

Základy hormonálnej farmakoterapie

Ján Mojžiš

Ústav farmakológie

LF UPJŠ

Košice

Steroidné hormóny

1. Hormóny kôry nadobličiek

a. Mineralokortikoidy:

b. Glukocortikoidy:

2. Pohlavné hormóny

KORTIKOSTEROIDY

ACTIONS

Mineralocorticoid

- Effect on Na⁺
- Effect on K⁺
- Fluid Balance

Glucocorticoid

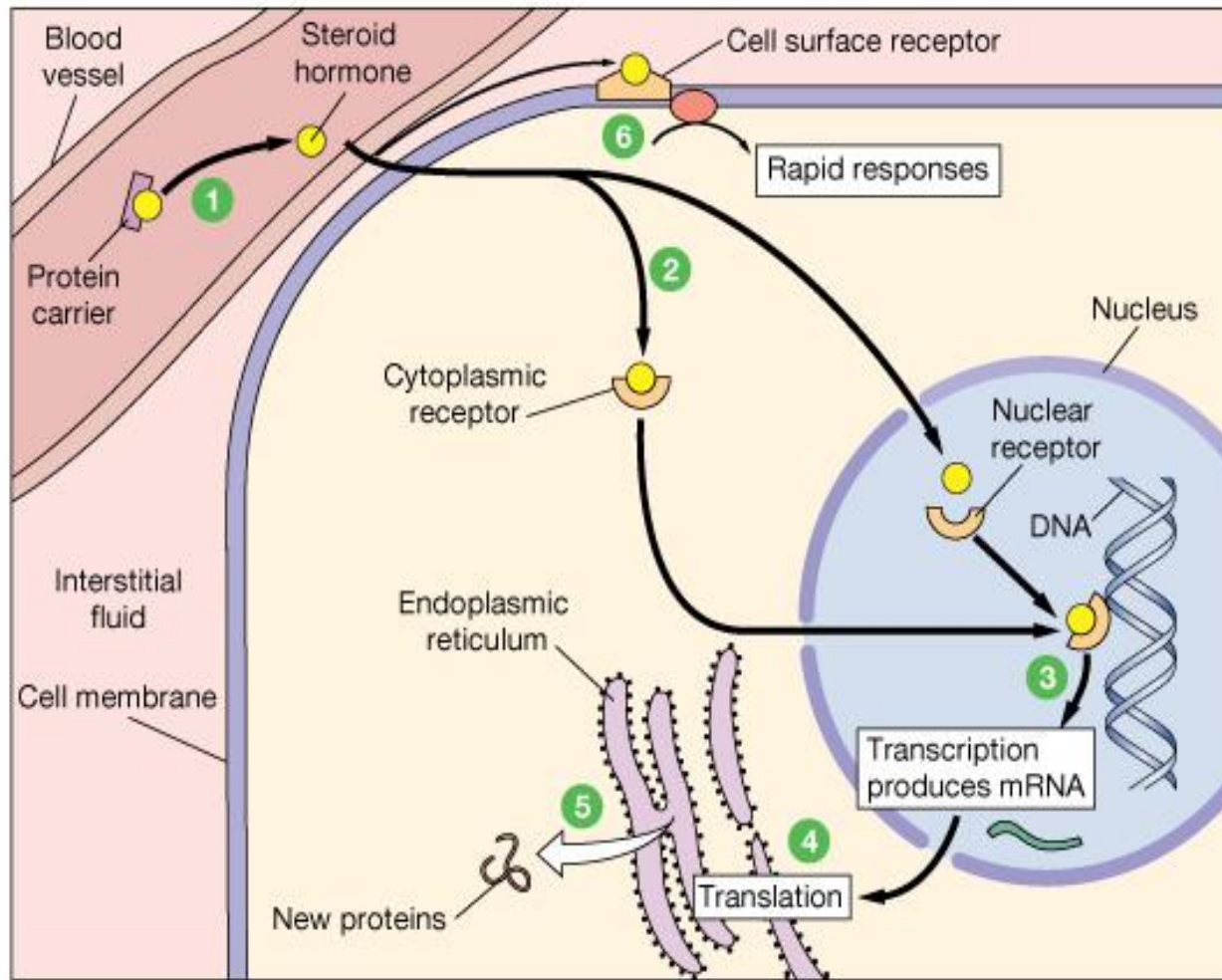
- Carbohydrate
- Protein and Fat
- Other Activities

