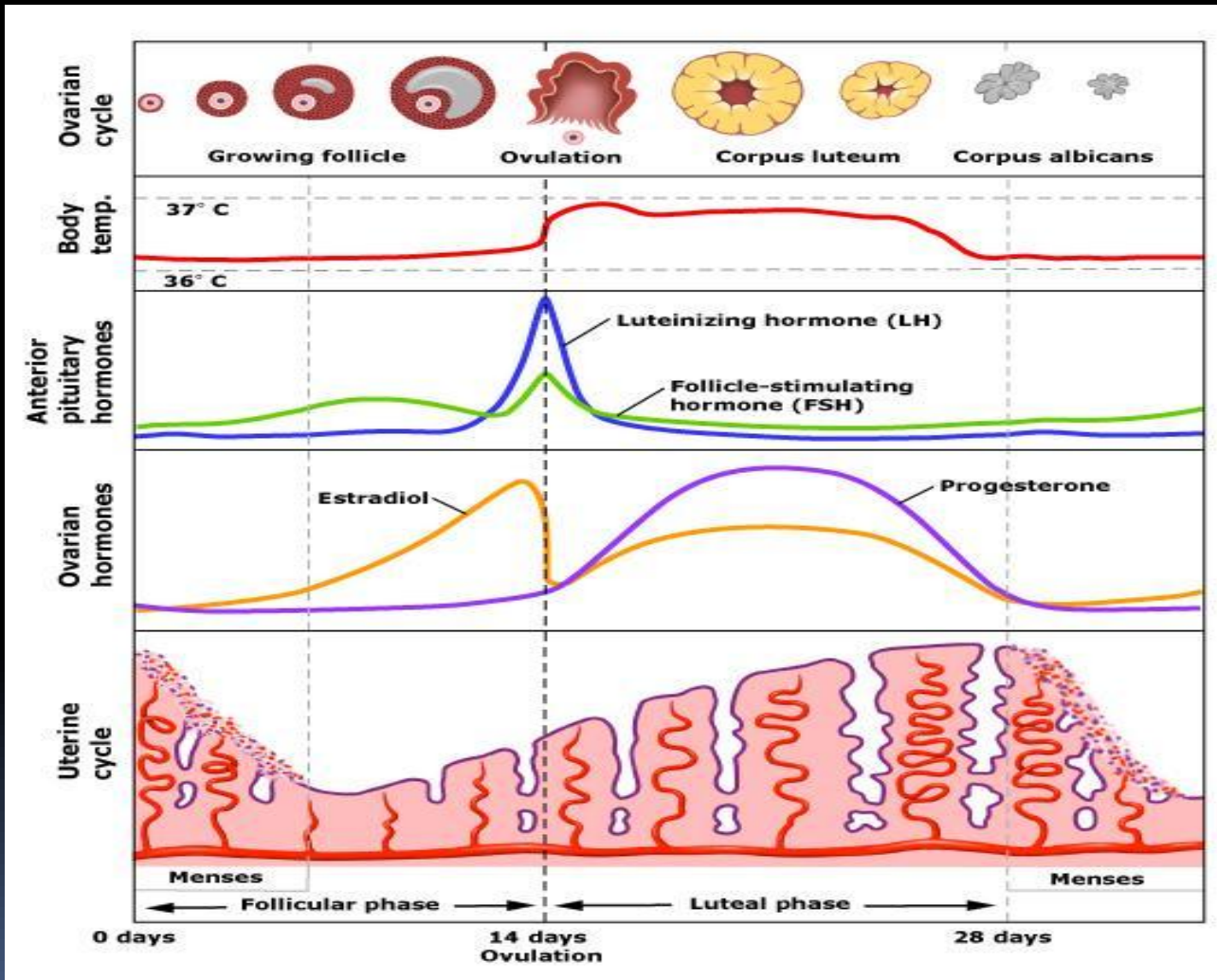




Dr A. Rašković

# POLNI HORMONI I ORALNI KONTRACEPTIVI

# Polni hormoni



# Polni hormoni

- MD – genski aktivni receptori – regulacija transkripcije gena potrebnih za sintezu enzima u ćeliji
- 2 tipa ER  $\alpha$  (stimulacija) i ER  $\beta$  (inhibicija) transkripcije gena
- ciljna tkiva – endometrijum, dojka, vagina
- hipotalamus (ER  $\beta$ )

