

*Интегрисане академске студије фармације*

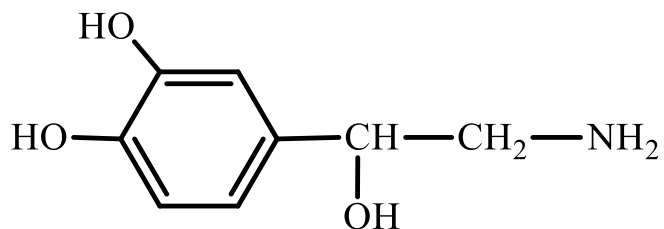
БО17 Фармацеутска хемија 1

*4. Кортикостероиди. Кардиотонични гликозиди.*

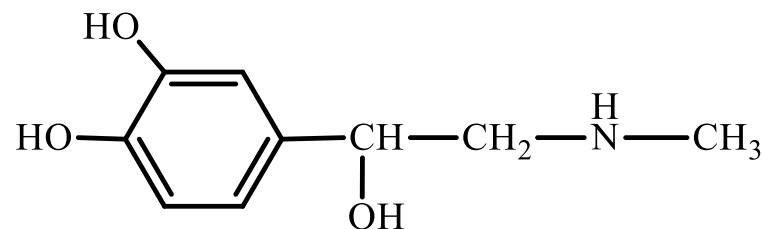
доц. др Марина Мијајловић

# Стероиди надбубрежне жлезде

- Надбубрежне жлезде су парне жлезде смештене изнад оба бубрега. Састоје се од коре (*cortex*) и сржи (*medulla*). Кора чини 90% површине, док срж заузима преосталих 10%.
- Срж надбубрежне жлезде представља део симпатикуса. Садржи ензим N-метилтрансферазу који је одговоран за претварање норадреналина у адреналин.



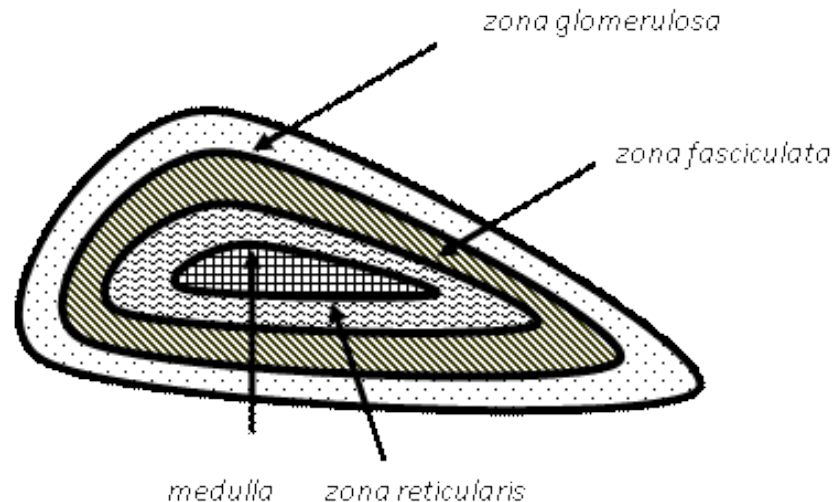
норадреналин



адреналин

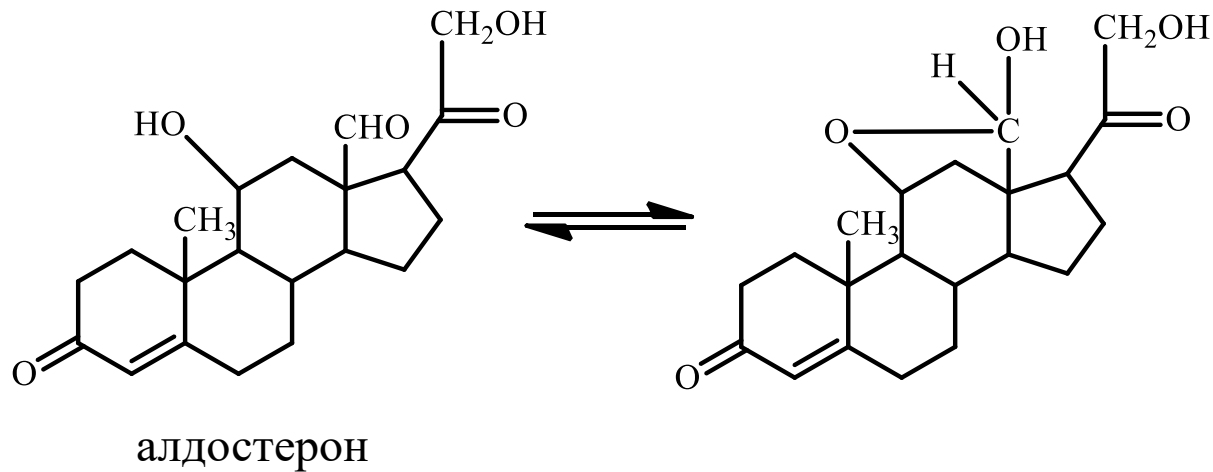
Кора надбубрежне жлезде садржи три слоја и сваки је одговоран за синтезу одређених хормона:

- спољашњи - *zona glomerulosa* синтетише минералокортикоиде
- средишњи - *zona fasciculata* синтетише глукокортикоиде
- унутрашњи - *zona reticularis* синтетише андрогене

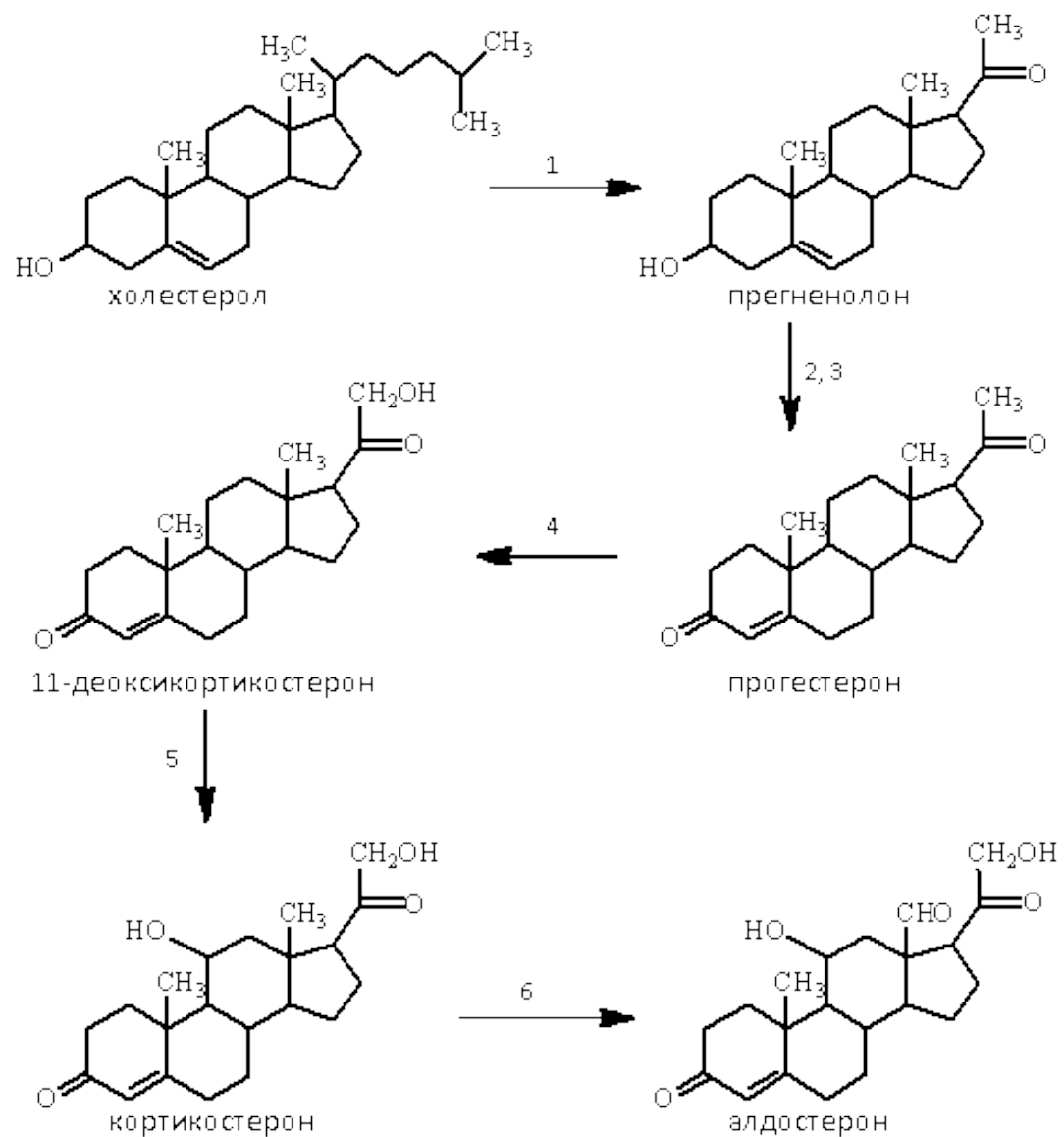


# Минералокортикоиди

Минералокортикоиди су стероидни хормони који утичу на равнотежу воде и електролита. Најважнији ендогени минералокортикоид је алдостерон. Хидроксилна група у положају C11 и формил група у положају C13 могу да награде циклични полуацетал. Због веће стабилности користи се ацетатни естар алдостерона.



