struktura
- **PROGESTERON**
 - Fisrt pass efekt, *p.o.* málo účinný, nutné vysoké dávky
 - Olejové roztoky, krystalické vodné suspenze, *i.m.*
 - Snižuje kontaktilitu myometria, stimuluje termoregulační centrum (↑tělesnou teplotu), stimuluje sekreci endometria a připravuje dělohu k nidaci, ovlivňuje metabolismus cukrů
 - ve vysokých dávkách inhibice sekrece gonadotropinu, tlumí ovulaci, mění složení cervikálního hlenu, aby znesnadnil pasáž spermií
 - **Užití:** hormonální antikoncepce, metoda asistované reprodukce, při nedostatku endogenního progesteronu



DERIVÁTY PROGESTERONU

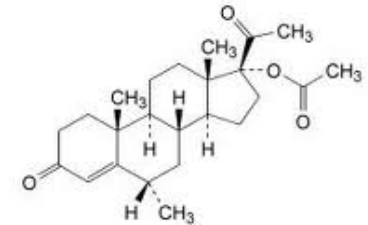
1) deriváty progesteronu

- tzv. **čisté progestiny** - nemají výrazné androgenní účinky
- **Hydroxyprogesteron kaproát** - jen injekčně jako depotní injekční kontraseptivum
- **Medroxyprogesteron acetát** - substituční terapie v postmenopauzním období, terapie metastazujícího CA prsu



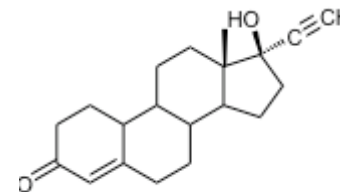
2) odvozené od 19-nortestosteronu

- 19-nortestosteronu = **nandrolon**, anabolický steroid
- **Norethisteron** - léčba poruch menstruace, její oddálení, v postmenopauze, transdermální podání



NÚ progestinů:

-zvyšují krevní tlak, snižují HDL



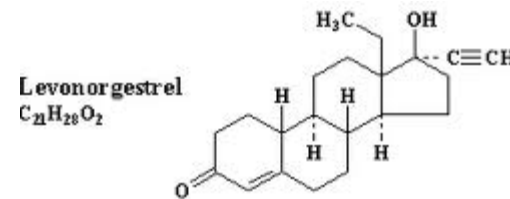
Norethisteron



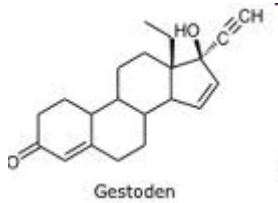
DERIVÁTY PROGESTERONU

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

- 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)

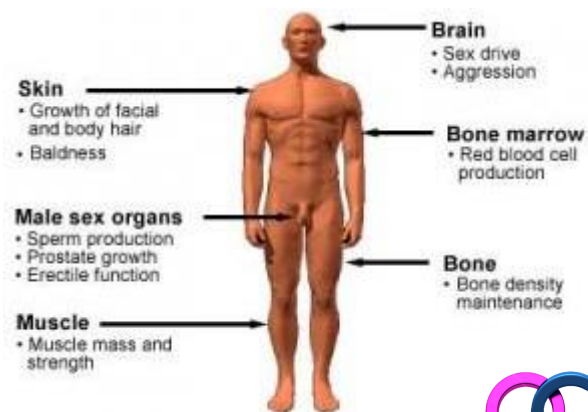




MUŽSKÉ POHLAVNÍ HORMONY

= androgeny

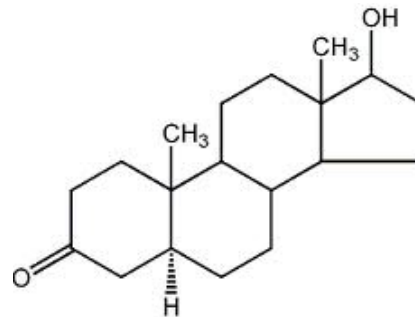
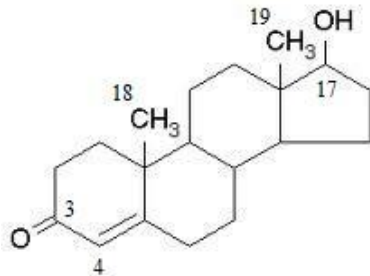
- Varlata: **Leydigovy buňky** produkce androgenů (hl. testosteron) a Sertoliho buňky - spermatogeneze
- Vlastní endogenní androgen = **dihydrotestosteron** (vznik působením enzymu *steroid-5 α -reduktáza* z testosteronu)
- - nezbytné pro vývoj mužských pohlavních orgánů a sestup varlat do skrota
- Maximální produkce ve věku 20-30 let, pak pokles, mezi 60-70 rokem nástup **andropauzy** (produkce není zcela ukončena) → osteoporóza, úbytek svalové hmoty, sklon k depresím
- **Účinky androgenů:**
 - Vývoj primárních a sekundárních pohl. znaků
 - Sexuální touha, erekce
 - Podpora proteosyntézy svalové hmoty





TESTOSTERON A JEHO DERIVÁTY

- Hlavní přirozené androgeny: testosteron a dihydrotestosteron
 - Dihydrotestosteron není terapeuticky využitelný
 - Testosteron aplikován transdermálně (po p.o. degradace při first pass efektu)
- Estery testosteronu:
 - Propionát: olejový roztok - i.m.
 - Isobutyrát: krystalická vodná suspenze – depotní, i.m.
 - Undekanoát: p.o.