# Polni hormoni

estrogeni

prirodni – estradiol, estriol, estron

preparati:

17- $\beta$  estradiol – transdermalno, mikronizovane tablete, vaginalni krem

estri 17- $\beta$  estradiola – estradiol valerat – i.m. – produženo delovanje

konjugovani estrogeni – iz urina gravidnih kobil – per os ili PE

piperazin estron sulfat – hidrosolubiln, per os

etinilestradiol i mestranol

tibolon – sintetski steroid sa estrogenim, progestagenim i androgenim svojstvima

# Polni hormoni

FK – lipofilni molekuli

prirodni - ↓BAV

sintetski – sporiji M, EHR (TC)

D – vezani za globuline i albumine

M – sulfati i glukuronidi – urin

velika lipofilnost – vagitorije – atrofični  
proces urogenitalnog trakta

transdermalno – postmenopauzalna  
osteoporoza

# Polni hormoni

linearni rast kostiju

ubrzavanje rasta i zatvaranje epifiza dugih kostiju

anabolički efekti u jetri

Metabolički efekti:

HDL

FD odlike zavise od uzrasta u kome se primenjuju

devojčice – hipogonadizam – sek. polne odlike

odrasle žene - ↓ ovulaciju (kontraceptivi)

postmenopauza – supstituciona th – napadi vrućine,  
znojenje, parestezije, vaginitis, premenopauza –  
sprečavaju osteoporozu

# Polni hormoni

ind – hipogonadizam

hirzutizam (smanjenje lučenja androgena i povećanje konc. globulina koji vezuju slobodne androgene)

akne

disfunkcionalna krvarenja

postmenopauzalne tegobe

oralna kontracepcija

HRT – efekat izražen kada se primeni u perimenopauzi (5 godina nakon menopuze nema efekta – smanjen broj ER)

# Polni hormoni

HRT – negativni događaji ako je konc. estradiola manja od 50 pg/ml

Povoljan efekat na neurosekreciju i funkciju mozga

Usporavanje starenja kože

Održavanje gustine koštanog tkiva

Regulišu rast i funkciju tkiva dojke i polnih organa

Sprečavaju urogenitalnu atrofiju

Zaštitno delovanje kardiovaskularni sistem

Povoljno utiču na sastav tela (masti i mišići)





# Polni hormoni

Urogenitalna atrofija – negativan efekat na kvalitet života žene

Vaginalna atrofija, bolni snošaj, nekontrolisano mokrenje, urinarne infekcije

Preparati estrogena koji se primenjuju lokalno imaju prednost – estriol (vagitorije, krem)

# Polni hormoni

ND – glavobolja, mučnina, porast tel. mase,  
hiperkoagulabilnost, tromboze, holelitijaza  
(17 alkil preparati) – stimulišu eliminaciju  
holesterola

adenomi jetre

napetost dojki, bol

migrena, depresija

rizik za pojavu CA dojke i grlića materice

Rizik za karcinom endometrijuma!

# Polni hormoni

KI – trudnoća, ins. jetre, estrogen zavisni tumori

NEDIJAGNOSTIKOVANO KRVARENJE

tromboembolija

oprez – dijabetes u porodičnoj anamnezi

HRT – kod žena sa rizikom za tromboemboliju:

transdermalni preparati

tibolon

HRT i koronarna srčana bolest – započeta u  
ranoj menopauzi – protektivan efekat

kod starijih žena – povećan rizik

# Polni hormoni

HRT i rizik za karcinom – progesteron smanjuje rizik za karcinom endometrijuma u kombinovanim preparatima

Snižava rizik za rak debelog creva

Snižava rizik raka pluća (kod mlađih žena)

Ne povećava rizik raka grlića materice

Ne povećava rizik raka jajnika

HRT i rak dojke – HRT može biti samo induktor, a ne i akcelerator raka dojke!