# Минералокортикоиди

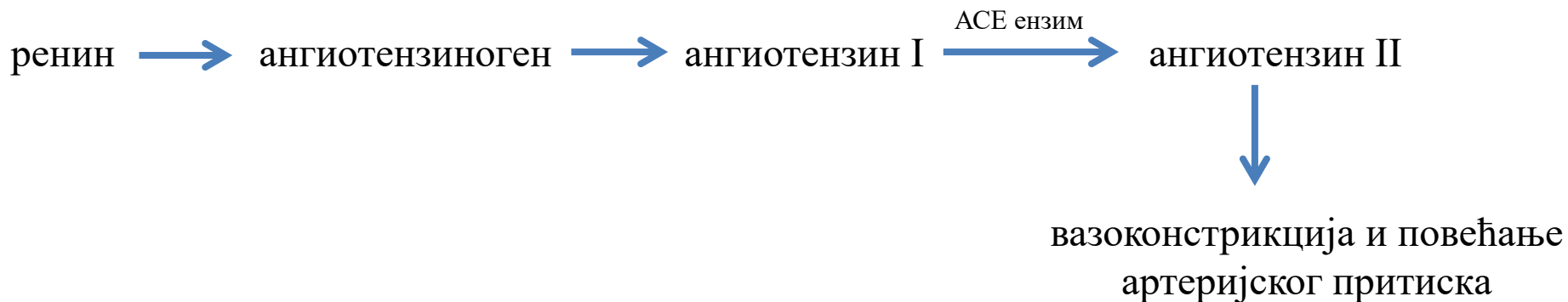


## Ензими

- 1:** C20(22)-лиаза;
- 2:** 4,5-изомераза;
- 3:** 3 $\beta$ -ХСД;
- 4:** 21 $\beta$ -гидроксилаза;
- 5:** 11 $\beta$ -гидроксилаза;
- 6:** алдостерон-синтетаза

# Минералокортикоиди

Алдостерон делује на нивоу бубрега тако што стимулише реапсорпцију натријума и воде, а појачава излучивање калијума.

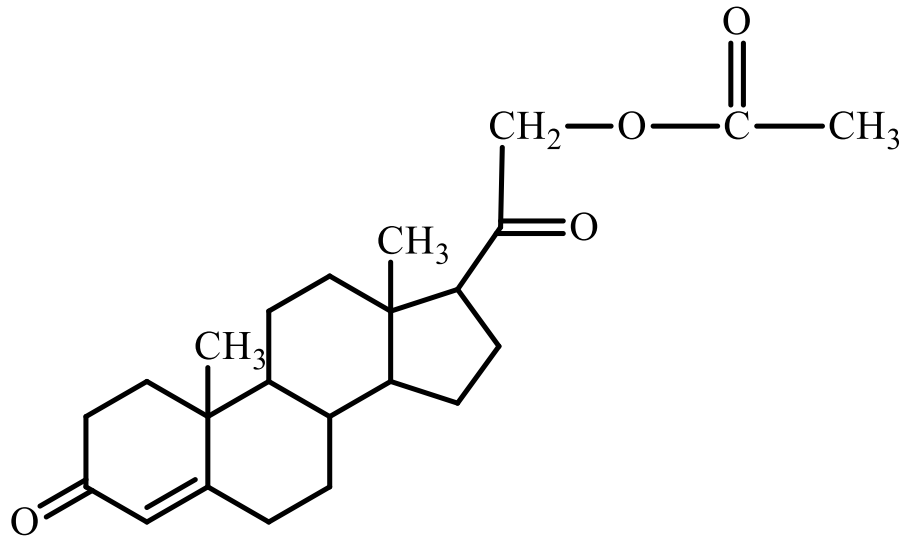


Алдостерон стимулише кору надбубрежне жлезде на лучење алдостерона, који потом делујући на дисталне тубуле бубрега утиче на задржавање соли и воде. Ниска концентрација јона натријума или висока концентрација калијумових јона делују директно на ћелије слоја *zona glomerulosa* и подстичу лучење алдостерона.

- Конов синдром
- Адисонова болест

# Минералокортикостероиди

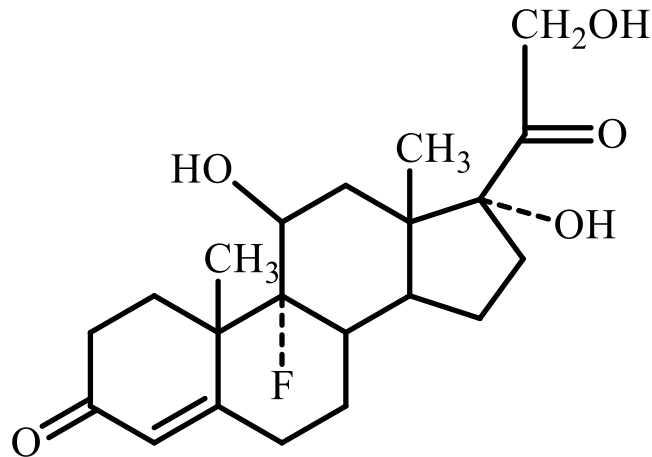
- Дезоксикортикостерон је природна супстанца као и алдостерон. Добија се оксидацијом прогестерона. Поседује знатно слабију минералокортикостероидну активност од алдостерона.



дезоксикортикостерон ацетат

# Минералокортикоиди

- Синтетски стероид са минералокортикоидним деловањем који се користи у терапији је флудрокортизон. Уведени флуор подстиче како минералокортикоидно тако и споредно глукокортикоидно дејство. Главна индикација за примену овог лека је инсуфицијенција надбубрежне жлезде.

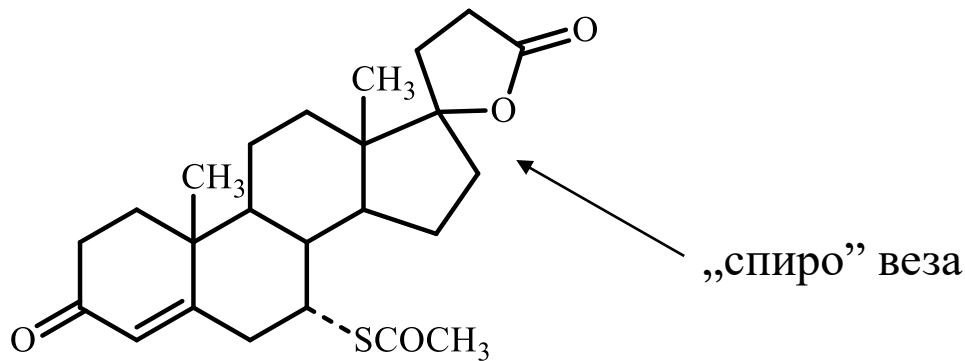


флудрокортизон



# Минералокортикоиди

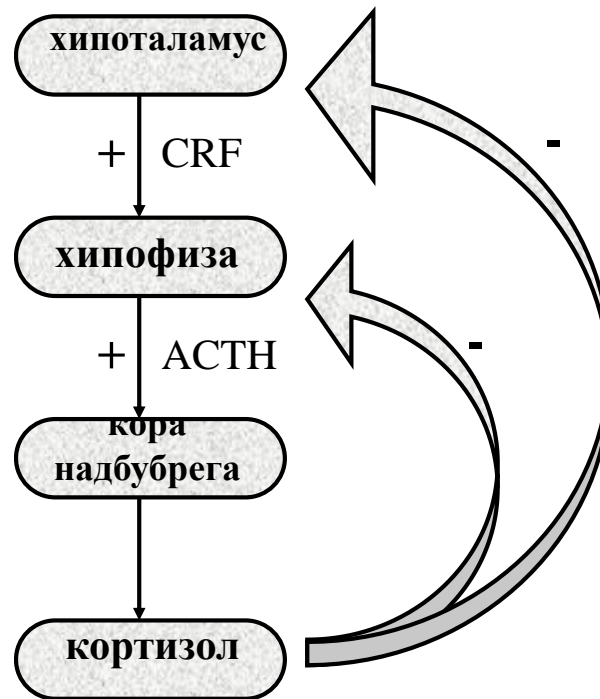
- Користи се као диуретик (који штеди калијум), у терапији примарног или секундарног хипералдостеронизма.
- Спиронолактон блокира у мањој мери и андрогене рецепторе па може изазвати сексуална нежељена дејства.



