

Androgeny a antiandrogeny (farmakologie)

Mužské pohlavní hormony

Androgeny jsou mužské pohlavní hormony. Jsou odpovědné za **vývoj mužského** typu **genitálu** během prenatálního vývoje i za **růst pohlavních orgánů** a **vývoj sekundárních pohlavních znaků** během puberty.

Testosteron

Testosteron je základní mužský pohlavní hormon. Je odpovědný za většinu fyziologických účinků androgenů. Kromě vývoje a růstu mužských pohlavních orgánů má významný **vliv na kůži, anabolický efekt**, zvyšuje **densitu kostní tkáně** a podporuje **erytropoézu**.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Testosteron.*

Dihydrotestosteron

Dihydrotestosteron (DHT) je tvořen z testosteronu v některých cílových tkáních (prostata, skrotum, penis, kosti). Má **vyšší androgenní účinky** než testosteron, čímž dochází k zesílení signálu.

Dehydroepiandrosteron

Dehydroepiandrosteron (DHEA) není schopen aktivovat androgenní receptor a **postrádá** proto **androgenní účinky**. Je však významným **substrátem pro tvorbu testosteronu**.

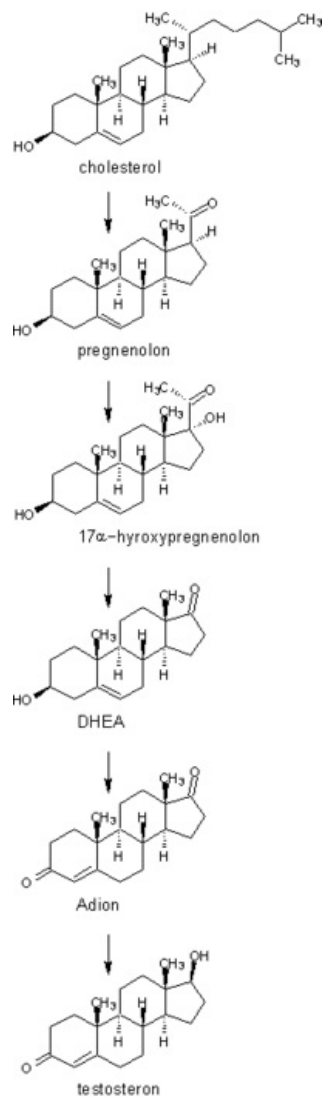


schéma syntézy testosteronu z cholesterolu.

Sekrece androgenů a její regulace

Většina testosteronu secernovaného do krve pochází z **Leydigových buněk** ve varlatech (60–95 % v závislosti na stavu organismu a použité literatuře), zbytek je vylučován **kůrou nadledvin**. Sekrece z obou žláz je řízena hypotalamo-hypofyzární soustavou, nicméně jednotlivé žlázy reagují na různé hormony.

- Sekrece Leydigových buněk je **řízena luteinizačním hormonem** hypofýzy. Hypotalamus produkuje **gonadoliberin**, který stimuluje hypofýzu k produkci luteinizačního hormonu a folikuly stimulujícího hormonu. Luteinizační hormon následně stimuluje Leydigovy buňky k sekreci testosteronu. Produkce gonadoliberinu z hypotalamu i luteinizačního hormonu z hypofýzy je zpětnovazebně inhibována testosteronem, ale i estrogeny.
- Sekrece kůry nadledvin je pod kontrolou jiného hypofyzárního hormonu – **adrenokortikotropinu** (ACTH). Hypotalamus vylučuje **kortikoliberin**, ten stimuluje hypofýzu k sekreci ACTH a ten stimuluje kůru nadledvin k sekreci androgenů a glukokortikoidů. Zpětná vazba je v tomto případě také odlišná. Sekrece kortikoliberinu a ACTH je inhibována přítomností glukokortikoidů v krvi, nikoli androgenů jak je tomu v případě sekrece Leydigovými buňkami.

Syntéza androgenů

Syntéza testosteronu probíhá převážně v Leydigových buňkách varlat a kůře nadledvin. Výchozí látkou pro syntézu je **cholesterol** (syntetická dráha od cholesterolu po testosteron je znázorněna na obrázku).

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Syntéza steroidních hormonů.*

První tři reakce mohou probíhat pouze ve žlázách s vnitřní sekrecí, tedy varlatech a nadledvinách, ostatní tkáně postrádají příslušnou enzymatickou výbavu. Avšak mnohé cílové tkáně si dokáží syntetizovat androgeny z DHEA kolujícího v krvi.

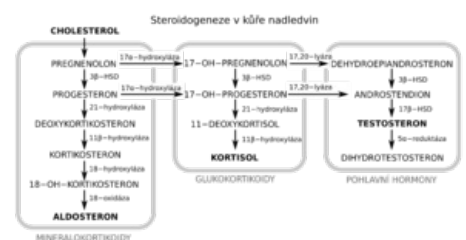


Schéma steroidogeneze.

