

Хормони гонада

проф. др Слободан Јанковић

грчки “хорман” - покренути

Оваријум

- Када се одговарајуће регулише ФСХ и ЛХ хормонима из хипофизе, менструални циклус има следеће елементе:
- Фоликул у оваријуму сазрева, лучи све више естрогена, ослободи јајну ћелију, а затим се претвори у жуто тело, које лучи прогестерон.
- Ако се јајна ћелија не оплоди или не имплантира, жуто тело дегенерише, а ендометријум се одлубљује, јер нема више довољно естрогена и прогестерона.
- И естроген и прогестерон се везују за интраћелијске рецепторе. Комплекс који настане одлази у једро, где регулише експресију гена.

Подела полних хормона

- У полне хормоне спадају стероиди оваријума (естрогени и прогестини) и тестиса (углавном тестостерон).
- Синтетисан је велики број естрогена и прогестина, који по свом деловању могу бити:
 - агонисти
 - парцијални агонисти
 - антагонисти
 - лекови са мешовитим ефектом (агонисти у неким ткивима, а антагонисти у другим); посебну групу чине лекови са мешовитим естрогеним ефектом – селективни модулатори естрогених рецептора
- Синтетски андрогени
- Антиандрогени (служе за лечење карцинома простате, бенигне хиперплазије простате и хирзутизма)

Естрадиол

- Главни естроген оваријума је естрадиол.
- Има ниску биоискористљивост, али се може применити орално у специјалној микронизованој форми.
- Естрадиол се такође може применити преко кожног фластера, вагиналног крема, интрамускуларне ињекције.
- Мешавина коњугованих естрогена из биолошких извора се користи орално.
- Синтетски естрогени са високом биоискористљивошћу (нпр. етинил-естадиол, местранол) се користе у оралним контрацептивима.

Дејства естрогена

- Естроген је битан за нормалан сексуални развој.
- Омогућава раст вагине, утеруса и јајовода у детињству, а у пубертету омогућава појаву секундарних сексуалних карактеристика и нагли раст.
- Метаболички ефекти: повећава ниво протеина у серуму, смањује ресорпцију кости.
- Повећава коагулабилност крви и ниво триглицерида у плазми, док смањује ЛДЛ холестерол.
- Негативном повратном спрегом супримира лучење ФСХ из хипофизе.

Индикације за употребу естрогена

- лечење примарног хипогонадизма код младих жена
- надокнада хормона у менопаузи; естроген умањује валунге и атрофију урогениталног тракта. Спречава и развој остеопорозе, смањује ризик од коронарне болести, губитак меморије и настанак Алзхајмерове болести.
- орална контрацепција

Нежељена дејства естрогена

- превремено затварање епифиза код препуберталних женских особа
- употреба у менопаузи повећава ризик од настанка карцинома дојке; ризик се смањује истовременом употребом прогестагена.
- мучнина, осетљивост дојки,
- повећан ризик од мигрене
- повећан ризик од дубоке венске тромбозе
- обољење жучне кесице
- хипертриглицеридемија
- хипертензија
- крварење из утеруса

Прогестерон и аналози

- Прогестерон је главни гестаген код човека
- Микронизована форма се може користити и орално.
- Постоји вагинални крем са прогестероном.
- Синтетски гестагени (нпр. медроксипрогестерон) имају бољу биоискористљивост.
- деривати 19-нортестостерона се разликују примарно у степену андрогеног ефекта.
- Старији лекови (л-норгестрел, норетиндрон) су више андрогени него новији гестагени (норгестимат, дезогестрел).

Дејства гестагена

- Гестагени изазивају развој и раст секреторног ткива у дојкама и сазревање ендометријума.
- Стимулишу депоновање масних материја.
- Инхибирају секрецију ФСХ из хипофизе.
- смањује брзину апсорпције угљених хидрата из црева
- после дуготрајне примене смањује толеранцију глукозе.
- повећавају пигментацију коже

Индикације за употребу гестагена

- Највише се користе за оралну контрацепцију или контрацепцију помоћу поткожне имплантације импланталете.
- Надокнада хормона у менопаузи ради спречавања настанка ендометријалног карцинома.
- Велике дозе медроксипрогестерона се могу употребити за изазивање ановулације и аменореје код жена са дисменорејом, ендометриозом или крварењем из утеруса.