Pogotovo ne povećavaju rizik: didrogesteron + transdermalni estradiol, tibolon

# Polni hormoni

- PG – prirodni gestagen – LH – posle pucanja folikula
- priprema endometrijum za nidaciju
- Ø nidacija – atrofija C.L. – menstrualno krvarenje
- nidacija – C.L. ↑ PG - ↓ ↓ FSH i LH

# Polni hormoni

progesteron – P.E.

sintetski gestageni - per os

levonorgestrel

dezogestrel, gestoden

noretisteron

noviji preparati gestagena – nemaju androgena ND (akne, hirsutizam i mineralokortikoidna ND)

ind – disfunkcionalna krvarenja iz materice, endometrioza, sa estrogenima za OK, postkoitalna kontracepcija, preteći pobačaj

Odlaganje menstruacije - noretisteron

# Polni hormoni

- medroksiprogesteron acetat – danas retko u lečenju karcinoma!
- ND – akne, mučnina, depresija, porast t.t.
- Sniženje HDL, povećanje LDL
- KI – anamneza – apopleksija i tromboembolija u anamnezi, ins. jetre
- NEDIJAGNOSTIKOVANA VAGINALNA KRVARENJA

# Polni hormoni

- oralni kontraceptivi (prekoitalna kontracepcija)
- kombinacija estrogena i gestagena
- preporuka – preparati sa ↓ dozom estrogena, gestageni II i III gen - ↓ virilizacija
- Podela prema sadržaju estrogena u preparatima
- a) ↓ doze etinilestradiola (20 µg) – Logest®
- b) standardna doza 30 – 35 µg – Microgynon, Legravan, Stederil



# Polni hormoni

- Prema vrsti gestagena – 2 gen preparata
- a) prep 3 gen - gestoden i dezogestrel (Logest<sup>®</sup>)
- b) prep 2 gen – levonorgestrel (Microgynon<sup>®</sup>, Legravan<sup>®</sup>)
- danas uglavnom napušteni preparati sa ↑ dozama estrogena i sa starijim gestagenima - ↑ rizik od CA i virilizacija

# Polni hormoni

- MD – inh gonadorelina – Ø FSH i LH
- I preparati sa kombinacijom E i G

Principi hormonske kontracepcije:

početak 1. dana krvarenja, traje do 21. dana ciklusa, 7 dana pauza

(blisteri sa 28 tableta imaju poslednjih 7 bez aktivne supstance)

uzimati tablete uvek u isto vreme!

# Polni hormoni

- postkoitalna kontracepcija
- kvantitativna razlika u odnosu na prekoitalne kontraceptive
- MD – visoke doze hormona remete implantaciju
- ND – nepravilnost menstruacije

# Koje su kontraindikacije za primenu ženskih hormonskih preparata

- **APSOLUTNE** (uglavnom se odnose na estrogene, ali mnoge važe i za progestagene):
  - tromboembolijska bolest (u anamnezi)
  - tranzitorni ishemijski ataci, angina pectoris
  - hepatitis, oštećenje-insuficijencija jetre
  - migrena
  - Ca dojke, uterusa
  - SLE, porfirija
  - vaginalno/uterino krvarenje nepoznate etiologije
  - trudnoća (osim za neke gestagene)

# Koja su neželjena dejstva ženskih hormonskih preparata?

- **venske tromboembolijske komplikacije**  
(rizik povećan kod operacija i dugotrajne imobilizacije, pušači)
- **hipertenzija, cerebrovaskularna oboljenja**  
(akutni infarkt miokarda ili insult, pogotovo kod pušača)
- **oboljenja žučnih puteva**  
(holangitis, holelitijaza)
- **povećan ŠUK, dis-/hiper-lipoproteinemije**
- **vaginalno (neregularno) krvarenje**  
(oko sredine ciklusa kod kontraceptiva, nakon upotrebe HRT preparata, kod nepravilnog doziranja)