GLUKOKORTIKOIDY

Mechanizmus účinku

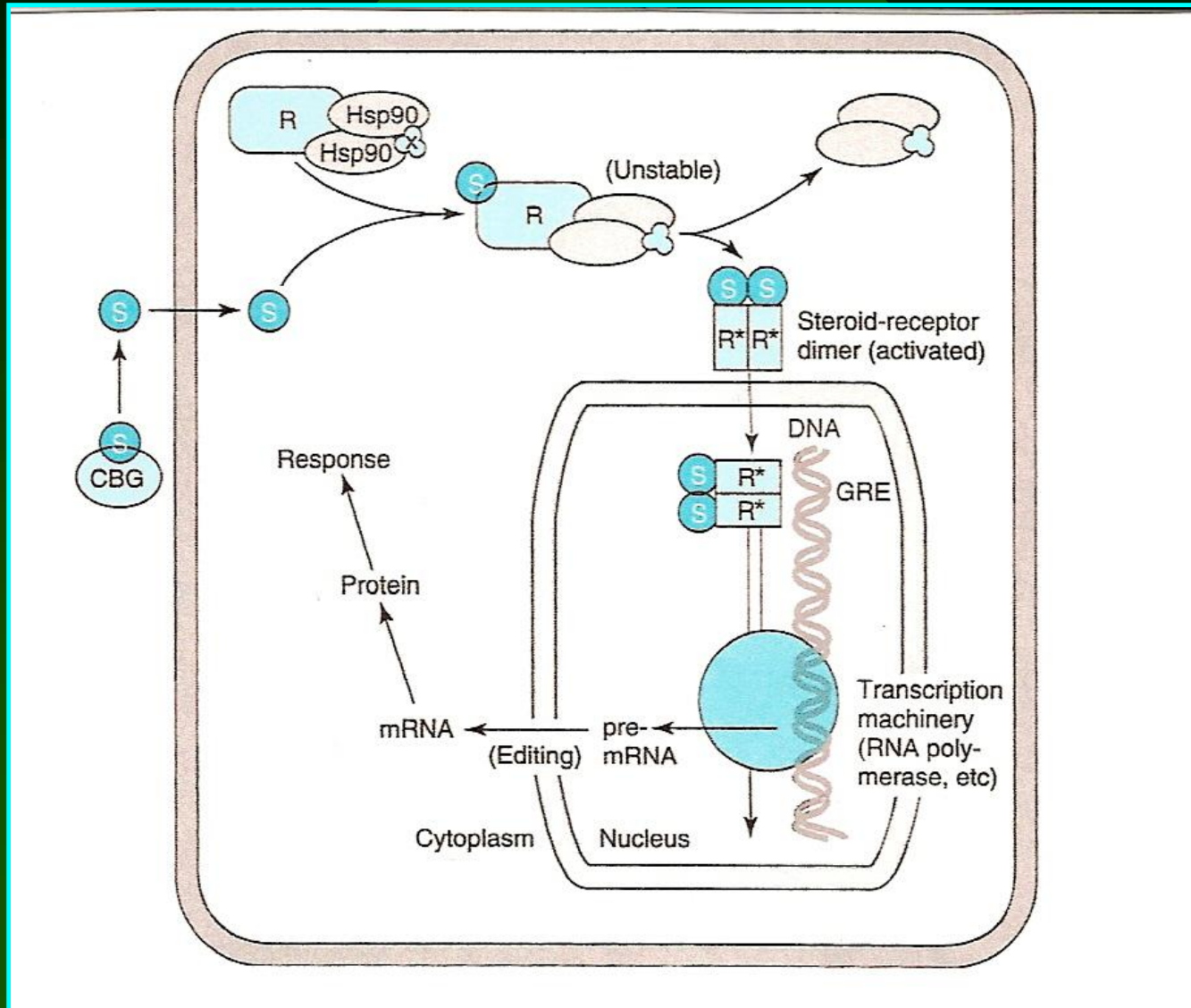
- ❑ **väzba na intracelulárny receptor ⇒ modulácia transkripcie génov priamou interakciou s DNA**
- ❑ **inhibícia proliferácie imunitných buniek a ich funkcie (napr. fagocytózu)**
- ❑ **inhibícia syntézy zápalových a imunitných mediátorov ako napr. PG, LT**

•Corticosteroids are Gene-Active



- 1 Most hydrophobic steroids are bound to plasma protein carriers. Only unbound hormones can diffuse into the target cell.
- 2 Steroid hormone receptors are in the cytoplasm or nucleus.
- 3 The receptor-hormone complex binds to DNA and activates or represses one or more genes.
- 4 Activated genes create new mRNA that moves back to the cytoplasm.
- 5 Translation produces new proteins for cell processes.
- 6 Some steroid hormones also bind to membrane receptors that use second messenger systems to create rapid cellular responses.

Mechanismus účinku



Negenomický účinok GK

- Membránové GK receptory (mGRs)
- rýchle ovplyvnenie bunkovej signalizácie cez moduláciu vnútrobunkovej signalizácie:
 - rýchly účinok GK v centrálnej stresovej odpovedi
 - adaptácia na stres, kognitívne zmeny, neuroendokrinné ovplyvnenie v priebehu minút
 - mGRs – čiastočné zapojenie do protizápalových a imunosupresívnych procesov

Účinok GK

Metabolické účinky:

- **glukóza**: diabetogénne účinky
 - » (↓ vychytávanie a utilizácia;
↑ glukoneogenézaesis)
- **tuk**: Cushingov syndróm
 - » (redistribúcia, lipolýza)
- **proteíny**: strata svalovej hmoty
 - » (↑ katabolizmus ↓ anabolizmus)
- **minerály**: hypertenzia
(mineralokortikoidný účinok)

Účinok GK

Bunková/jadrová úroveň:

