

Inovace bakalářského studijního oboru Aplikovaná chemie

<http://aplchem.upol.cz>

CZ.1.07/2.2.00/15.0247

Tento projekt je spolufinancován
Evropským sociálním fondem a státním
rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



OKRESNÍ HOSPODÁŘSKÁ
KOMORA OLOMOUČ

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

KORTIKOIDY

Kortikoidní hormony

Produkovány ve 3 vrstvách kůry nadledvin

- Vnější vrstva – mineralokortikoidy
- Střední vrstva – glukokortikoidy
- Vnitřní vrstva – androgeny, estrogeny, progesteron

Kortikoidní hormony mají steroidní strukturu, účinek vyvolávají pomocí nitrobuněčných receptorů, výsledkem je regulace transkripce

- Glukokortikoidní receptory rozmístěny po celém organismu
- Mineralokortikoidní r. v ledvinách, střevě, močovém měchýři, slinných a potních žlázách
- Mineralokortikoidy účinek pouze na mineralokortikoidních receptorech, glukokortikoidy se mohou vázat na oba typy r.

Patologické změny produkce kortikoidních hormonů

Addisonova nemoc

- Nedostatečná tvorba kortikoidů při zničení tkáně nadledvin zánětem nebo autoimunitním procesem, po dlouhodobém podávání kortikoidů (negativní zpětná vazba)
- Svalová slabost, hypotenze, deprese, anorexie, hypoglykémie, neschopnost organismu reagovat na zátěžové situace

Cushingův syndrom

- Nadprodukce kortikoidů při hyperplazii nadledvin nebo nádorech nadledvin a hypofýzy
- Steroidní diabetes, měsícovitý obličej, obezita, atrofie svalů končetin, slabá kůže s tvorbou strií, hypertenze, hyperglykémie, osteoporóza, imunosuprese (náchylnost k infekcím)

Mineralokortikoidy

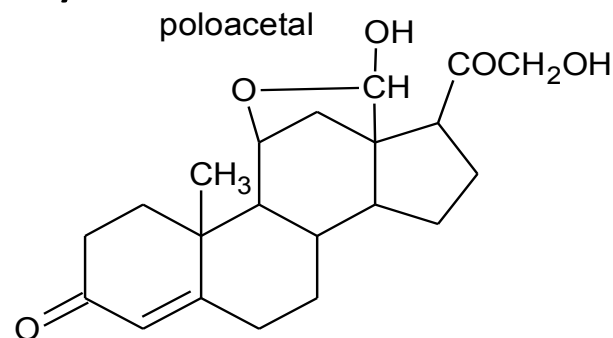
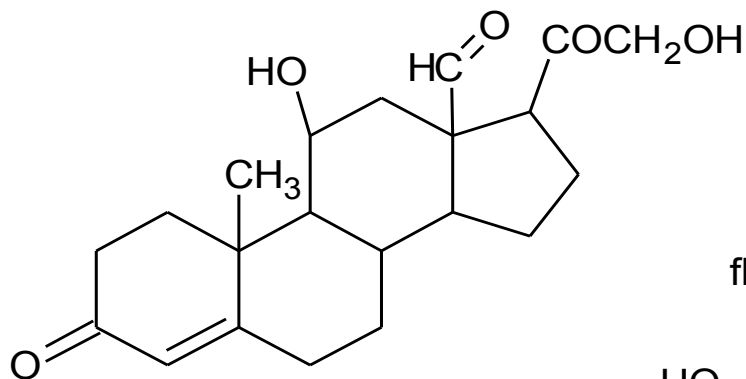
- Hlavní přirozený mineralokortikoid je **aldosteron**
- Reguluje vodní a elektrolytovou rovnováhu: zvyšuje zpětné vstřebávání Na^+ v distálním tubulu a sběrném kanálku v ledvinách, podporuje vylučování K^+ a H^+
- Součást RAAS (renin-angiotenzin-aldosteron systém)
- Produkce aldosteronu se aktivuje při snížení objemu extracelulární tekutiny, vysoké koncentraci K^+ nebo nízké koncentraci Na^+ v plazmě
- Aktivace intracelulárního receptoru pro mineralokortikoidy aktivuje transkripci genu pro Na^+/K^+ ATPázu (sodíkový kanál) v ledvinných tubulech
- Substituční terapie hypoaldosteronismu – fludrokortison (syntetický mineralokortikoid)

