

Hormony płciowe

Seminarium dla studentów III roku
rok akademicki 2007/2008

Estrogeny

- naturalne: estradiol i pochodne, estron, estriol
- syntetyczne: steroidowe (tibolon, etynyloestradiol) i niesteroidowe (dwuetylostylbestrol, chlorotrianisen, dienestrol)
- zwierzęce (siarczany-estradien, estron, ekwilina) i roślinne (estropipat)

Estrogeny

- wygląd warg sromowych większych i mniejszych
- dojrzewanie komórek nabłonka w pochwie zawierających dużą ilość glikogenu
- mitytyczny wpływ na wszystkie warstwy nabłonka
- złuszczenie się komórek kwasochłonnych
- pH pochwy (odczyn kwaśny)
- rozszerzenie kanału szyjki
- zmiana ilości i jakości śluzu

Estrogeny

- przerosł i tworzenie nowych włókien mięśniowych w macicy
- ↑ syntezy PG
- zwiększenie ilości naczyń krwionośnych
- regeneracja błony śluzowej macicy
- rozrost gruczołów endometrium
- rozrost nabłonka migawkowego jajowodów
- zwiększenie perystaltyki jajowodów

Estrogeny

- przyspieszenie kostnienia nasad
- rozwój kobiecego kształtu miednicy
- działanie antydiuretyczne (retencja Na^+ , Ca^{++} , H_2O)
- rozrost skóry, zwiększenie zawartości wody w skórze, osłabienie czynności gruczołów łojowych
- rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w obrębie ud i pasa biodrowego

Estrogeny

- ↓ cholesterolu całkowitego
- ↓ cholesterolu LDL
- cholesterolu HDL i TG
- antytrombina III, ↑ fibrynogen, ↑ TXA_2
- aktywność fibrynolityczna osocza
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
- obniżenie stężenia insuliny we krwi
- wpływ rozszerzający na naczynia (przez uwolnienie ERDF)

Zastosowanie estrogenów

- HRT
- antykoncepcja
- regulacja miesiączkowania
- zahamowanie laktacji

Antyestrogeny

- Cytrynian klomifenu –leczenie niepłodności, fluwestrant- rak sutka
- SERM: tamoksyfen, raloksyfen, toremifen (-macica, sutek, + kości, mózg, wątroba)
- inhibitory aromatazy: anastrozol, letrozol, formestan, eksemestan, aminoglutetymid

Progesteron

- zahamowanie podziałów komórkowych, zwiększenie unaczynienia i rozpulchnienie nabłonka pochwy
- zluszczenie się komórek warstwy pośredniej
- zwiększenie pH pochwy
- obkurczenie kanału szyjki macicy
- zmiana ilości i jakości śluzu

Progesteron

- zmniejszenie wrażliwości macicy na oksytocynę
- zmiany sekrecyjne endometrium (zwiększenie ukrwienia, rozpulchnienie, nasilenie syntezy lipidów, cukrów i białek)
- zwiększenie czynności wydzielniczej nabłonka jajowodów
- spowolnienie perystaltyki jajowodów

Progesteron

- zwiększenie katabolizmu białek (zahamowanie syntezy białek transportowych)
- w skórze działanie antyandrogenne (antagonista receptora testosteronowego i hamowanie konwersji testosteronu do DHT)

Progesteron

- pobudzenie ośrodka termoregulacji, wzrost temp.
- zwiększenie wydalania Na i wody
- antagonizuje działanie aldosteronu w kanalikule dalszym nefronu
- zmniejszenie napięcia mięśniówki gładkiej układu moczowego

Progestageny

pochodne

17-OH-progesteronu (pregnany)

- oetan medroksyprogesteronu
- oetan megestrolu
- oetan cyproteronu
- drospirenon

pochodne 19-nortestosteronu:

(gonany):

- norgestrel
- lewonorgestrel
- dezagestrel
- gestoden
- norgestimil
- dienogest

pochodne

19-nortestosteronu (estramny)

- noretysteron-nortyndron
- duwoctan etynodiolu
- linestrenol
- noretynodrel

nieacylowane pochodne 19-

nortestosteronu

dienogest

Po co powstają nowe gestageny

- zmiennie działanie progestagenne
- zmiennie działanie androgenne
- synteza i powinowactwo do SHBG (wpływ na stężenie wolnego testosteronu i DHEA)

leki prekursorowe: oetan norethisteronu,

dezagestrel, norgestimil

leki aktywne: lewonorgestrel, gestoden

Generacje gestagenów uwzględniają czas wdrożenia do antykoncepcji

- I duwoctan etynodiolu, noretysteron i noretynodron, oetan noretysteronu
- II norgestrel, lewonorgestrel
- III gestoden dezagestrel norgestimil
- IV drospirenon, dienogest

Zastosowanie gestagenów

antykoncepcja

HRT

niepłodność

niewydolność ciążka żółtego

krawienia czynnościowe

kacheksja

p. nowotworowe (rak trzonu macicy)

Antyprogestageny

mifepriston, lilopriston, onapriston

zastosowanie: terminacja ciąży

(hipotetyczne: mięśniaki, endometrioza, rak sutka, i inne)

Androgeny

- testosteron i pochodne
- DHEA
- Słabe właściwości androgenne- danazol (antyprogestagennie i antyestrogenie) tibolon (progestagennie, estrogenie)

Działania niepożądane androgenów

- hamowanie wydzielania FSH i LH
- erytrocytoza
- ginekomastia (konwersja do estrogenów)
- pochodnie 17 alfa-uszkodzenie wątroby
- trądzik, łysienie
- retencja sodu i wody
- łagodny przerost prostaty?