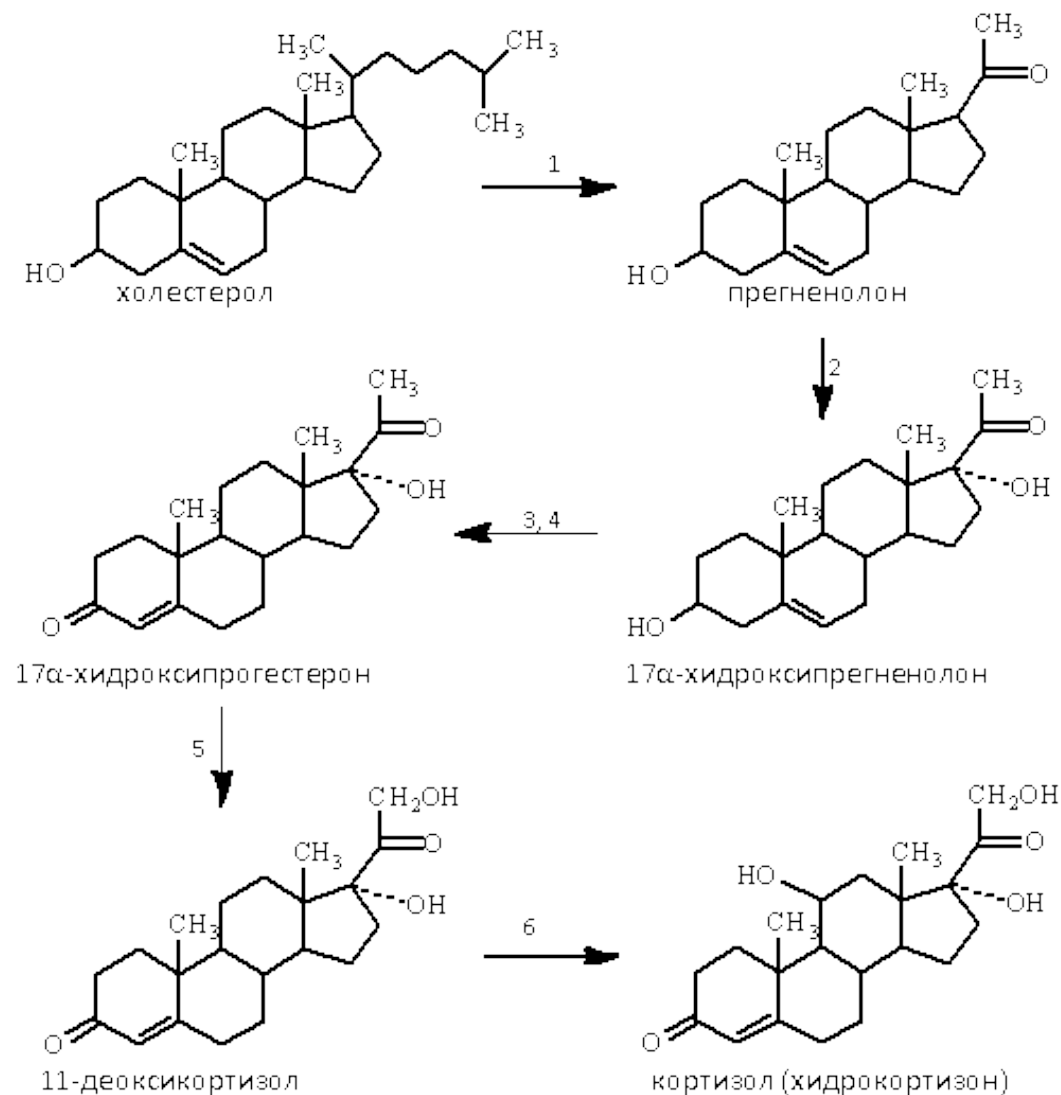
спиронолактон (алдактон)

# Глукокортикоиди

**Глукокортикоиди** су стероидни хормони који делују на метаболизам угљених хидрата. Најважнији природни глукокортикоид је кортизол (хидрокортизон). Секрецију овог хормона регулишу хипофиза и хипоталамус.



# Глюкокортикоиди

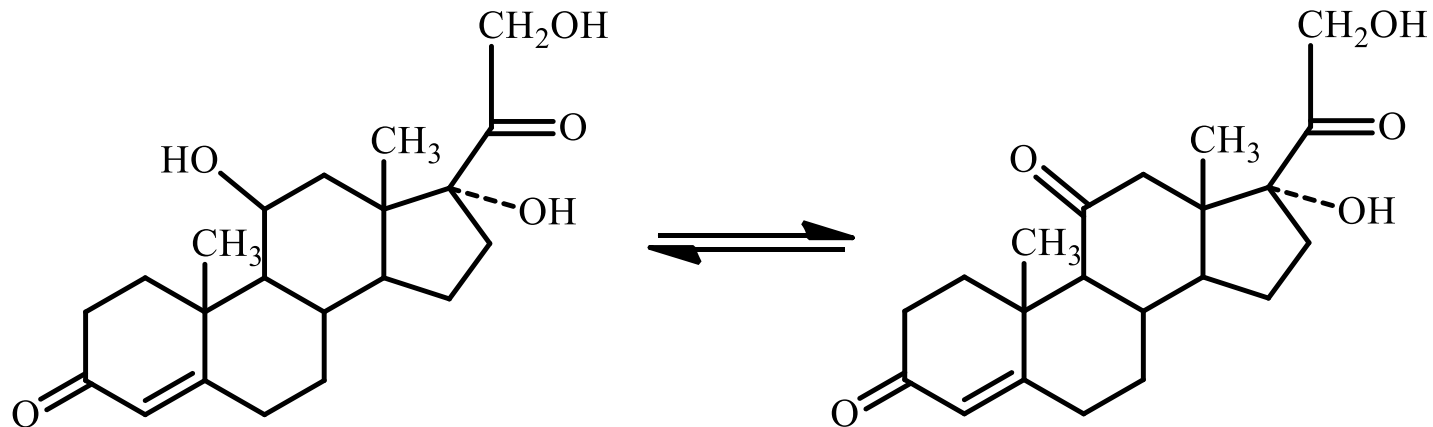


## Ензими

- 1:** C20(22)-лиаза;
- 2:** 17 $\alpha$ -хидроксилаза;
- 3:** 4,5-изомераза;
- 4:** 3 $\beta$ -ХСД;
- 5:** 21 $\beta$ -хидроксилаза;
- 6:** 11 $\beta$ -хидроксилаза

# Глюкокортикоиди

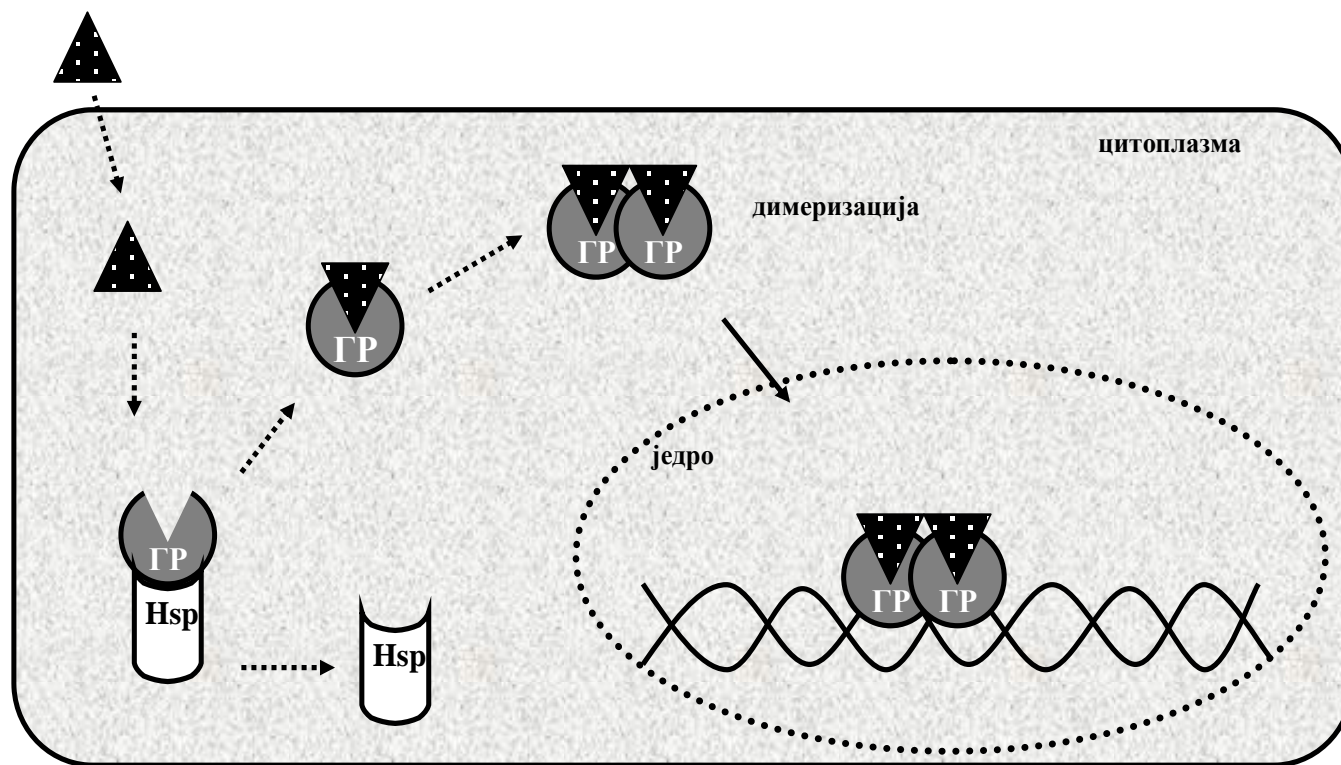
- Кортизол и кортизон се у биосредини налазе у равнотежи, тако да активан облик представља кортизол, а депоновани облик (везан за глобулине) представља кортизон. Кортизол се у бубрегу деловањем 11 $\beta$ -ХСД (хидроксистероид-дехидрогеназе) преводи у кортизон који не делује минералокортикоидно.