– *Protizápalový a imunosupresívny účinok*

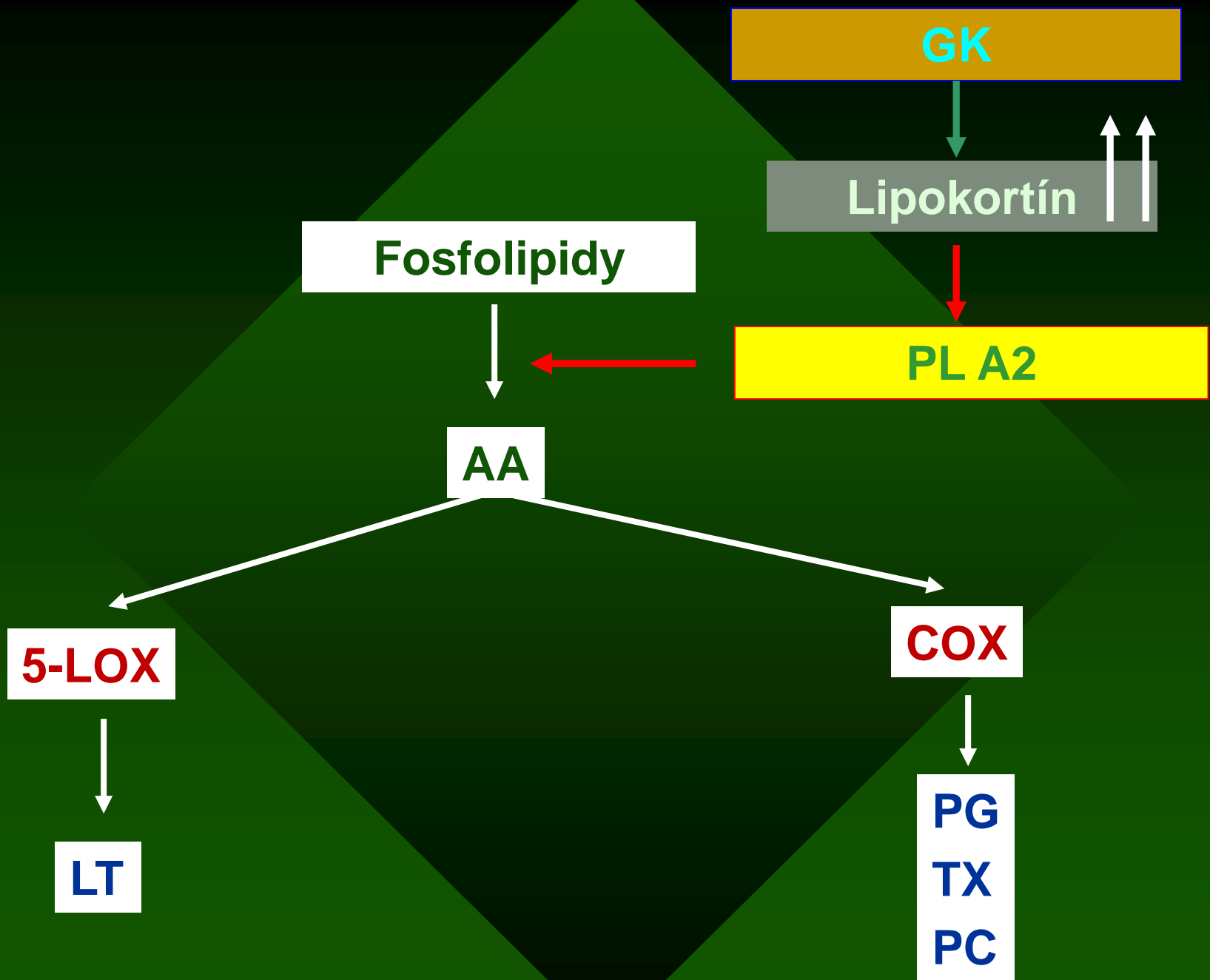
- » ↓ počet a aktivita WBC
- » ↓ proliferácia ciev
- » ↓ aktivita mononukleárov
- » ↓ aktivita buniek produkujúcich cytokíny
- » ↓ produkcia cytokínov
- » ↓ tvorba eikosainoidov
- » ↓ tvorba komplementu
- » ↓ uvoľňovanie histamínu

Účinok GK

- ↓ Intestinálna absorpcia Ca^{2+} a ↑ renálna exkrécia Ca^{2+}
- ↓ Aktivita a tvorba osteoblastov
- ↑ Sekrécia Hcl a pepsínu
- ↓ Imunitná odpoveď voči *H. pylori*

Účinok GK

- ❑ CNS – eufória, insomnia, anxiózne stavy, vysoké dávky – proepileptický účinok
- ❑ Krvné bunky - ↓ eozinofilov, bazofilov monocytov, lymfocytov; ↓ cirkulujúcich fagocytov - ↓ obrany schopnosť organizmu
- ❑ Potlačenie hypersenzitivity



Glukokortikoidy - pokr.

Rozdelenie

- ❑ **s krátkym** (hydrokortizón, prednizón),
- ❑ **so stredne dlhým** (triamcinolón, parametazón)
- ❑ **s dlhým účinkom** (dexametazón, betametazón)

Preparations

Drug	Anti-inflam.	Salt retaining	Topical
Cortisol	1	1.0	1
Cortisone	0.8	0.8	0
Prednisone	4	0.8	0
Prednisolone	5	0.3	4
Methylpredni- solone	5	0	5
Intermediate acting			
Triamcinolone	5	0	5
Paramethasone	10	0	-
Fluprednisolone	15	0	7

Preparations

Drug	Anti-inflam.	Salt retaining	Topical
Long acting			
Betamethasone	25-40	0	10
Dexamethasone	30	0	10
Mineralocorticoids			
Fludrocortisone	10	250	10

Terapeutický prehľad

insuficiencia nadobličiek

protizápalový a imunosupresívny účinok

myeloproliferatívne choroby

vracanie

**kortizón, hydrokortizón, prednizon, prednizolón,
betametazón, dexametazón, triamcinolón**

INHIBÍTORY SYNTÉZY STEROIDOV

hyperfunkcia nadobličiek

metyrapon, ketokonazol

Klinické využitie glukokortikoidov

dýchací systém: astma; pľúcna fibróza

muskuloskeletálny systém: reumatoidná artritída

kardiovaskulárny systém: reumatická kardiitída;
myokarditída

koža: ekzémy; zápaly kože

imunitný systém: anafylaktický šok; imunosupresia pri
orgánovej transplantácii

krv: autoimúnna anémia a trombocytopenia; leukémie;
Hodgkinova choroba

obličky: nefrotický syndróm (autoimúnny)

CNS: prevencia edému pri operáciách, tumoroch a
úrazoch; exacerbácia sclerosis multiplex

GIT: exacerbácia zápalových ochorení čreva

endokrinný systém: substitučná terapia pri Addisonovej
chorobe

oko: prevencia vytvárania jaziev po operáciách; uveitída

Protizápalové účinky kortikosteroidov

- ❑ **Ovplvnenie eozinofilov**
 - zníženie cirkulujúcich eozinofilov
 - zníženie produkcie kostnou dreňou
 - redukcia kumulácie eozinofilov
- ❑ **Redukcia edému sliznice**
- ❑ **Zvýšená syntéza a citlivosť β -adrenergických receptorov**
- ❑ **Zníženie transkripcie génov pre cytokiníny, lipooxygenázu a cyklooxygenázu**
- ❑ **Inhibícia PLA₂**