Mineralokortikoidy

Aldosteron

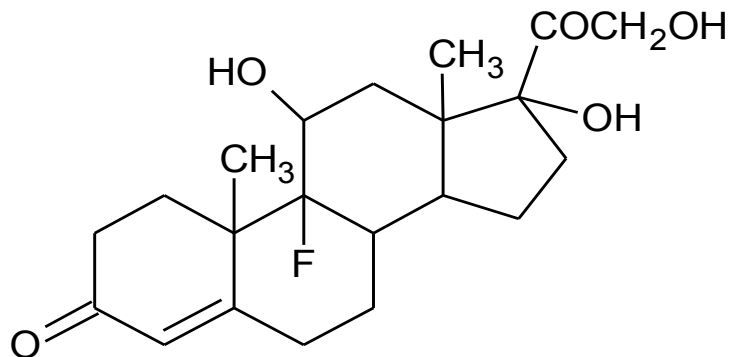
- Aldehydická skupina v blízkosti hydroxylové – stabilizace za tvorby poloacetalu

aldosteron



Fludrokortizon

fludrokortizon



Glukokortikoidy

- Důležité pro zvládnutí stresových situací (ohrožení organismu)
- Široké spektrum účinků – hlavní metabolismus sacharidů, ale i lipidů a bílkovin: aktivace glukoneogeneze z necukerných zdrojů (aminokyseliny) => katabolické děje v tukové tkáni a svalech – snížení svalové hmoty
- Velmi silné protizánětlivé účinky
- Imunosupresivní účinky – snižuje počet bílých krvinek, snížení schopnosti fagocytace, snížení tvorby cytokinů, snížení tvorby protilátek
- Blokuje uvolňování histaminu – potlačení alergické reakce
- Jejich produkce a uvolňování je regulována hypofýzou – ACTH (adrenokortikotropní hormon = kortikotropin) a negativní zpětnou vazbou (koncentrace glukokortikoidů v krvi)

Účinky glukokortikoidů na tkáně

- Snižují spotřebu glukózy, zvyšují glukoneogenezi, způsobují hyperglykémii
- Kosterní svalstvo - ↓ tvorby proteinů (katabolické reakce)
- Tuk – redistribuce – obezita typ jablko
- Silné protizánětlivé a imunosupresivní působení bez ohledu na vyvolávající příčinu onemocnění či stavu organismu
- ↓ počtu lymfocytů a eozinofilů, ↑ trombocytů, erytrocytů a hemoglobinu
- Udržují stabilní objem extracelulární tekutiny (chod ledvin, permeabilita kapilár)
- ↑ tvorby HCl v žaludku
- ↓ vstřebávání vápníku, inhibice účinku vit. D
- Urychlení vývoje plic plodu

Využití glukokortikoidů

- Díky všestranným účinkům na organismus velmi široké využití v mnoha indikacích
- Podání jak lokální (masti, čípky, inhalátory, oční a nosní kapky a spreje, intraartikulární injekce), tak celkové (tablety, injekce)

Lokální podání – nižší výskyt systémových NÚ, pozor na lokální NÚ v místě podání

- Zánětlivá onemocnění kůže (alergické reakce, ekzémy) – pozor při poranění, poškození kožní ochranné bariéry – vyšší vstřebávání do krve
- Alergické rýmy
- Bronchiální astma – inhalátory – nutné dlouhodobé podávání – lokální aplikace zajistí minimum systémových NÚ
- Revmatoidní artritida (intraartikulární injekce)

Využití glukokortikoidů

Systemová léčba – při akutních či těžkých stavech, nutné posouzení přínosů a rizik léčby

- Substituční terapie při nedostatečné produkci
- Bronchiální astma – akutní stavy
- Alergické reakce – akutní stavy
- Revmatoidní artritida
- Zánětlivá onemocnění tlustého střeva (Crohnova choroba)
- Imunosuprese při transplantacích
- Kombinace při léčbě nádorových onemocnění (nejen podpora eliminace nádoru, ale také antiemetické působení)
- Léčba leukémie
- Lupus erythematoses a další autoimunitní choroby

Nežádoucí účinky

- Atrofie kůže, vznik strií, pomalé hojení ran
- Poruchy nálady – deprese, mánie, zhoršení paměti
- Snížení imunitní reakce – vyšší výskyt infekcí (bakterie, viry, plísně) a jejich horší průběh, aktivace latentních infekcí (např. TBC)
- Žaludeční vředy
- Hluboká žilní trombóza
- Zelený a šedý zákal
- Porucha růstu u dětí
- Osteoporóza u dospělých
- Pokles libida a potence, poruchy menstruace
- Potlačení produkce endogenních glukokortikoidů (negativní zpětná vazba)
→ iatrogenní Cushingův syndrom: měsícovitý obličej, býčí šíje, tenké končetiny, obezita, strie, akné, steroidní diabetes, hypertenze → nutné postupné vysazování, kontrola při zátěžových situacích (až 6 měsíců do obnovení vlastní produkce)