кортизол (хидрокортизон)

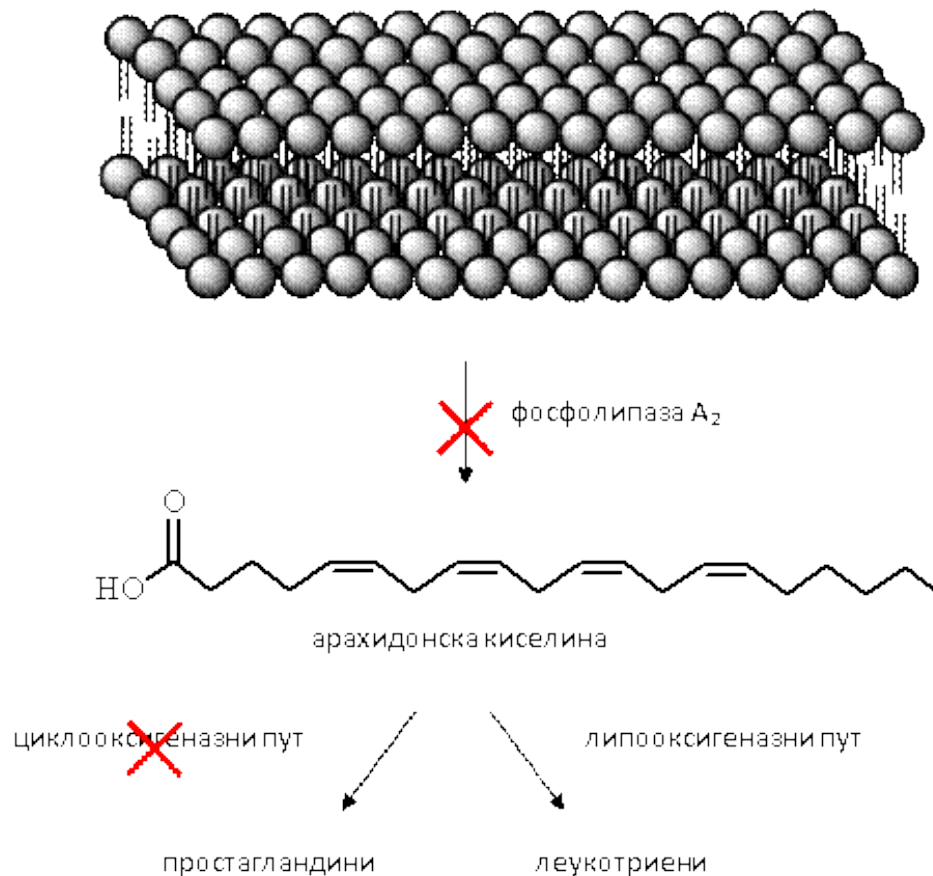
кортизон

# Механизам деловања и дејства глюкокортикоида



Најважније дејство глюкокортикоида односи на метаболизам угљених хидрата. Поред метаболичких ефеката они делују и антиинфламаторно и имуносупресивно.

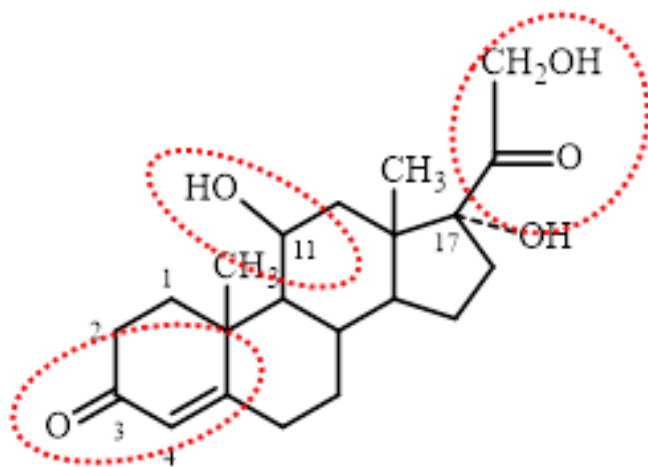
# Механизм антиинфламаторног дејства глюкокортикоида



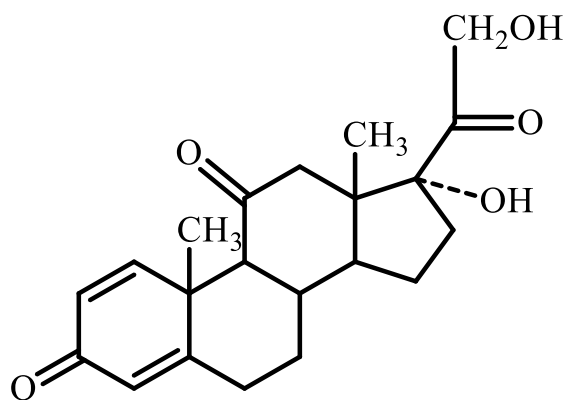
# Веза структура-дејство (SAR)

SAR студијама је утврђено да је за испољавање глукокортикоидне активности неопходно присуство следећих фармакофора:

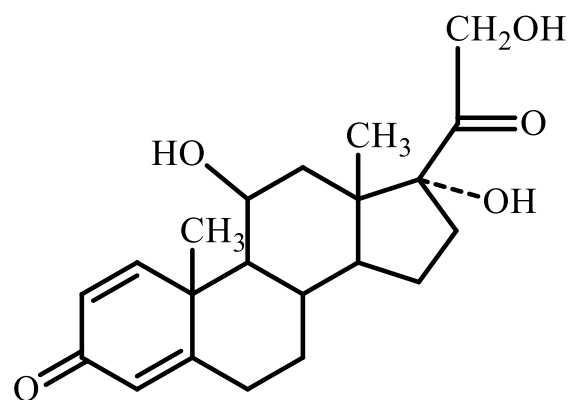
- 3-он-4-ен структуре у циклусу А
- $\beta$ -оријентисане хидроксилне групе на положају C11
- кетона у положају C17  $\beta$ -оријентације



Циклус А може бити модификован увођењем двоструке везе у положају С1. На овај начин су добијени преднизон и преднизолон, као и њихови аналози који показују знатно већу антиинфламаторну активност у односу на кортизол.



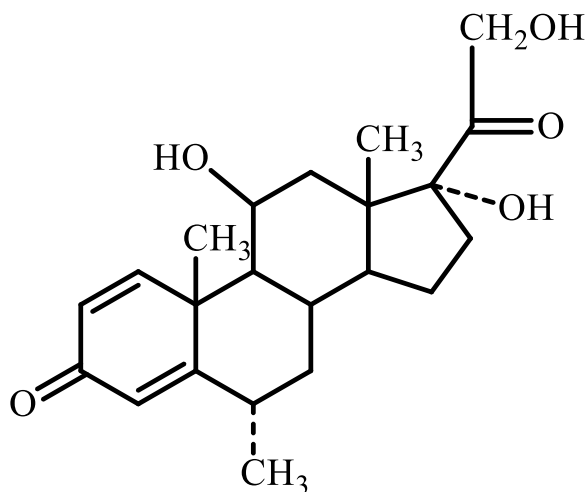
преднизон



преднизолон

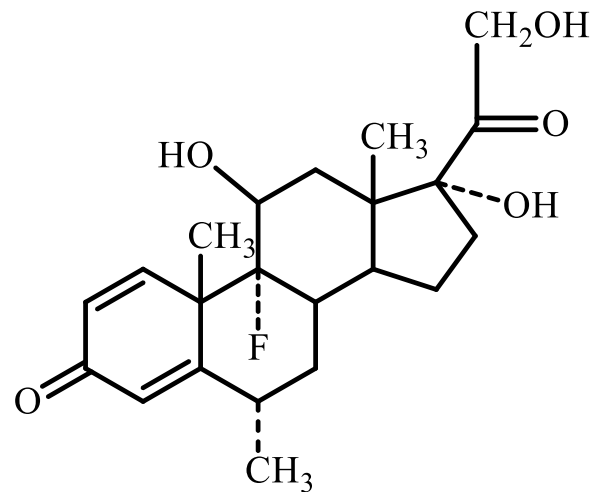


Модификација структуре преднизолона посебно у положајима C6, C9 и C16 може знатно потенцирати антиинфламаторну активност.