# Koja su neželjena dejstva ženskih hormonskih preparata?

- hiperpigmentacija

(nakon izlaganja UV zracima, trajna promena)

virilizacija

glavobolja

depresija

- povećanje TM, otoci i zadržavanje tečnosti
- bol i napetost u dojkama

# Šta može biti razlog neefikasnosti hormonske terapije?

- **nepravilno uzimanje terapije/doziranje**

(neredovno uzimanje/preskakanje doza)

Git tegobe (dijareja, povraćanje)

oboljenje jetre

- **interakcije**

indukcija enzima smanjuje efikasnost kontraceptiva, javlja se krvarenje!

antituberkulotici – rifampicin

antiepileptici – fenitoin, karbamazepin

antibiotici koji remete crevnu floru i smanjuju kon. leka u organizmu onemogućavajući enterohepatičnu recirkulaciju (TC)

# Kontraceptivi koji sadrže samo gestagene

POP - "Progesteron only pill"

noretisteron (minipills) – per os

levonorgesterel - intrauterini uložak ili potkožni implantat

medroksi progesteron acetat – i.m.

MD – blokiraju LH hipersekreciju na polovini ciklusa i tako blokiraju ovulaciju

povećavaju gustinu cervikalne sluzi (onemogućeno kretanje spermatozoida)

atrofija endometrijuma (onemogućena ugradnja blastociste)



# Kontraceptivi koji sadrže samo gestagene

- Indikacije:
  1. žene koje konzumiraju cigarete
  2. starije žene u reproduktivnom periodu
  3. kontraindikacije za estrogene
- Uspeh kontracepcije ipak nešto manji u odnosu na kombinovane preparate
- ND – vanmaterična trudnoća, amenoreja

# Antiestrogeni

- klomifen, tamoksifen, raloksifen
- poseduju u svojoj strukturi:
  1. deo kojim se vežu za estrogene receptore i ispoljavaju agonističko delovanje
  2. supstituisanu etilenaminsku grupu – antagonističko delovanje
- preparati nesteroidne strukture
- vežu se za estrogenske receptore u tkivima
- na njima ispoljavaju antagonistički ili parcijalno agonističko delovanje

# Antiestrogeni

- Klomifen (u lečenju steriliteta usled izostanka ovulacije)
- FK – per os
- visok % vezivanja za proteine plazme;
- Enterohepatička recirkulacija
- Nagomilavanje u masnom tkivu
- $t_{1/2}$  5 dana
- MD – antagonista  $\beta$  receptora u hipotalamusu)

# antiestrogeni

- Lučenje FSH i LH:
- Razvoj folikula i ovulacija
- Th započeti 5 dana od početka menstrualnog krvarenja
- Th traje 5 dana
- Uspeh – 15%
- ND – multipla trudnoća
- Napadi vreline; hiperstimulacija jajnika
- Napetost u dojnama, povećanje telesne mase

# antiestrogeni

- Tamoksifen
- Per os
- Intenzivan M u jetri
- Neki metaboliti: jači efekat na estrogene receptore
- Enterohepatička recirkulacija
- $T_{1/2}$  7 dana
- MD – estrogeno i antiestrogeno delovanje (epitel dojke)

# antiestrogeni

- Indikacije – receptor pozitivni maligni tumori dojke
- U kombinaciji sa hirurškim tretmanom i hemioterapijom
- Monoterapija kod metastatskih tumora dojke
- ND – napadi vreline, vaginalno krvarenje
- Stimulacija endometrijuma – povećan rizik od Ca endometrijuma!
- Raloksifen – epitel dojke - antiestrogeni efekti
- Kost – povećanje koštane gustine
- LDL snižen, ali ne povećava HDL

# antiestrogeni

- II – inhibitori aromataze
- aromataza konvertuje androgene u estrogene
- anastrozol i letrozol
- lokalno uznapredovali i metastatski Ca dojke žena u menopauzi
- ND – dobro se podnose (retko – napadi vreline, vaginalno krvarenje)
- letrozol – sam ili u kombinaciji sa gonadotropinima za lečenje anovulatornog steriliteta žena
- Efikasniji od klomifena!