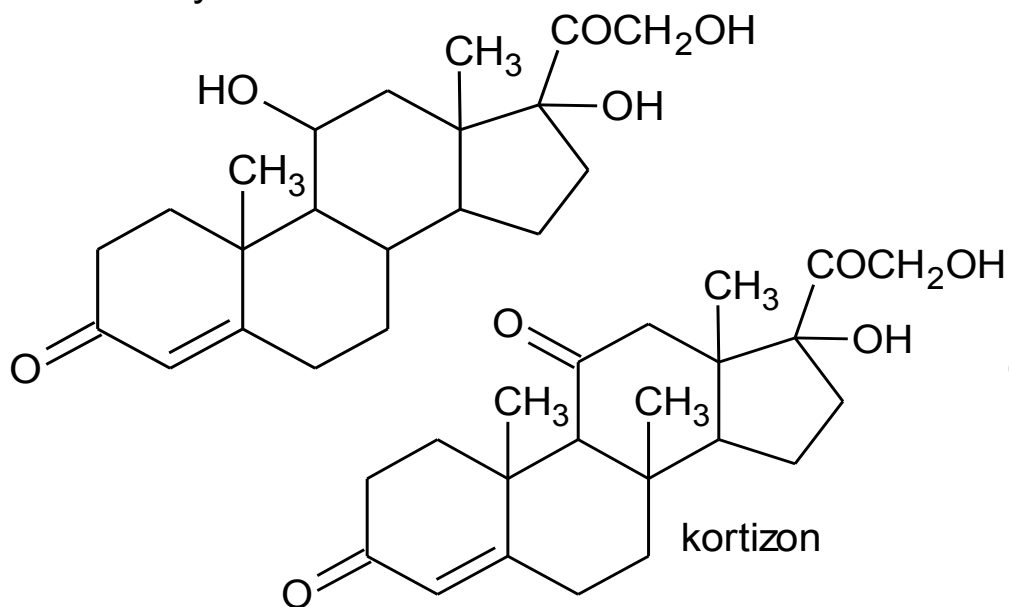
Přirozené glukokortikoidy

Hlavní přirozený glukokortikoid – **kortizol** (hydrokortizon)

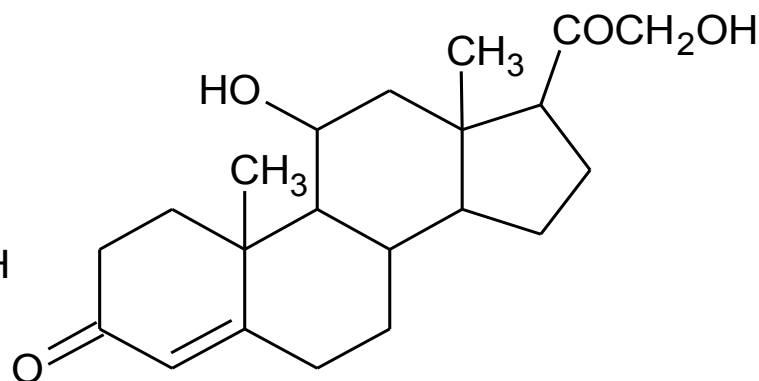
- Pro lepší vstřebávání – ester s kys. octovou (na C²⁰)
- Pro injekční podání – poloester s kys. jantarovou

Další přirozené glukokortikoidy: kortikosteron, kortizon

hydrokortizon



kortikosteron



kortizon

Syntetické glukokortikoidy

- Nutné zachování steroidní povahy

Pro aktivitu dále důležité:

- Hydroxylová či ketonická skupina na C³, C¹¹, C¹⁷ a C²⁰
- Dvojná vazba v kruhu A (mezi C⁴ a C⁵)