Antyandrogeny

inhibitory 5 alfa reduktazy: finasteryd, dutasteryd
antagonisty receptora: flutamid, bikalutamid
octan cyproteronu słaby antagonist receptoru androgenowego
spironolakton słaby antagonist receptoru dla androgenów, hamuje syntezę testosteronu

Zastosowanie androgenów

niedobór u mężczyzn pierwotny i wtórny
wspomagająco u kobiet w leczeniu objawów
wypadowych w menopauzie
endometrioza - danazol

GnRH

- pulsacyjnie: niepłodność, niewydolność ciążka żółtego, hiperprolaktynemia nie reagująca na agonisty receptora dla dopaminy
- ciągle: krótkotrwały wzrost wydzielania gonadotropin a potem farmakologiczna blokada przysadki- przedwczesne dojrzewanie, endometrioza, mięśniaki macicy nowotwory hormonowrażliwe: prostata, sutek

Analogi GnRH

agonistyczne: triptorelina, nafarelina, leuproleina
busarelina, goserelina, histereleina
antagonistyczne- rzadko stosowane zastosowanie
nie ustalone ostatecznie (zaburzenia
jajczkowania, antykoncepcja męska,
nowotwory) I (Nal-Arg, detirelix), II (Nal-Glu),
III (antid, genirelix, abarelix)

Gonadotropiny- indukcja jajczkowania

memotropina (HMG) FSH i LH z moczu kobiet
po menopauzie
urofolitropina- oczyszczona memotropina FSH
rhFSH – rekombinowana, oocyty chomika
chińskiego
choriogonadotropina (HCG)

Antykoncepcja hormonalna

preparaty złożone

- metoda jednofazowa, metoda dwufazowa, metoda trójfazowa
- systemy przezskórne, dopochwowe

gestageny

- mini pill
- implanty
- iniekcje domięśniowe
- wkładka wewnątrzmaciczna uwalniająca gestageny

antykoncepcja doraźna (awaryjna)

Mechanizm działania antykoncepcji hormonalnej złożonej

- zatrzymanie dojrzewania oocytów
- blokowanie pęknięcia pęcherzyka
- hamowanie zapłodnienia
- blokowanie implantacji
- zagęszczenie śluzu szyjkowego

Mechanizm działania antykoncepcji hormonalnej złożonej

- zmniejszenie wrażliwości jajników na FSH i LH
- blokowanie syntezy receptorów dla gonadotropin
- zmniejszenie steroidogenezy w jajnikach
- zanikanie pęcherzyków dojrzewających

Zmiany składu DTA

- 1956 estrogen 0,22mg, progestagen 10mg
- 1997 estrogen 0,02mg, progestagen 1mg

Działania niepożądane antykoncepcji złożonej

plamienia lub krwawienia "międzymiesiączkowe"
nudności, wymioty
ból głowy, migrena
obrzęki
wzmoczone napięcie i bolesność piersi
przyrost masy ciała
zmiany libido
stany depresyjne

Działania niepożądane

choroby układu sercowo-naczyniowego – NI, choroby zakrzepowo zatorowe
kamica pęcherzyka żółciowego i zapalenie wątroby, cholestaza
wzrost ryzyka wystąpienia raka sutka (u kobiet przed 35 r.ż.), raka szyjki macicy, nowotworów wątroby
wzrost ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy
wtórny brak miesiączki

Interakcje

przeciwpadaczkowe,
rifampicyna,
antybiotyki (tetracyklina, penicyliny,
cefalosporyny),
gryzeofulwina,
leki przeczyszczające

Przeciwwskazania

- ciąża
- choroby układu sercowo-naczyniowego
- palenie papierosów po 35 rż.
- ciężkie schorzenia wątroby
- nowotwory hormonozależne
- porfiria
- otyłość znacznego stopnia

Antykoncepcja - gestageny

- p. o.
- implanty
- i. m.
- IUD + gestagen

Antykoncepcja hormonalna- gestageny

- hamowanie wydzielania FSH i LH
- hamowanie owulacji
- zwiększenie gęstości śluzu szyjkowego.
- zmniejszenie liczby gruczołów endometrialnych
- zmniejszenie liczby receptorów dla progesteronu.
- zaburzenia motoryki jajowodów, zmniejszenie ruchliwości rzęsek
- mini pill w Polsce: 75 µg dezogestrelu dziennie (mniej skuteczność, wyższe ryzyko ciąży ektopowej, plamienia, krwawienia)

Antykoncepcja doraźna

- hormonalna
 - estrogeny
 - metoda Yuzpe
 - lewonorgestrel
 - mifepriston
 - danazol
- wkładka wewnątrzmaciczna zawierająca miedź (IUD Cu⁺⁺)

Antykoncepcja doraźna

- zasada stosowania estrogenów: do 72 godzin po stosunku, 5 dni po 5 mg estrogenu
- metoda Yuzpe: do 72 godzin po stosunku , dwie dawki po 0,1g EE + 0,5g LNG doustnie, w odstępie 12 godzinnym
- lewonorgestrel: do 12 - 72 godzin po stosunku ,1-2 dawki po 0,75g, w odstępie 12 godzin
- mifepriston, do 5 dni po stosunku 600 mg

Antykoncepcja doraźna

- danazol: do 72 godzin po stosunku, 2x 600 mg co 12 godzin (hamowanie przedowulacyjnego piku LH, działanie antygonadotropowe, zahamowanie transformacji endometrium)
- do 5 dni po owulacji założenie wkładki wewnątrzmacicznej zawierającej miedź - intercepcja