метилпреднизолон (*Urbason*<sup>®</sup>)

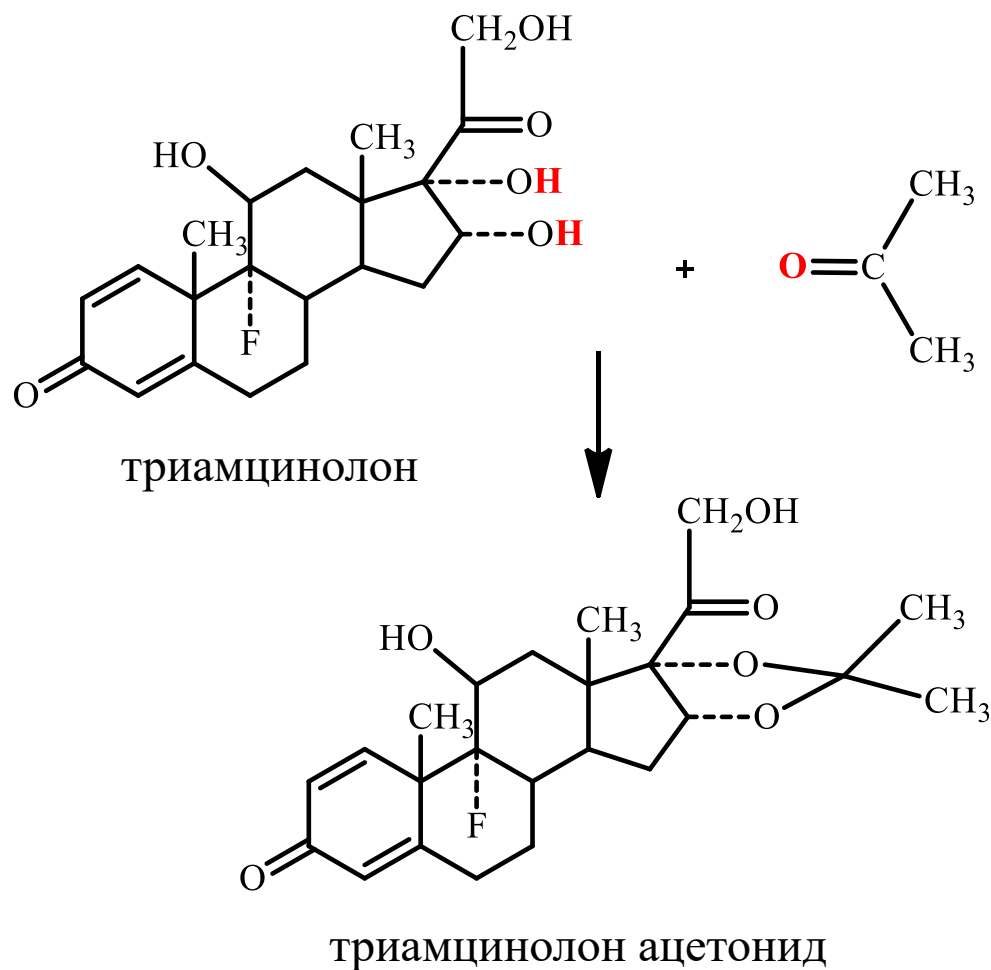
Користи се најчешће као C21 ацетат (углавном интрамускуларно и интраартикуларно) и ацепонат.



флуорометолон

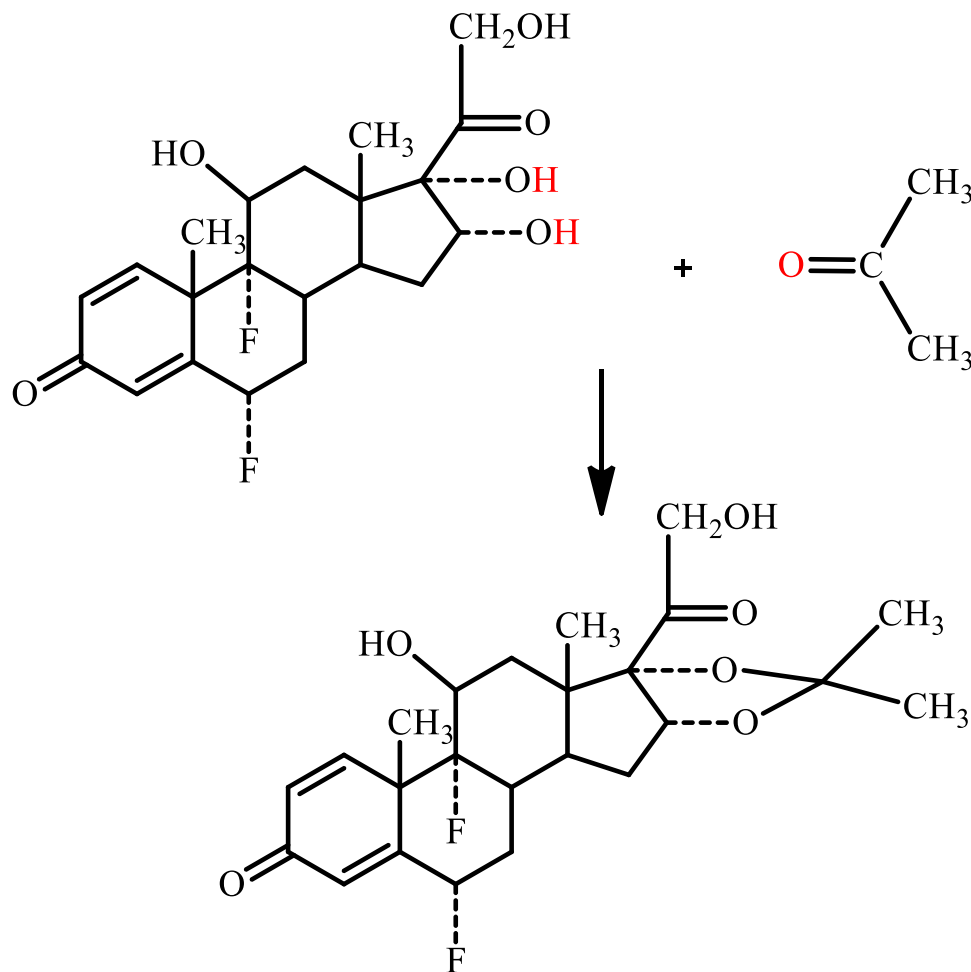
Користи у облику C21 ацетата у офталмологији.

Увођењем флуора у положај C9 преднизолона и  $\alpha$ -оријентисане хидроксилне групе у положај C16 настаје триамцинолон који је знатно активнији од кортизола.

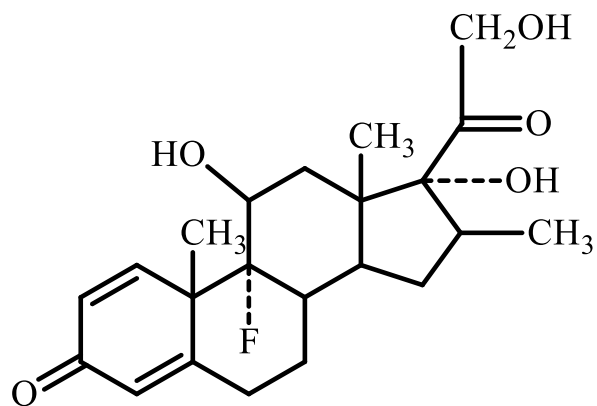


Овај стероид је због своје липосолубилности погодан за дермалну примену и сматра се најефикаснијим дермостероидом.

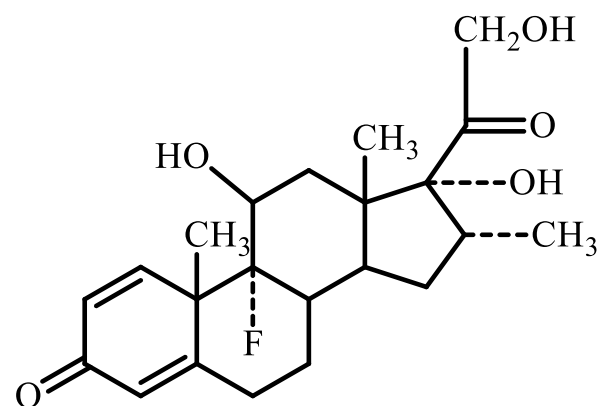
флуоцинолон



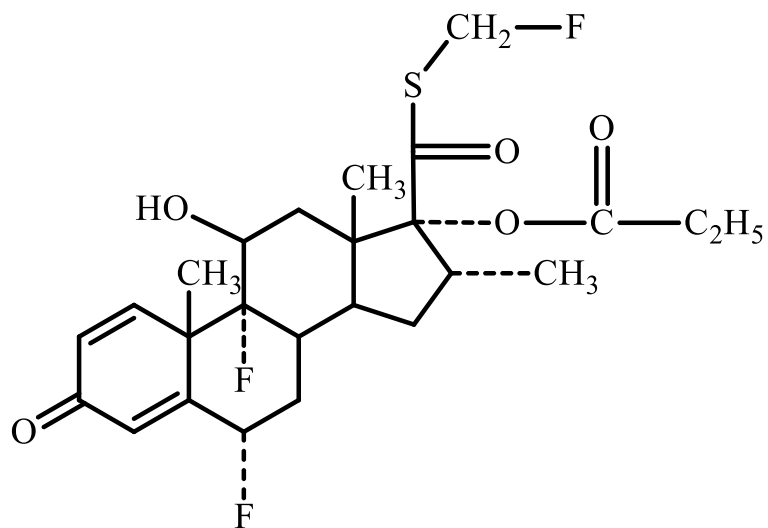
флуоцинолон ацетонид - *Sinoderm*<sup>®</sup>