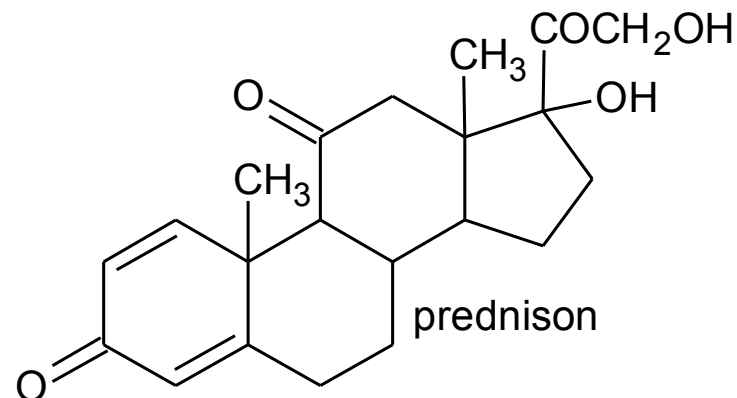
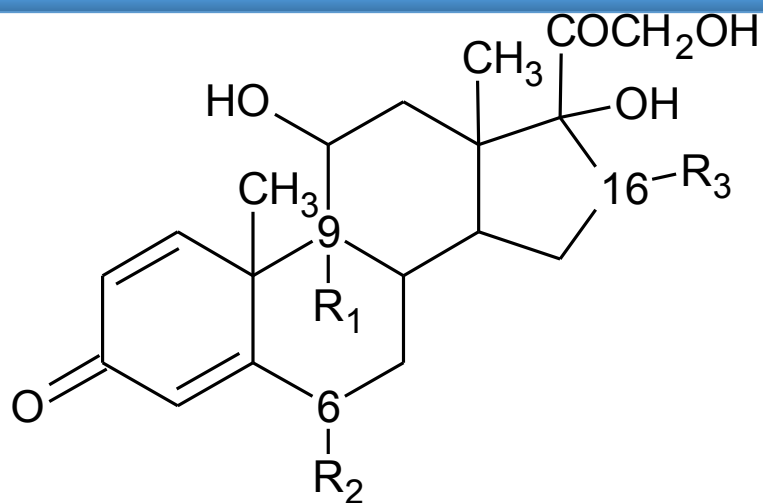
Aktivitu zvyšuje: zavedení dvojně vazby mezi C¹ a C²

Účinek naopak snižuje: aromatizace kruhu A

hydrogenace dvojně vazby v kruhu A

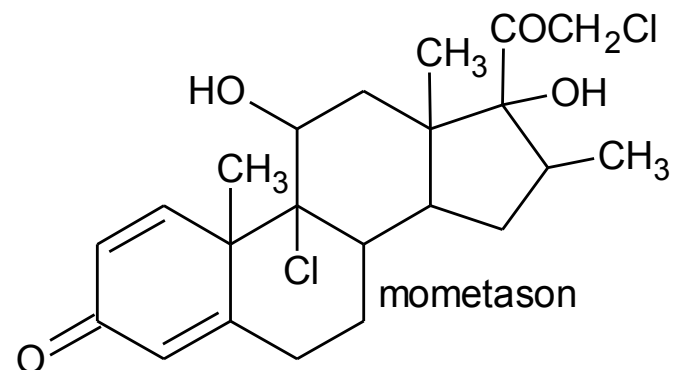
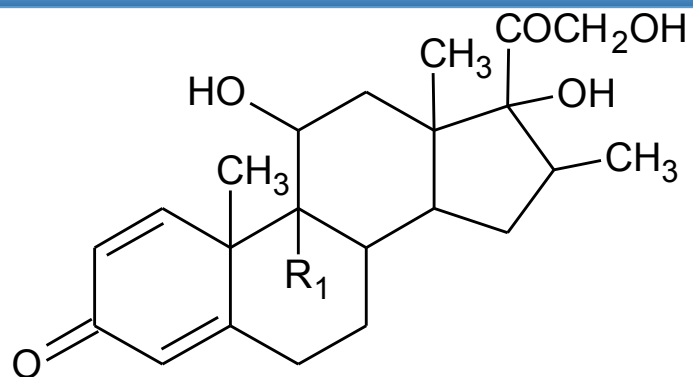
- Protizánětlivou aktivitu zvyšuje halogenace především atomem Cl či F (polohy 6, 9, 12, 16) nebo methylace (6, 16), případně hydroxylace (16)
- Vysoce halogenované kortikoidy (především F) – atrofie kůže (papírový vzhled) => snaha o omezení tohoto NÚ:
 1. převaha Cl
 2. pouze Cl
 3. bez halogenů

Kortisonoidy odvozené od prednisolonu



- Prednisolon: $R_1 = R_2 = R_3 = H$
- Dexamethazon: $R_1 = F$ $R_2 = H$ $R_3 = CH_3$
- Methylprednisolon: $R_1 = H$ $R_2 = CH_3$ $R_3 = H$
- Triamcinolon: $R_1 = F$ $R_2 = H$ $R_3 = OH$

Kortisonoidy



- Betamethazon: $R_1 = F$
- Beklometazon: $R_1 = Cl$