Kontraindikácie

- Peptický vred
- Diabetes mellitus
- Hypertenzia
- Gravidita
- Bakteriálne, vírusové, mykotické infekcie
- Osteoporóza
- Psychózy
- Epilepsia
- Chronické zlyhávajúce srdce

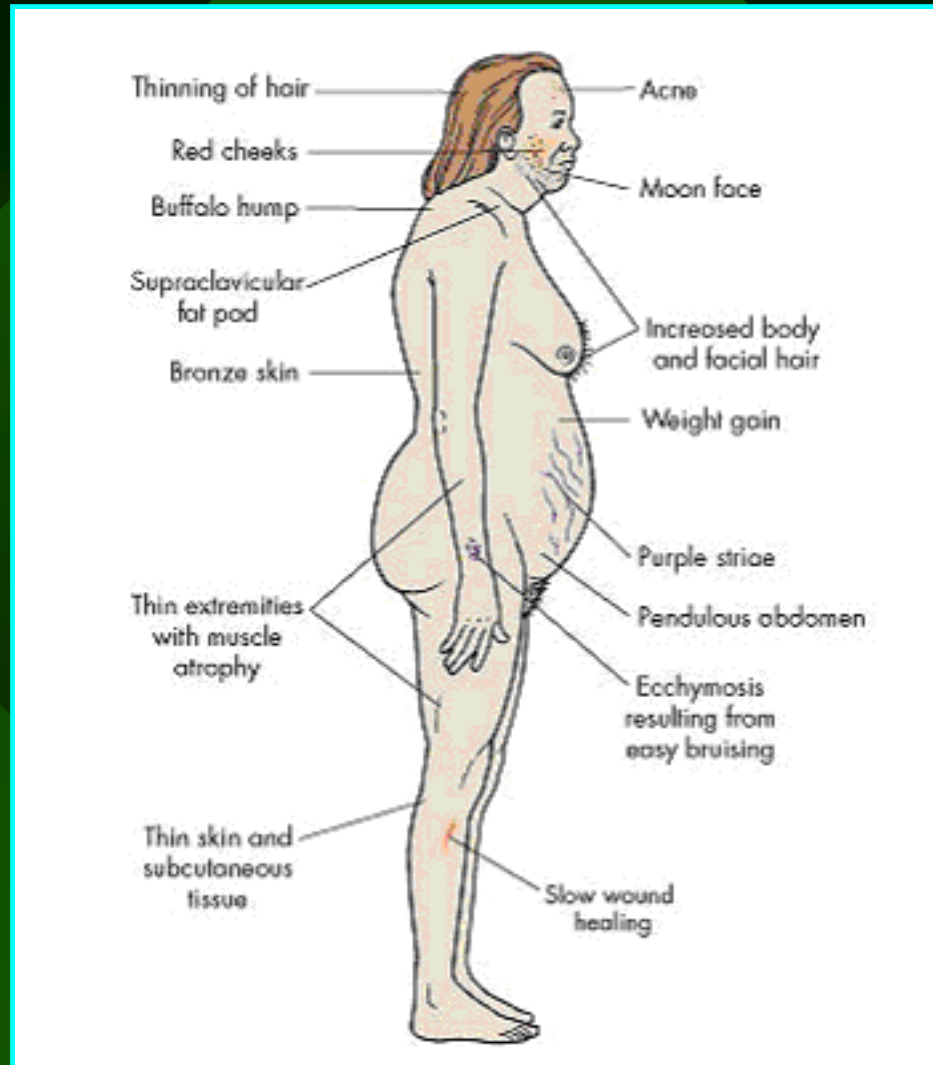
Zásady terapie glukokortikoidmi

1. vypátrať relatívne kontraindikácie
2. vylúčiť prípadne liečiť infekciu
3. starostlivo vybrať druh kortizonoidu
4. podávať najnižšiu účinnú dávku
5. liečiť čo najkratší čas
6. čo najskôr znižovať používanú dávku
7. sledovať hmotnosť, TK, glykozúriu a kaliémiu
8. bielkovinová diéta s dostatkom kalcia
9. obmedziť príjem NaCl
10. pri vysokých dávkach pridať KCl

Nežiaduce účinky

- ❑ **supresia hypotalamo-hypofyzárno-suprarenálnej osi ⇒ atrofia nadobličiek (môže byť fatálna pri náhlom prerušení terapie)**
- ❑ **kortikoidný diabetes**
- ❑ **osteoporóza**
- ❑ **pomalé hojenie rán**
- ❑ **náchylnosť na infekčné ochorenia**
- ❑ **petický vred**
- ❑ **glaukóm**
- ❑ **Cushingov syndróm**
- ❑ **psychické poruchy**
- ❑ **amenorhea, pokles potencie, libida**

Cushingov syndróm



Terapia

Ketokonazol

Metyrapon

**Inhibícia of 11- β hydroxylázy,
ktorá katalyzuje konverziu 11-
deoxykortizolu na kortizol**



Možné komplikácie po lokálnej aplikácii

- koža: infekcie, stenčenie kože, podliatiny, absorpcia
- oko: infekcie, katarakta, glaukóm
- inhalácia: fungálne infekcie, zhrubnutie hlasu
- kĺby: infekcie, nekróza

Minerálokortikoidy

- ❑ fyziologická regulácia aldosterónu je ovplyvňovaná tromi hlavnými faktormi: ACTH, renín-angiotenzínovým systémom a plazmatickými koncentraciami draslíka
- ❑ prirodzený nadobličkový hormón **aldosterón** sa terapeuticky nepoužíva
- ❑ hypoaldosteronizmus (Adisonova choroba) ⇒ **fludrokortizón p.o.**

Minerálokortikoidy – pokr.