бетаметазон



дексаметазон



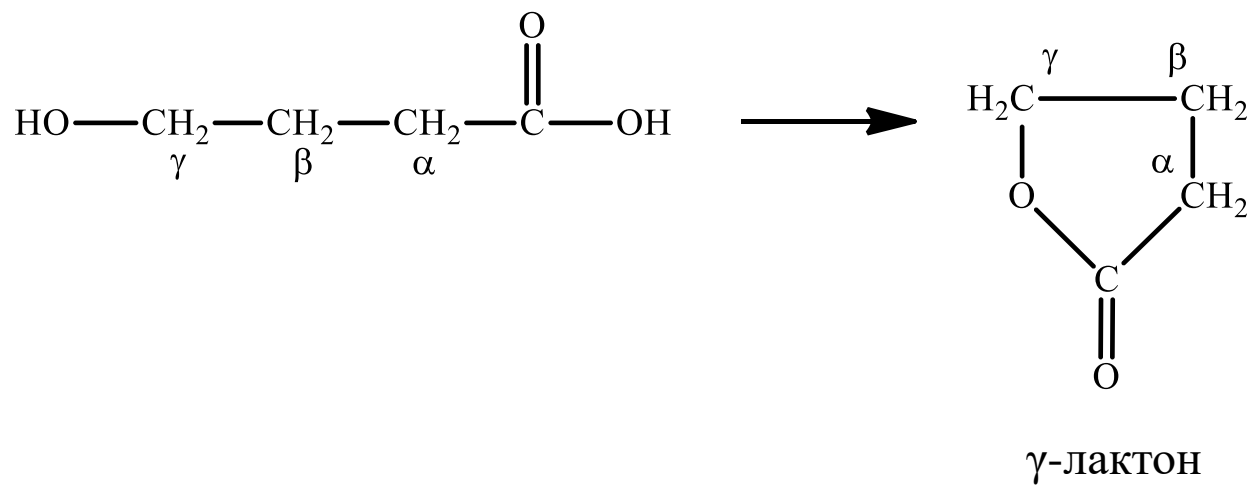
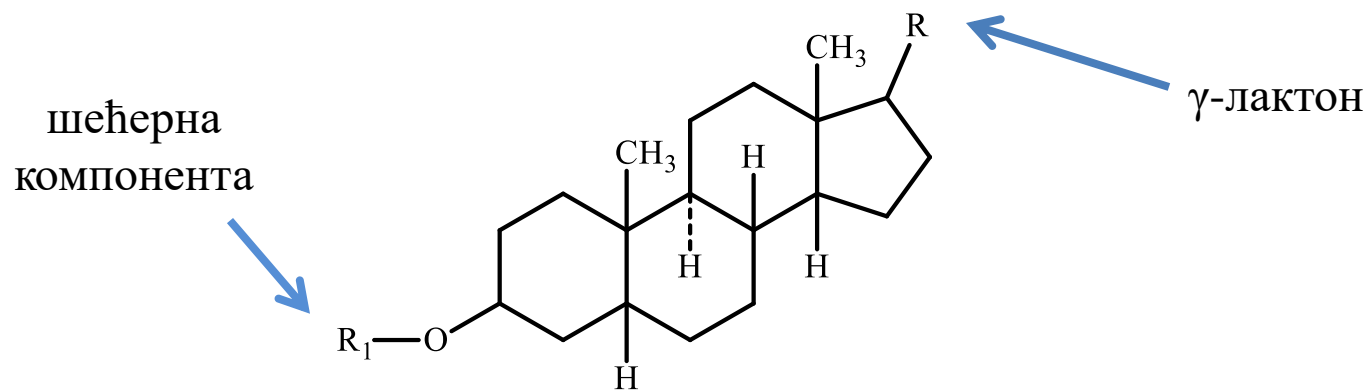
флутиказон пропионат

# Глукокортикоиди-начини примене

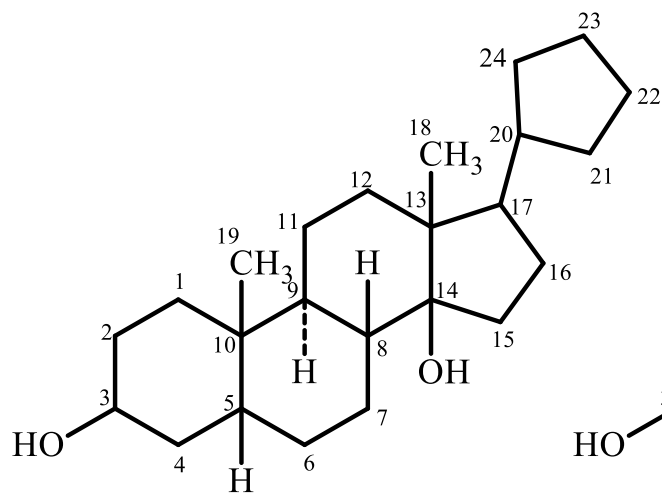
- Орално,
  - интравенски,
  - интраартикуларно,
  - инхалационо,
  - дермално,
  - у виду капи за очи или нос
- 
- *Sinoderm N*<sup>®</sup> = флуоцинолон ацетонид + неомицин
  - *Neodeksacin*<sup>®</sup> = дексаметазон + неомицин
- 
- Нежељено дејство глукокортикоида: *Кушингов* синдром

# Кардиотонични гликозиди

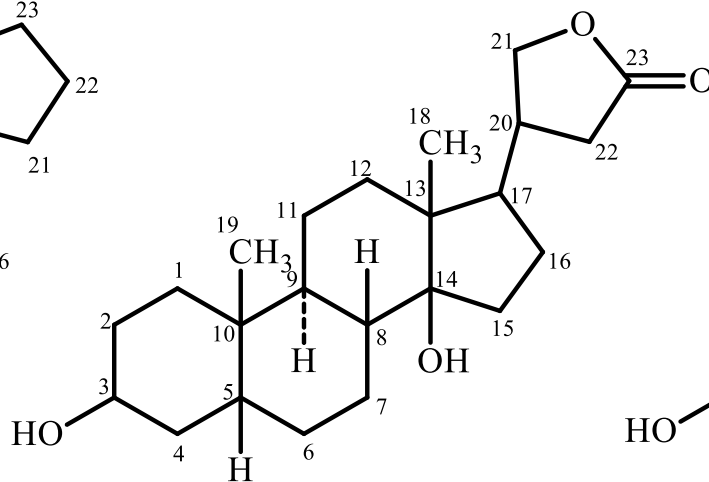
- Кардиотонични гликозиди су природне супстанце биљног порекла. Најважнији кардиотонични гликозиди потичу из биљака *Digitalis lanata* и *Digitalis purpurea* (вунаста и црвена пустикара).
- Они су гликозиди, састављени од стероидног агликона и шећерне компоненте.
- Према агликонској компоненти кардиотонични гликозиди се деле на:
  - Карденолидни тип гликозида
  - Буфадиенолидни тип гликозида



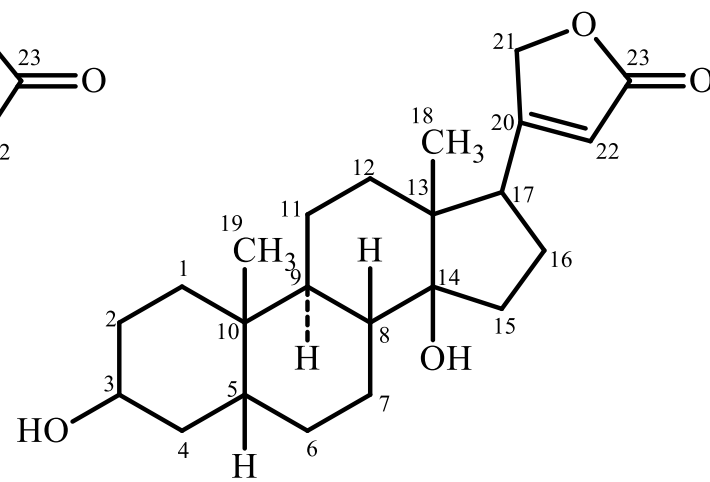
Терапијски значај имају само гликозиди који садрже карденолид као агликон, тј. неопходан услов за испољавање активности је присуство двоструке везе у положају C20(22) односно  $\alpha,\beta$  незасићени  $\gamma$  лактон.