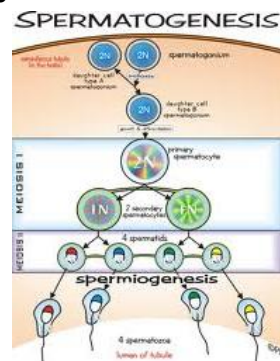
TESTOSTERON A JEHO DERIVÁTY

- Syntetické androgeny:
 - **Metylttestosteron**: *p.o.*, sublingválně, hepatotoxicita
 - **Fluoxymesteron**: F na metylttestosteronu, *p.o.*, hepatotoxicita
 - **Mesterolon**: strukturně blízký dihydrotestosteronu, *p.o.* jen 3%, nízká hepatotoxicita
 - **Prasteron**: dehydroepiandrosteron (DHEAS), přeměna → testosteron → dihydrotestosteron → estradiol, součást výživných doplňků pro udržení dobré kondice ve stáří



TESTOSTERON A JEHO DERIVÁTY

- **FÚ:** zrání reprodukčních orgánů, vývoj sekundárních pohl. znaků, vývoj spermatogeneze, zvýšení proteosyntézy, retence, solí + vody, zástava růstu uzávěrem epifyzárních štěrbin, zvýšení potence, libida a sexuální aktivity, brání vývoji osteopenie a osteoporózy
- **MÚ:** testosteron působí přímo na receptory v semenotvorných kanálcích varlat, v hypotalamu a v adenohypofýze; v ostatních tkáních působí na receptorech dihydrotestosteron
- **Užití:** substituční léčba, potlačení andropauzy



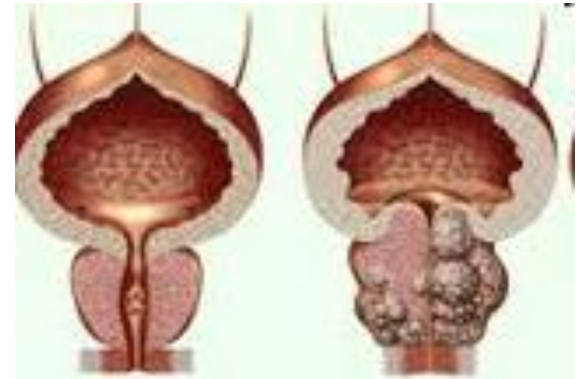
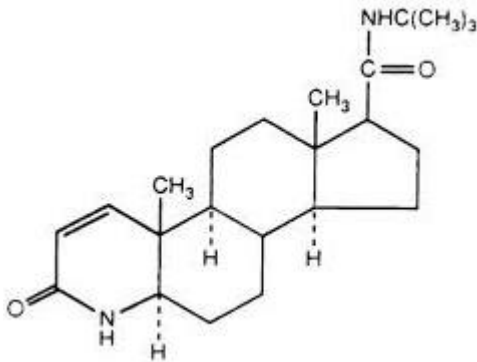
ANTIANDROGENY



- Snižují účinek androgenů:
 - 1) snížením biosyntézy
 - 2) blokádou androgenních receptorů

1) Snížením syntézy (inhibice steroid-5 α -reduktázy)

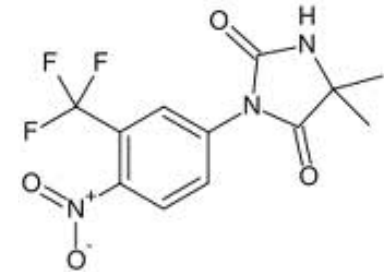
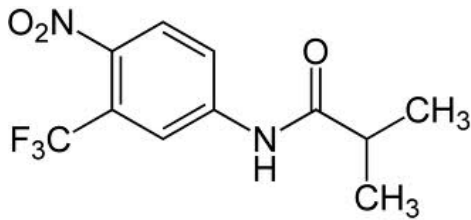
- 5 α -reduktasa - enzym redukuje testosteron na dihydrotestosteron, 2 typy
- **Finasterid** - léčba benigní hyperplazie prostaty (za několik měsíců zmenšení prostaty asi o 30%)



ANTIANDROGENY

2) Blokáda androgenních receptorů (antagonisté)

- Nesteroidní antiandrogeny: flutamid, nilutamid - selektivní inhibice vazby androgenů na androgenních receptorech v prostatě - léčba pokročilých nádorů prostaty



Konec