- zvýšená produkcia aldosterónu môže byť primárna (adenóm alebo hyperplázia nadobličiek) alebo sekundárna, spôsobená malígnou hypertenziou, konstrikciou renálnej artérie, tehotenstvom, cirhózou pečene, nefrotickým edémom a u niektorých pacientov kongestívnou chorobou srdca
- **spironolaktón** – inhibítor aldosterónových receptorov - diuretikum

POHLAVNÉ HORMÓNY

Úvod

Pohlavné hormóny sú syntetizované v reprodukčných orgánoch, ale aj v niektorých iných tkanivách ľudského organizmu. Podľa pohlavia ich delíme na dve najzákladnejšie skupiny, ktorými sú **ženské** a **mužské** pohlavné hormóny

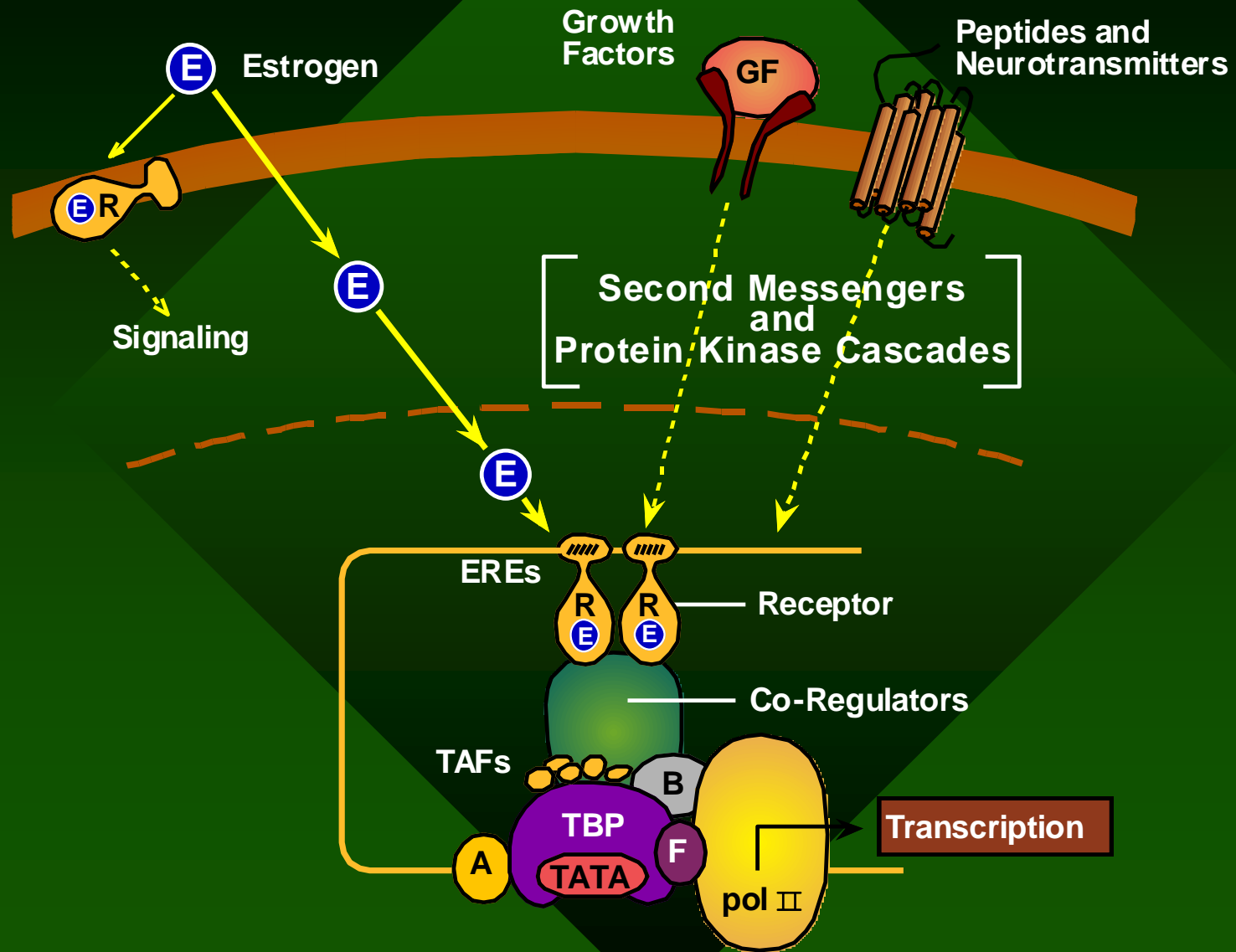
**Nevyhnutné pre graviditu, dozrievanie
embrya, rozvoj primárnych a sekundárnych
pohlavných znakov v puberte**

Estrogénny a progesterón

Mechanizmus účinku

- ❑ voľne prechádzajú bunkovou membránou a viažu sa na intracelulárne receptory
- ❑ hormón-receptorový komplex sa viaže na špecifické väzbové miesta DNA a aktivizuje syntézu selektívnych mRNA
- ❑ ako výsledok tejto aktivácie sú produkované rôzne enzýmy a iné proteíny

Mechanismus účinku



Estrogény

- **Hlavné estrogény - estradiol, estrone a estriol**
- **V puberte – rast prsníkov, ukladanie tuku, ochlpenie pohlavných orgánov a podpazušia, tvarovanie typickej ženskej postavy, chovanie sa, zvyšovanie kostnej denzity**