кардан

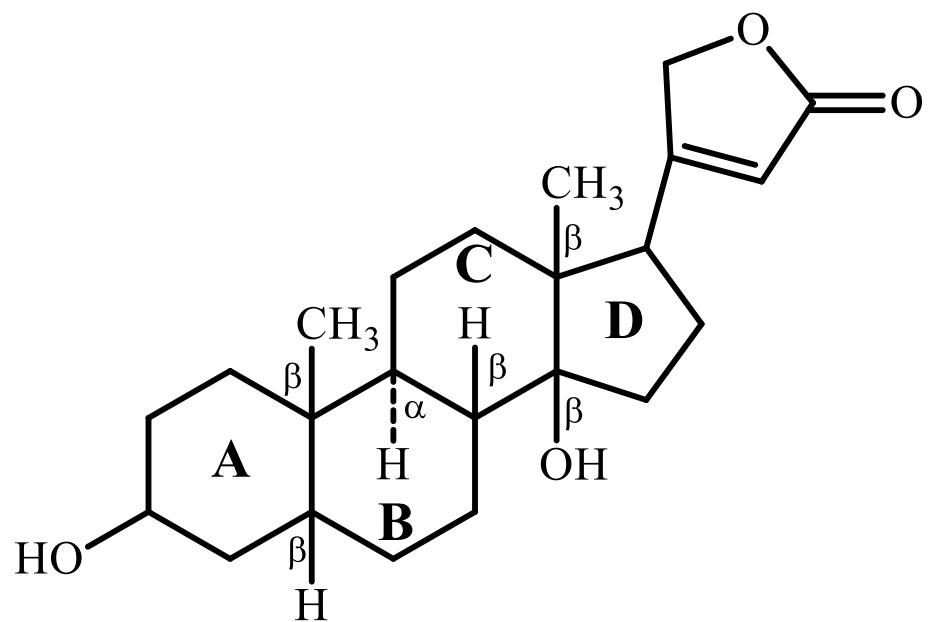


5β,14β-карданолид



5β,14β-кард-20(22)енолид



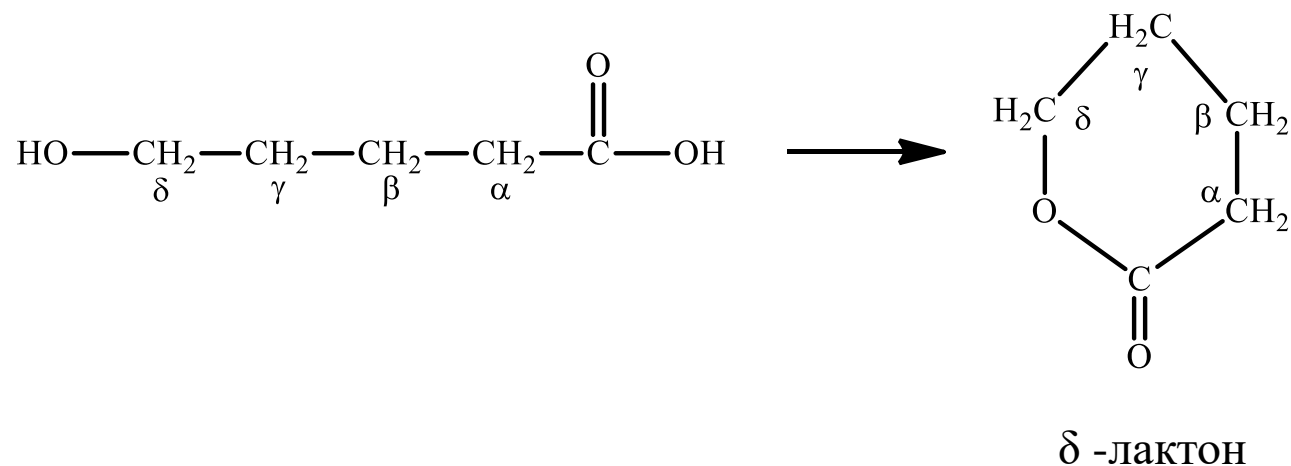


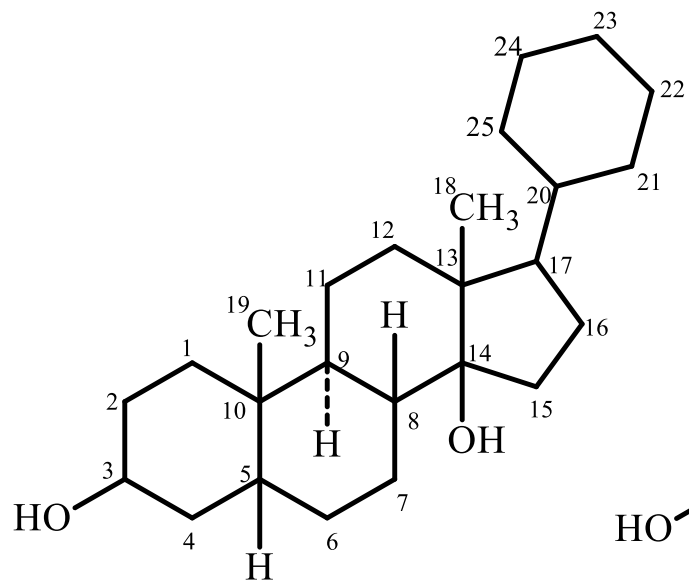
*A/B - cis*

*B/C - trans*

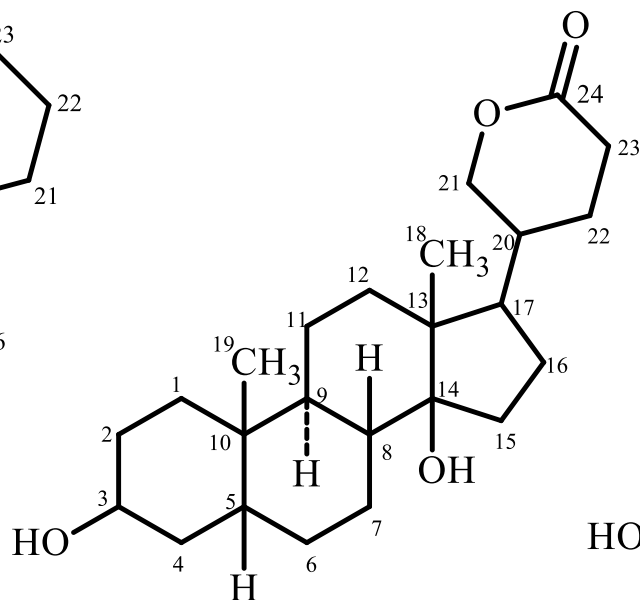
*C/D - cis*

Уколико се  $\alpha, \beta$  незасићени  $\gamma$  лактон замени са диенским  $\delta$ -лактоном настају буфадиенолиди, кардиотонични гликозиди чији агликон садржи 24C атома.

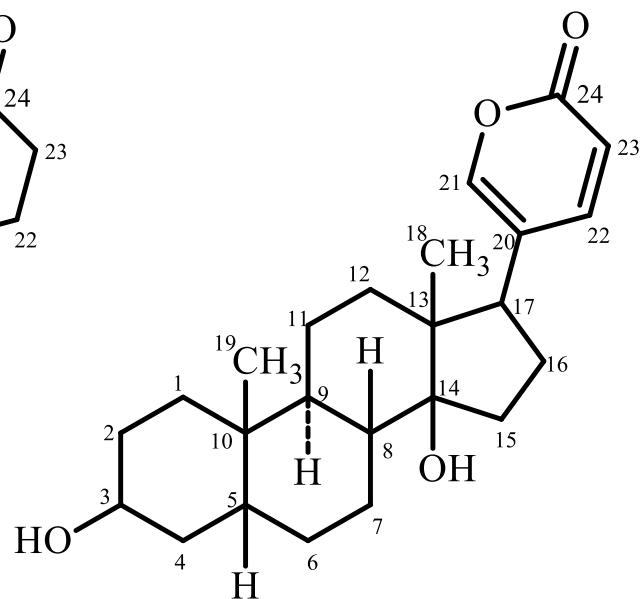




буфан



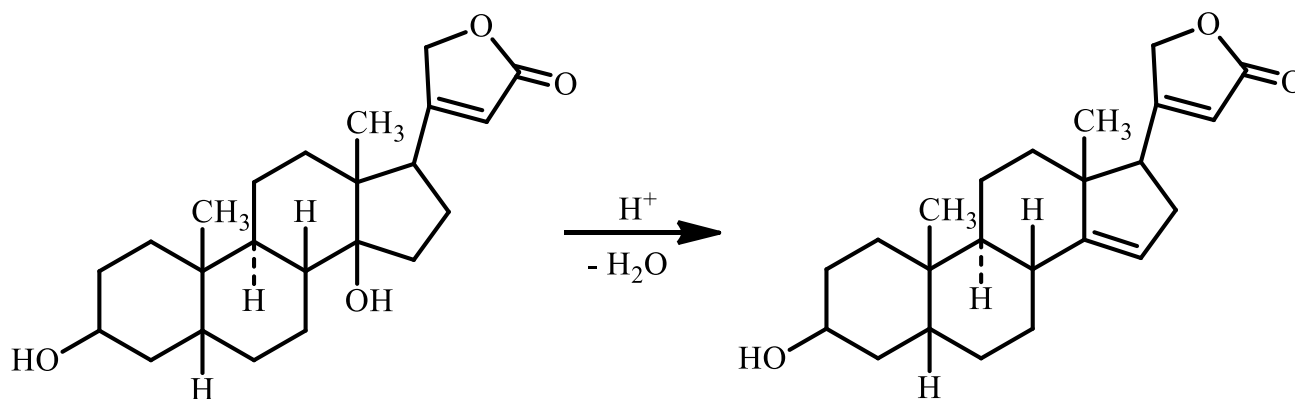
5β,14β-буфанолид



5β,14β-буфа-20,22-диенолид

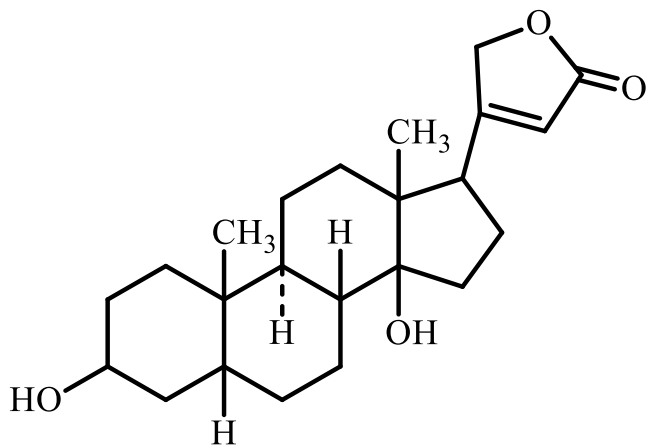
# Веза структура-дејство (SAR)