# Androgeni

- LH - Leydig – ove ćelije testisa -testosteron
- $5\alpha$  redukataza – dihidrotestosteron
- ACTH – zona reticularis kore nadbubrega – dehidroepiandrosteron i androstedion (aromataza)
- Efekti testosterona:
  - Seksualna diferencijacija fetusa
  - Razvoj polnih organa i njihove funkcije kod dečaka
  - Stimulacija i održavanje polne funkcije odraslih



# Androgeni

- Metabolički efekti:
- Anabolički hormon
- Povećanje mase mišića i kosti
- Koža: pojačano lučenje lojnih žlezda, akne
- Jetra: sinteza proteina (faktori koagulacije)
- Smanjena sinteza HDL – a
- Stimulacija eritropoetina u bubrezima (Hb)

# Androgeni

- FK
- Efekt prvog prolaska poništava BAV
- Per os: estri – undekanoat, mesterolon
- i.m. – estri testosterona u uljanim rastvorima (2 – 3 nedelje) – hidroliza estara je postepena (propionat, undekanoat, enantat)
- Transdermalno (flasteri ili gel) – menjati mesto primene tokom dana
- Bukalete
- Potkožni implantati – 4 meseca

# Androgeni

- FK – u velikom % se veže za globulin koji vezuje polne hormone
- 5 alfa reduktaza – dihidro testosteron
- aromataza – estrogeni (mesterolon NE!)

# androgeni

- Indikacije za testosteron i mesterolon:
- 1. Supstitucione terapija hipogonadizma odraslih muškaraca
- 2. kratkotrajna th odloženog puberteta dečaka
- 3. stimulacija eritropoeze kod aplastične anemije

# androgeni

- ND:
- prevremeno zatvaranje epifiza dugih kostiju (zbog toga ih primenjivati u kratkim ciklusima)
- glavobolja, depresija, anksioznost
- retencija Na, edemi, hipertenzija
- akne, ginekomastija (aromataza)
- smanjenje testisa i redukcija spermatogeneze
- holestatski hepatitis, tumori jetre

# Androgeni

- Danazol – derivat androgena
- Ne konvertuje se u estrogene
- Inhibiše oslobađanje gonadotropina i FSH i LH
- Umereno androgeno delovanje
- Antiestrogena i antiprogesteronska svojstva
- Indikacije: per os za lečenje:
  - Endometrioza
  - Menoragija
  - Ginekomastija
  - Nasledni angioedem

# anabolički steroidi

- nandrolon – zloropotreba za poboljšanje performansi kod sportista
- indikacije: 1. stimulacija eritropoeze kod aplastične anemije
- posledice zloropotrebe: mišićna hipertrofija
- ND: retencija vode, akne
- smanjenje testisa, poremećaj produkcije sperme

# Anabolički steroidi

- hepatotoksičnost (tumori, holestaza)
- aterogene promene povećanje LDL – a, smanjenje HDL – a
- psihički poremećaji
- promena libida
- povećanje agresivnosti
- psihotične reakcije



# antiandrogeni

- 1. agonisti gonadorelina:
- buserelin, goserelin –CA prostate i endometrijoza kontinuirano primenjeni
- 2. antiandrogeni
- a) nesteroidni - flutamid (inhibiše unos androgena u ćelije ciljnih tkiva); u kombinaciji sa gonadorelinom u lečenju neoperabilnog Ca prostate

# antiandrogeni

## b) steroidni

- ciproteron (antagonista androgenih receptora + inh lučenja gonadotropina) – CA prostate i hiperseksualnost, teži oblici akni i hirzutizma

finasterid, dutasterid – BHP (inh 5 alfa reduktaze)