Účinky estrogénov

ovária : stimulácia rastu folikulov; malé dávky – zvýšenie váhy ovárií, vysoké dávky atrofia ovárií

uterus: rast endometria

vagína: zosilnenie epitelovej výstelky

cervix: produkcia menej viskózneho

cervikálneho hlienu – ľahší prienik spermíí

Účinky estrogénov

koža: zvýšená vaskularizácia, tvorba hladkej, mäkkej pokožky

kosti: zvýšenie aktivity osteoblastov

electrolyty: retencia Na^+ , Cl^- a a vody obličkami

cholesterol: hypocholesterolemický účinok

Klinické využitie

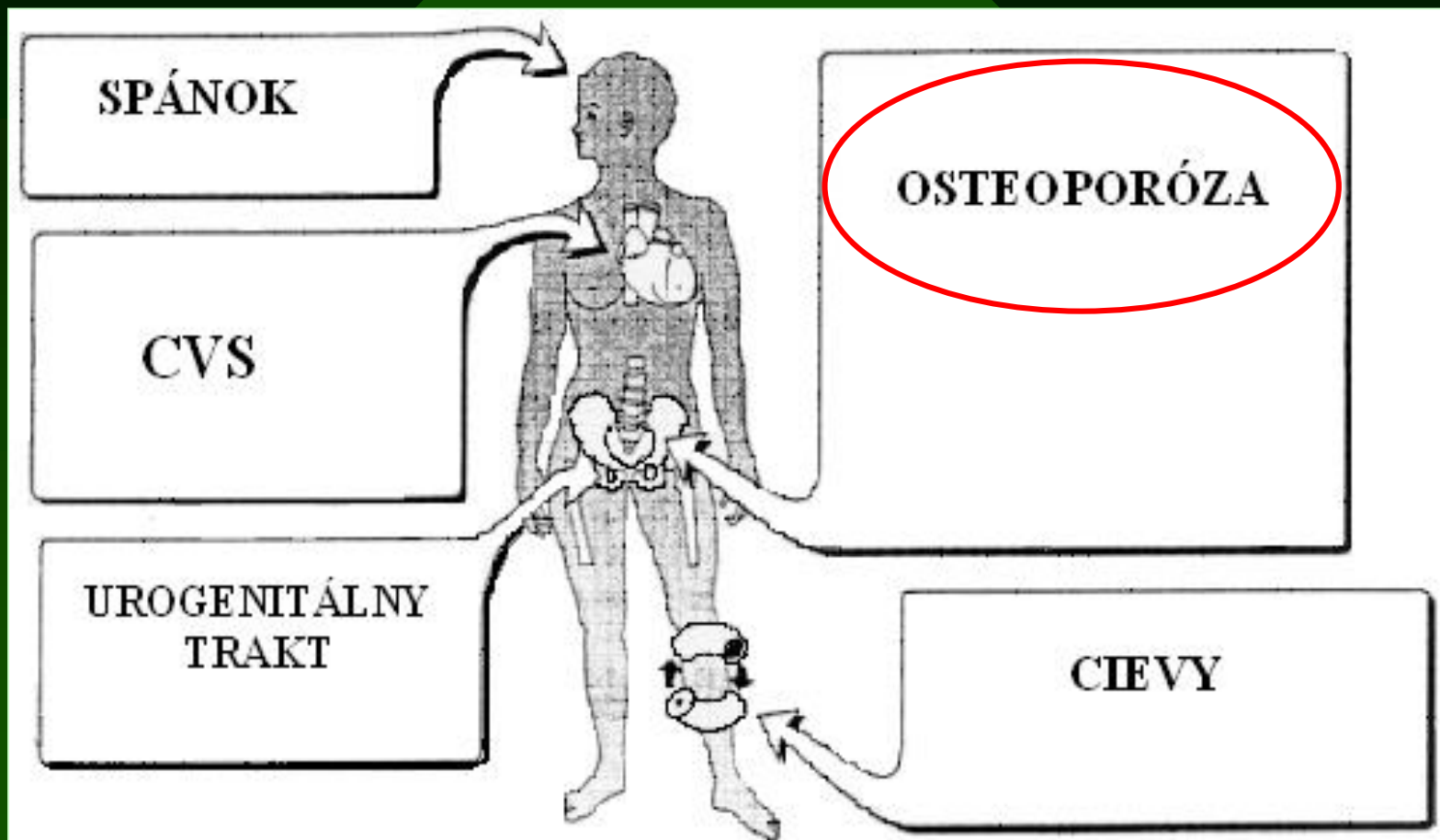
Estrogény

- ❑ hypofunkcia ovárií
- ❑ zlyhanie ovariálnych funkcií
- ❑ dysfunkčné maternicové krvácanie
- ❑ primárna amenorhea
- ❑ karcinóm mliečnej žľazy a prostaty
- ❑ postmenopauzálne výpadové prejavy
- ❑ supresia laktácie
- ❑ antikoncepcia

Progesterón

- ❑ hlavne pri nedostatočnej produkcii žltým telieskom
- ❑ na vyvolanie krvácania a rýchleho odlúčenia endometria
- ❑ pri nedostatočnej produkcii progesterónu v tehotenstve
- ❑ antikoncepcia