- Незасићен лактон у C17 положају, који је повезан  $\beta$  везом за стероидни део агликона - неопходан за активност
- Хидроксилне групе у положајима C3 и C14 - неопходне за активност

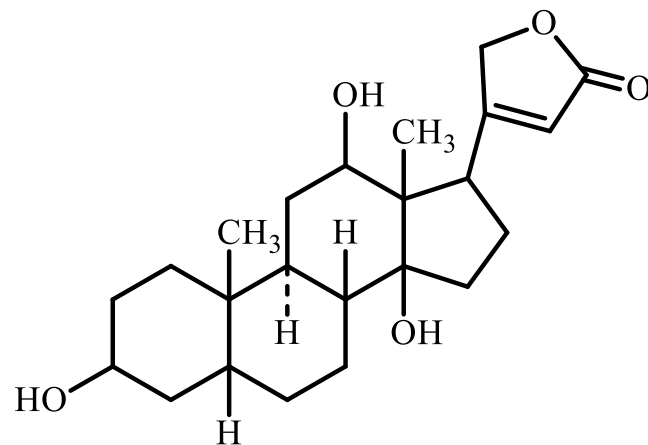


- A/B - *cis*, B/C - *trans*, C/D - *cis* неопходно за активност
- Присуство шећера у положају C3 - неопходно за активност
- Н-атом на C5 положају агликона у  $\alpha$ -положају - губитак активности

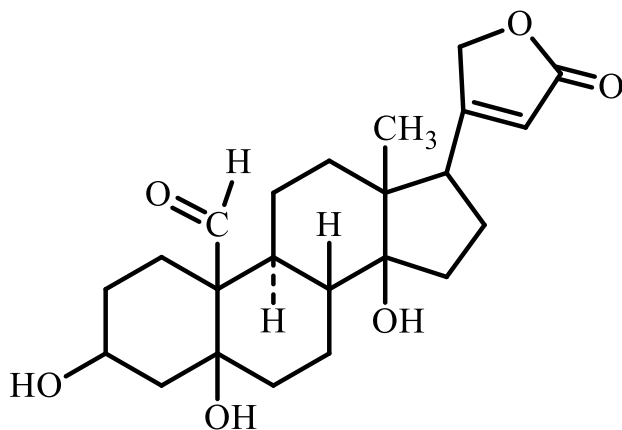
# Агликони карденолидных гликозидов



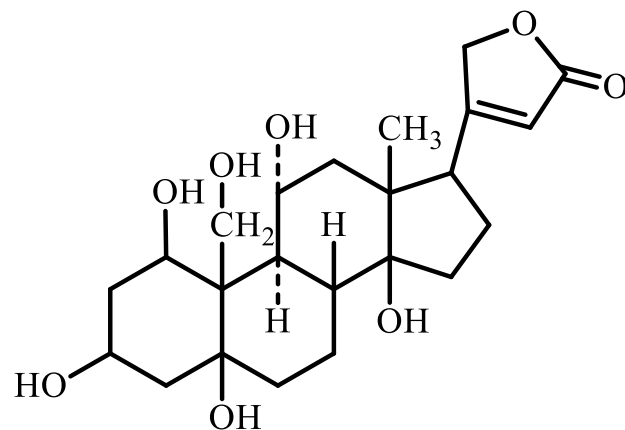
Дигитоксигенин



Дигоксигенин

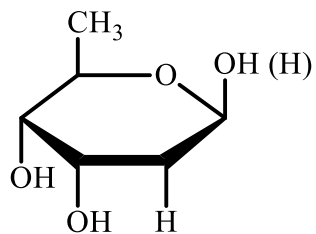
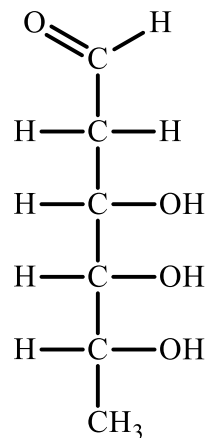


строфантинин

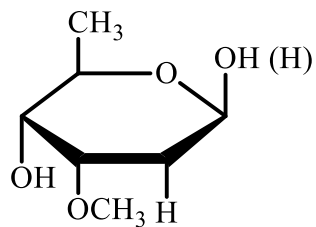
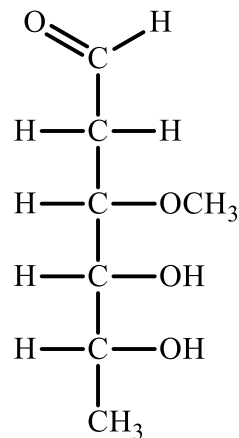


строфантидол

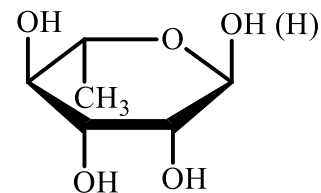
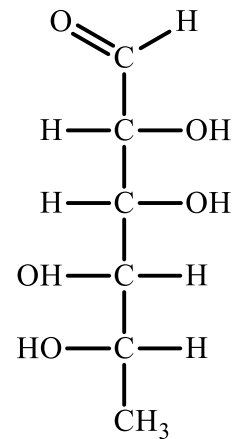
# Шећерне компоненте



D-дигитоксоза



D-цимароза



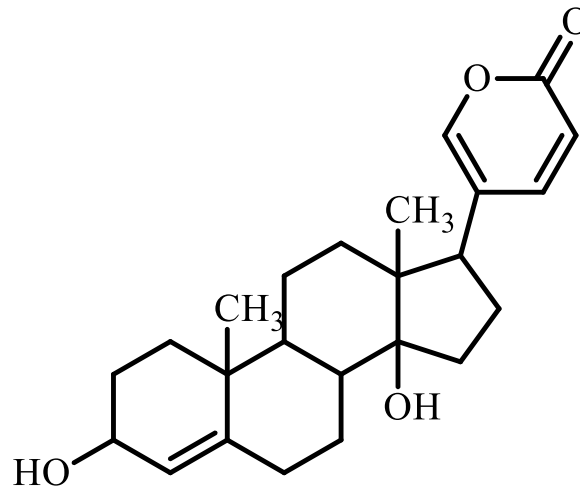
L-рамноза

## Карденолидни тип гликозида

- **Дигитоксин** је секундарни кардиотонични гликозид који садржи дигитоксигенин (агликон) и 3 молекула дигитоксозе.
- **Ланатозид А** је примарни кардиотонични гликозид који садржи дигитоксигенин (агликон), 3 молекула дигитоксозе и молекул  $\beta$ -D-глукозе. Хидролитичким цепањем  $\beta$ -D-глукозе настаје дигитоксин.
- **Дигоксин** је кардиотонични гликозид који садржи дигоксигенин (агликон) и 3 молекула дигитоксозе.
- **Ланатозид С** је примарни кардиотонични гликозид који садржи дигоксигенин (агликон), 3 молекула дигитоксозе и молекул  $\beta$ -D-глукозе. Хидролитичким цепањем  $\beta$ -D-глукозе настаје дигоксин.
- **Метилдигоксин** садржи дигоксигенин (агликон) и 3 молекула дигитоксозе, при чему је хидроксилна група на положају C4 последњег шећера метилована.
- **Строфантус гликозиди** као агликоне садрже строфантидин и строфантидол. Строфантидин се повезује са шећером цимарозом, а строфантидол са L-рамнозом.

# Буфадиенолидни тип гликозида

Од буфадиенолидних гликозида у терапији се користи просциларидин А. Изолован је из природног материјала. Агликон је сциларенин, а специфични шећер L-рамноза.



сциларенин



# Механизам деловања и фармаколошки ефекат

Повећавају снагу и ефикасност контракције срчаног мишића - терапија срчане инсуфицијенције.

Успоравају спровођење надражаја са преткоморе на комору - терапија атријалне фибрилације.

Мала разлика између терапијске и токсичне дозе!!!

Истовремена примена са диуретикама који проузрокују губитак калијума, опрез!!!