Нежељена дејства гестагена

- Могу повећати крвни притисак и смањити ниво ХДЛ-а
- Дуготрајна примена смањује густину кости
- после дуготрајне примене споро се успоставља овулација

Хормонски контрацептиви

- Постоје три врсте оралних контрацептива:
 - комбиновани препарат естрогена и гестагена, али са фиксним дозама (монофазни препарати)
 - комбиновани препарат естрогена и гестагена, где се доза гестагена повећава током месеца (бифазни и трифазни препарати)
 - препарати само са гестагеном
- два парентерална препарата гестагена се користе:
 - импланталеће норгестрела које делују контрацептивно до 5 година
 - депо ињекције медроксипрогестерон ацетата које делују контрацептивно до 3 месеца
- У неким интраутериним средствима (“спиралама”) налази се и прогестерон, који се полако отпушта годину дана. Он супримира раст ендометријума, и тако смањује менструално крвављење, које је понекад прејак са обичним интраутериним средствима.
- Посткоитални контрацептиви могу да спрече трудноћу ако се примене до 72 часа после коитуса. Користе се коњуговани естрогени, комбиновани контрацептиви, л-норгестрел и мифепристон, блокатор рецептора за прогестерон.

Механизам дејства хормонских контрацептива

- примарно дејство је инхибиција овулације
- ефекат на јајоводе и ендометријум, који смањује вероватноћу фертилизације и имплантације

Остале употребе хормонских контрацептива

- Комбиновани орални контрацептив се даје младим женама са примарним хипогонадизмом, пошто су достигле раст, како би се спречио недостатак естрогена.
- Комбиновани орални контрацептиви и гестагени се користе за лечење акни, хирзутизма, дисменореје и ендометриозе.
- Особе које користе оралне контрацептиве имају мањи ризик од настанка оваријалних цисти, карцинома оваријума или ендометријума, дисплазије дојки, пелвичне инфламаторне болести, ектопичне трудноће, анемије и реуматоидног артритиса.

Нежељена дејства хормонске контрацепције

- **Тромбоемболије:** повећан је ризик од тромбоемболија (инфаркт миокарда, шлог, дубока венска тромбоза, плућна емболија) код старијих жена, пушача, жена које су раније имале тромбозе, жена које имају генетски поремећај стварања фактора коагулације.
- укупан ризик од карцинома дојке није повећан, али је време настанка карцинома раније него код особа које нису користиле оралне контрацептиве
- појава “пробојног” крвављења
- мучнина, осетљивост дојки, главобоља, пигментација коже и депресија.
- Старији препарати, са више андрогених гестагена, могу изазвати пораст тежине, акне и хирзутизам.
- Због велике дозе, посткоитална контрацепција је удружена са значајном мучнином.

Селективни модулатори естрогених рецептора (СМЕР)

- Селективни модулатори естрогених рецептора су мешовити естрогени агонисти који у неким ткивима имају естрогене ефекте, а делују као парцијални агонисти или антагонисти естрогена у другим ткивима.
- **Тамоксифен:** користи се за лечење карцинома дојке, који има рецепторе за естроген. Спречава активацију рецептора под деловањем ендогених естрогена. Тамоксифен такође смањује учесталост карцинома дојке код жена које су под великим ризиком.
- Тамоксифен делује као агонист на ендометријелне рецепторе, изазивајући хиперплазију и повећан ризик од карцинома ендометријума. Такожђе изазива валунге, повећава ризик од венске тромбозе и успорава развој остеопорозе.
- **Торемифен** је лек с у свему сличан тамоксифену.
- **Ралоксифен** има све ефекте као тамоксифен, осим што не делује на ендометријум. Користи се пре свега за превенцију остеопорозе код жена у менопаузи. Смањује ризик од настанка карцинома дојке. Изазива валунге и повећава ризик од венске тромбозе.

Агонисти, антагонисти и инхибитори синтезе естрогена

- **Кломифен:** Користи се за изазивање овулације код ановулаторних жена. Није стероидне грађе. Селективно инхибира естрогене рецепторе у хипофизи, и тако повећава ослобађање ФСХ и ЛХ.
- **Диетилстилбестрол:** је нестероидни агонист естрогених рецептора. Више се не користи, јер је доводио до неплодности, ектопичне трудноће, и вагиналног аденокарцинома код ћерки жена које су биле третиране високим дозама овог лека током трудноће.

Агонисти, антагонисти и инхибитори синтезе прогестерона

- **Мифепристон (RU 486):** Мифепристон је орално-активан блокатор рецептора за прогестерон и гликокортикоиде. Користи се као абортифацијент у раној трудноћи (до 49. дана од последње манструације). У ту сврху се даје заједно са аналозима простагландина Е и Ф.
- **Даназол:** Даназол је слаб парцијални агонист, који се везује за рецепторе за прогестерон, андрогене и гликокортикоиде, као и за протеине који транспортују стероиде у крви. Такође инхибира неколико П450 ензима укључених у синтезу гонадалних стероида. Лек се понекад користи у терапији ендометриозе и фиброцистичне болести дојки.
- **Инхибитори ароматазе: Анастрозол** слична једињења (нпр. летрозол, ексеместан) су инхибитори ароматазе, ензима потребног за синтезу естрогена. Користе се за лечење карцинома дојке.