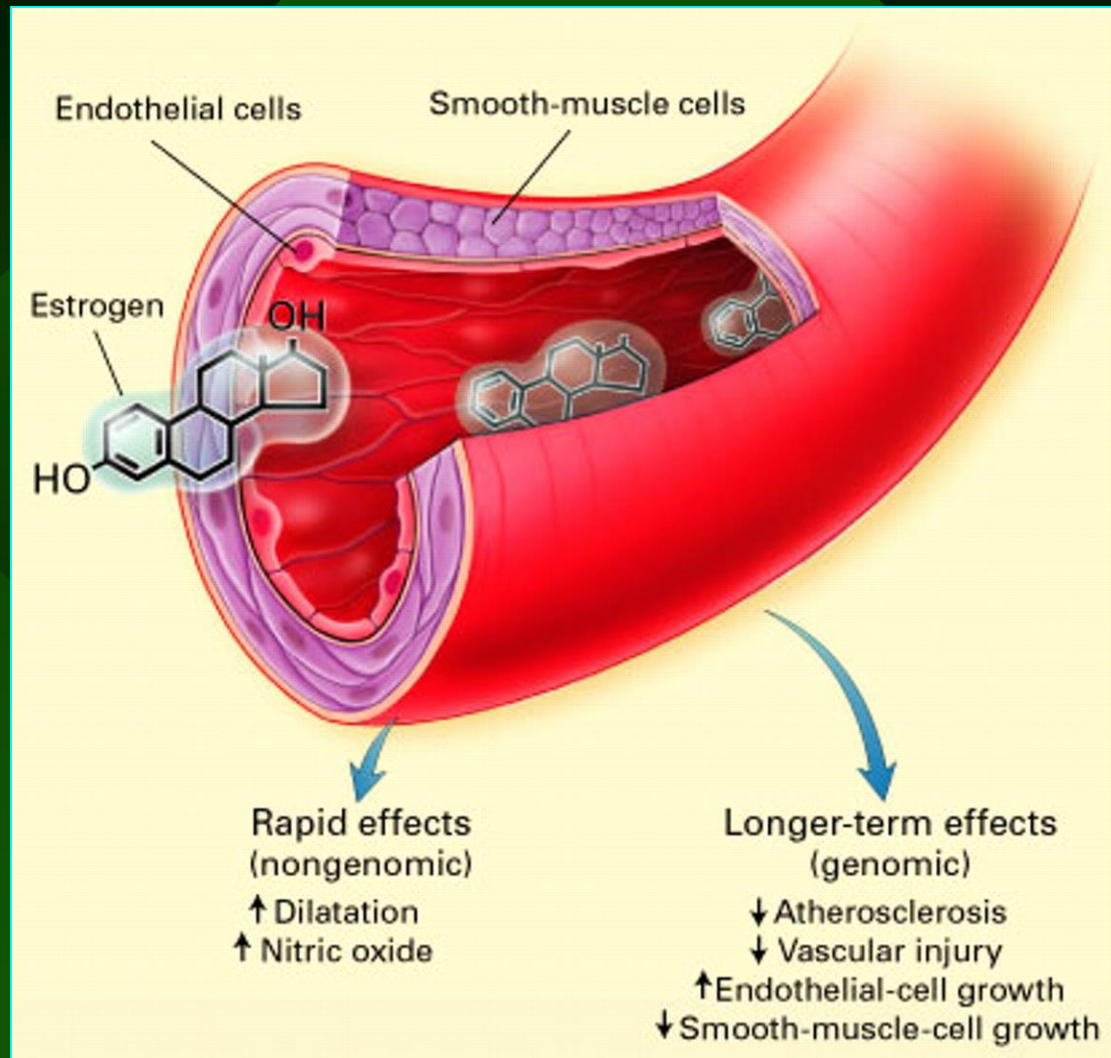
Substitučná terapia v klimaktériu



Substitučná terapia v klimaktériu – pokr.

- ❑ používajú sa nízke dávky estrogénov
- ❑ minimalizovanie problémov u žien v menopauze
- ❑ redukcia riziku kardiovaskulárnych ochorení
- ❑ znížený výskyt osteoporózy (až o 50% počas 5 rokov)
- ❑ znížený výskyt karcinómu hrubého čreva
- ❑ eliminácia symptómov menopauzy (napr. poruchy spánku, návaly tepla)
- ❑ prevencia atrofie pohlavných orgánov

Estrogény – účinok na cievy



Oestrogen good

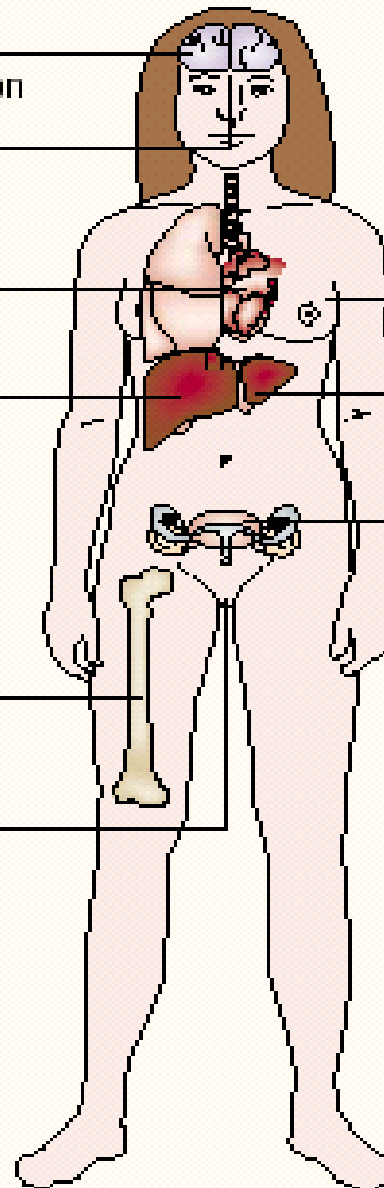
Brain
• Improves cognitive function

Heart and blood vessels
• Reduces atheroma

Liver
• Lowers cholesterol

Bone
• Prevents bone loss

Pelvic floor
• Prevents prolapse and urinary incontinence



Oestrogen bad

Breast
• Increases breast cancer

Liver
• Increases thromboembolism

Uterus
• Increases endometrial cancer

Substitučná terapia v klimaktériu – pokr.

problémy

**aktivácia estrogén-dependentných
karcinómov mliečnej žľazy a krčka maternice**

Primárny hypogonadizmus

- **Estrogény + gestagény – stimulácia rozvoja sekundárnych pohlavných znakov u prepubertálnych (11-13 rokov) dievčat s hypogonadizmom**