Kůra nadledvin z androgenů nevylučuje pouze testosteron, ale také DHEA - především v jeho sulfatované podobě a androstendion, tedy poslední dva produkty biosyntézy testosteronu. Ty potom slouží jako substráty pro syntézu testosteronu přímo v cílových tkáních, jako je prostata nebo pohlavní orgány. Tato biosyntéza přímo v cílové tkáni hraje významnou roli v humorálním řízení orgánů, jejichž správná funkce je závislá na přísunu androgenů. Tyto procesy jsou kontrolovány expresí enzymů katalyzujících tyto reakce, takovýto způsob řízení se nazývá intrakrinní modulace.

Především v prostatě, testes, penisu a kostní tkáni je testosteron redukován na DHT, jeho produkt s mnohem vyšší afinitou k receptorům a tedy s mnohem vyšším účinkem.

Androgeny používané v terapii

Androgeny používané v terapii jsou látky, které mají účinky podobné fyziologicky tvořeným hormonům.

Indikace

- **Hypogonadismus;**
- zlepšení stavu organismu (je možná jejich indikace pacientům, u kterých je potřeba podpořit anabolické cesty – pacienti s AIDS, osteoporózou, dříve také při anemiích);
- karcinom prsu (u žen po menopauze);
- zneužití jako anabolik u sportovců.

Léčiva a způsoby podání

Testosteron

Základním léčivem je testosteron. Při perorálním podání (p.o.) má **vysoký first pass effect**, proto je nutné podávat jinými způsoby. Aplikuje se **transdermálně** ve formě **gelů** nebo **náplastí** – ty jsou schopny udržet hladinu testosteronu až po dobu jednoho týdne.

Estery testosteronu

Testosteron se dá také podávat ve formě esterů. Ty **mohou být podávány i p.o.**, neboť díky své vysoké lipofilii po vstřebání putují s ostatními lipidy lymfou a obejdou tak vysoký first pass effect jater. Další možností je intramuskulární (i.m.) aplikace. Registrovaným zástupcem je **testosteron undekanoát** (pro p.o. i i.m. podání).

Anabolické steroidy

Anabolické steroidy mají vystupňovány anabolické účinky a naopak potlačeny účinky androgenní. Zástupci jsou **mesterolone** (pro p.o. podání) a **nandrolone** (s injekčním podáním).

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky vycházejí z fyziologických účinků androgenů. Zahrnují především:

- symptomy připomínající pubertu – podání před pubertou zastavuje růst;
- gynekomastii;
- zvýšenou retenci sodíku a vody;
- sníženou fyziologickou funkci varlat, která má za následek snížení spermiogenezi, což může vést až k infertilitě – stav je reverzibilní;
- u žen virilizaci.

U anabolických steroidů jsou vystupňovány některé nežádoucí účinky, především hepatotoxicita, atrofie testes, poruchy osobnosti spojené s nárůstem agresivity a riziko zvýšení IChS a náhlé srdeční smrti.

Antiandrogeny

Antiandrogeny jsou léčiva, která snižují účinek androgenů. Do této skupiny řadíme antagonisty androgenního receptoru a blokátory 5 α -reduktázy.




Antagonisté androgenního receptoru

Léčiva z této skupiny se používají **v terapii nádorů prostaty** v kombinaci s analogy gonadoliberinu.



Nežádoucí účinky jsou značné, zahrnují především:

- návaly horkosti, gynekomastii, mastodynii;
- průjem, nevolnost, zvracení;
- impotenci;
- depresi, únavu, malátnost;
- hepatotoxicitu.

Zástupci antagonistů androgenního receptoru

- **Cyproteron**  – steroidní parciální agonista androgenního receptoru a progestin.
- **Flutamid**  a **bikalutamid**  – nesteroidní antagonisté.

Inhibitory 5 α -reduktázy

Inhibují metabolizaci testosteronu na dihydrotestosteron. Zástupci jsou **dutasterid**  a **finasterid** . Využívají se k léčbě benigní hyperplazie prostaty nebo např. androgenetické alopecie (finasterid).

Odkazy

Související články

- Testosteron
- Syntéza steroidních hormonů

Použitá literatura

- MLADĚNKA, Přemysl. *Androgeny* [přednáška k předmětu Farmakologie, obor Farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzita Karlova]. Hradec Králové. květen 2011.
- SHARIFI, Nima a Richard J AUCHUS. Steroid biosynthesis and prostate cancer. *Steroids*. 2012, roč. 77, vol. 7, s. 719-726, ISSN 0039-128X.
- SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka : 186 barevných tabulí*. 6. vydání. Praha : Grada, 2004. 448 s. ISBN 978-80-247-0630-6.
- SORONEN, P, et al. Sex steroid hormone metabolism and prostate cancer. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2004, roč. 92, vol. 4, s. 281-286, ISSN 0960-0760.
- TROJAN, Stanislav, et al. *Lékařská fyziologie*. 4. vydání. Praha : Grada, 2003. 772 s. ISBN 80-247-0512-5.
- SLÍVA, Jiří a Martin VOTAVA. *Farmakologie*. 1. vydání. Praha : Triton, 2011. 394 s. ISBN 9788073875008.