Андрогени

- **Тестостерон и сродни андрогени** се стварају у тестисима, надбубрежној жлезди, и у малој мери у јајницима,
- Тестостерон се синтетише из прогестерона и дехидроепиандростерона. У плазми је делимично везан за глобулин који везује полне хормоне, тј. за транспортни протеин.
- Тестостерон се у већини органа (нпр. простати) конвертује у дихидротестостерон, који је активан облик хормона.
- Због брзог метаболизма у јетри, тестостерон има малу биоискористљивост. Даје се као ињекција или кожни фластер.
- Многи андрогени су били синтетисани у напору да се повећа анаболички ефекат, без повећања андрогеног дејства. Оксандролон и станозолол су примери лекова који су у лабораторији показали већи анаболички од андрогеног ефекта. Међутим, ин виво, код људи, сви ти тзв. анаболички стероиди имају пун андрогени ефекат.

Механизам дејства и ефекти андрогена

- **Механизам дејства:** Андрогени улазе у цитоплазму, везују се за рецептор у цитоплазми; комплекс лек-рецептор улази у једро и тамо регулише експресију неких гена.
- **Ефекти:** Тестостерон је неопходан за нормални развој мушког фетуса и детета, и одговоран је за велике промене код мушког пола у пубертету (раст пениса, ларинкса, скелета, развој длака на лицу, пазуху и пубису, пигментација коже, увећање мишићне масе).
- После пубертета, тестостерон одржава секундарне сексуалне карактеристике, плодност и либидо. Такође изазива мушку ћелавост.
- Услед анаболичког деловања, андрогени повећавају величину и снагу мишића, и повећавају број еритроцита. Биланс азота постаје позитиван. Такође помаже одржање нормалне густине кости.

Индикације и нежељена дејства андрогена

- **Индикације:** Надокнада хормона ког хипогонадизма. Код неких врста анемије користе се за повећање броја еритроцита, а код кахектичних пацијената за повећање мишићне масе. Спортисти их злоупотребљавају.
- **Нежељена дејства:** Код жена изазивају вирилизацију. Парадоксално, ексцесивне дозе код мушкараца изазивају феминизацију (гинекомастија, смањење тестиса, неплодност), због инхибиције хипофизе и конверзије у естрогене.
 - Високе дозе изазивају непријатељство и агресију. Могу изазвати и холестатску жутицу, повећање нивоа ензима јетре, и ретко хепатоцелуларни карцином.

Антиандрогени

- Смањење андрогеног ефекта је важан начин терапије и за бенигну и за малигну болест простате, за превремени пубертет, алопецију и хирзутизам.
- **А. Инхибитори рецептора: Флутамид** и слични лекови су нестероидна једињења која делују као компетитивни антагонисти андрогених рецептора. Користе се за смањење дејства ендогених хормона код карцинома простате. **Ципротерон** је стероид са истим деловањем. Има и прогестагено деловање, којим инхибира ослобађање ЛХ у хипофизи. Користи се за лечење хирзутизма. **Спиринолактон**, диуретик који штеди калијум, такође инхибира андрогене рецепторе и користи се за лечење хирзутизма.

Антиандрогени

- **б. Аналози гонадотропин-рилизинг хормона:** Дуго-делујући аналози као леупролид смањују ослобађање гонадотропина, а тиме и тестостерона. Користи се заједно са флутамидом у лечењу карцинома простате.
- **в. Инхибитори 5-алфа редуктазе:** Финастерид је лек који блокира 5 алфа редуктазу, и тиме претварање тестостерона у активан облик дихидротестостерон. Пошто фоликул длаке и ћелије простате зависе од дихидротестостерона, финастерид се користи за лечење алопеције и бенигне хипертрофије простате.
- **г. Комбиновани орални контрацептиви:** Имају антиандрогени ефекат када се користе код жена са хирзутизмом услед повећане продукције андрогена. Естрогени повећавају глобулин који везује полне хормоне у крви, чиме се смањује концентрација слободног андрогена у крви.
- **д. Инхибитори синтезе стероида:** Кетоконазол, антигљивични лек, инхибира синтезу стероида у надбубрегу и гонадама. Користи се за супресију лучења стероида надбубрега код особа са метастатским тумором чији раст зависи од стероида.

Повезивање знања

- Хормони гонада и њихови деривати се метаболишу примарно преко цитохрома P450 3A4 (CYP3A4).
Лекови који индукују ове ензиме су: барбитурати, карбамазепин, кортикостероиди, гризеофулвин, нелфинавир, фенитоин, пиоглитазон, рифампицин, рифабутин, екстракт кантариона.
- Сви поменути лекови могу смањити делотворност оралних контрацептива.
- Треба упозорити пацијенткињу која користи истовремено ове лекове и оралне контрацептиве, да у том периоду користи и механичка средства контрацепције, или да изабере контрацептив са већом дозом естрогена.