Hormonálna kontracepcia

**Kombinovaná
orálna
kontracepcia
(estrogény +
gestagény)**

najviac používaná; estrogény inhibujú uvoľňovanie FSH ⇒ potlačenie rozvoja ovariálneho folikulu, progesterón inhibuje sekréciu LH ⇒ zabránenie ovulácii; súčasne mení fyzikálno-chemické vlastnosti cervikálneho mucínu uteru ⇒ menej vhodný pre prestup spermii; obidva hormóny zároveň ovplyvňujú vývoj endometria ⇒ nevhodné pre implantáciu oplodneného vajíčka; aplikujú sa 21 dní za sebou ⇒ prerušenie podávania piluliek na 21. deň urýchli nástup menštruácie

Hormonálna kontracepcia

samotný progesterón	kontinuálne počas celého menštruačného cyklu; ovplyvnenie cervikálneho mucínu, bránenie implantácii vajíčka svojim pôsobením na endometrium a na motilitu a sekréciu vajcovodov; menej účinný ako kombinovaná antikoncepcia; výskyt nepravidelnej menštruácie
implantáty gestagénov	podkožné kapsule (levonorgestrel) ⇒ dlhodobá kontracepcia ⇒ 6 kapsúl aplikovaných do ramena ⇒ cca 5 ročný účinok
postkoitálna kontr.	vysoké dávky hormónov ; najúčinnnejšie ⇒ kombinácia estrogénov a progesterónu podané tesne po koite a znovu po 12 hodinách; ďalšia možnosť ⇒ vysokých dávok estrogénov počas 5 dní resp. aplikácia samotných derivátov progesterónu; použitie postkoitálnej antikoncepcie by malo byť rezervované na výnimočné situácie (znásilnenia), ⇒ alebo príležitostný pohlavný styk

KONTRAINDIKÁCIE

estrogén-dependentné nádory
tromboembolická choroba
hepatopátie
kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne
choroby

ANTIESTROGÉNY

tamoxifén – terapia estrogén-dependentných
nádorov mliečnej žľazy; viaže sa na receptory tak
isto ako estrogény, avšak nestimuluje transkripciu
génov
klomifén a cyklofenil – terapia infertility – inhibujú
väzbu estrogénu v hypotalame a inhibujú
negatívnu spätnú väzbu – zvýšenie sekrécie
estrogénov – mnohopočetná gravidita

Nežiaduce účinky

Antikoncepčná indikácia

- ❑ nauzea a vracanie
- ❑ riziko tromboembolických komplikácií
- ❑ porušenie glukózovej tolerancie
- ❑ zvýšené riziko karcinómu cervix uteri, diabetu
- ❑ retencia sodíka a vody ⇒ edémy, ↑ hmotnosti
- ❑ kožné zmeny – akné, zvýšená pigmentácia
- ❑ zvýšené riziko vzniku hypertenzie

Substitučná terapia

- ❑ incidencia a intenzita nežiaducich účinkov je nižšia

Progesterón

- Tvorený corpus luteum a placentou
- Rýchla absorpcia (nezávisle na aplikačnej ceste)
- Rýchlo metabolizovaný
- Syntetické analógy
(medroxyprogesteróne, noretindrone)
metabolizované pomalšie

NÚ

- ❑ **Naberanie hmotnosti**
- ❑ **Edémy**
- ❑ **Depresie**
- ❑ **Zriedka tromboembolizmus**

Antiprogestín

- ❑ **mifepriston** – antagonistá progesterónov
- ❑ **Skorá gravidita - abortus**
- ❑ **NÚ** – maternicové krvácanie

Androgény

Fyziologické účinky testosterónu

- ❑ **Rast semenníkov, penisu, skróta**
- ❑ **Ochlpenie pohlavia, podpazušia a tváre**
- ❑ **Rast kostí**
- ❑ **Zväčšenie počtu RBC**
- ❑ **Nárast svalovej hmoty**
- ❑ **Zväčšenie hrtanu – zhrubnutie hlasu**
- ❑ **Zvýšenie produkcie kožného mazu - akné**
- ❑ **beard development**

Klinické využitie

- ❑ substitučná terapia mužského hypogonadizmu
- ❑ spolu s GH u detí v pubertálnom období za účelom stimulácie rastu
- ❑ terapia gynekomastie
- ❑ anabolické účinky
- ❑ stavy po ťažkých infekciách, chirurgických zákrokoch, traumách, chemo-/rádioterapia
- ❑ antiestrogénny účinok androgénov sa využíva v liečbe estrogén-dependentných karcinómov prsníka
- ❑ terapia endometriózy

NÚ

ženy

- ❑ virilizácia (akné a hirsutizmus)
- ❑ nepravidelnosti v menštruačnom cykle
- ❑ ↑ dávky - zmena hĺbky hlasu, zväčšenie klitorisu
- ❑ zarastanie
- ❑ narastanie svalovej hmoty
- ❑ Kontraindikované v gravidite

NÚ – *cont.*

muži

- ❑ gynekomastia (konverzia testosterónu na estradiol u pacientov s chorobami pečene)
- ❑ znížená spermatogeneza
- ❑ bolestivá erekcia na začiatku terapie

deti

- ❑ uzáver epifizárnych chrupavkovitých štrbín a spôsobiť tak predčasné zastavenie rastu
- ❑ abnormálna sexuálna maturácia

NÚ – *cont.*

- ❑ **↑ LDL a ↓ HDL**
- ❑ **Retencia tekutín - edémy**
- ❑ **Použitie anabolických steroidov u atlétov – zastavenie rastu, nádory pečene**
- ❑ **Hepatopátie - žltáčka**
- ❑ **Nádory pečene – dlhodobá terapia metyltestosterónom**
- ❑ **agresivita**

ANTIANDROGÉNY

**cyproteron, flutamid – inhibícia účinku
androgénov na cieľových tkanivách – terapia
hirsutizmu u žien**



Side effects of anabolic steroids

- Shrinking of the reproductive organs, reduced sperm count, infertility.
- Cancer, jaundice, liver tumors and high blood pressure are the most serious risks.
- Aggression, acne, irritability, paranoia and delusions can also occur.



Ďakujem za pozornosť