

STEROIDI U TERAPIJI

STEROIDI

Biljnog i životinjskog porekla

Grčki: stereos (čvrst), stear (loj)

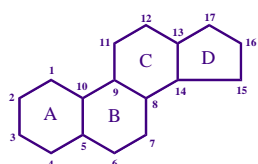
Regulacija brojnih fizioloških i biohemijskih procesa

Prirodni proizvodi steroidne strukture:

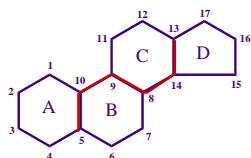
hormoni, kardiotonični glikozidi, steroli (holesterol), žučne kiseline, sapogenini, antibiotici, steroidni alkaloidi

Polusintetska i sintetska jedinjenja steroidne strukture: estrogeni, progestini, androgeni, anabolici, antikoncepcijensi, mineralokortikoidi, glukokortikoidi, steroidni antihormoni, steroidni antiinflamatorni lekovi.

Male promene u hemijskoj strukturi steroida daju proizvode sa različitim fiziološkim i farmakološkim efektima.



TETRACIKLIČNI SISTEM



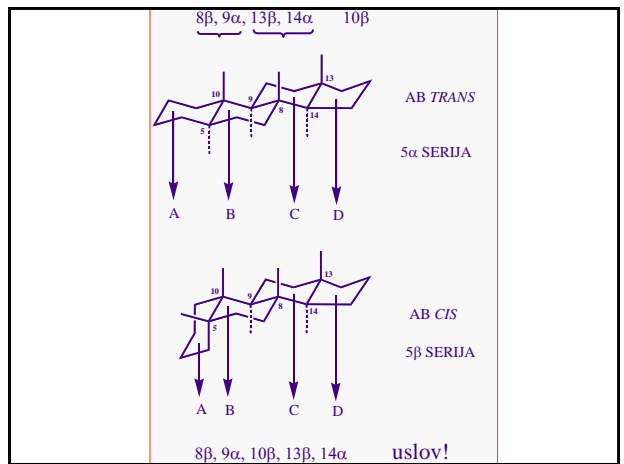
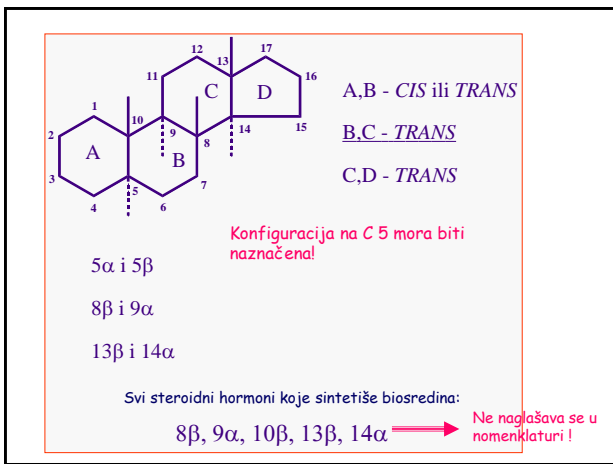
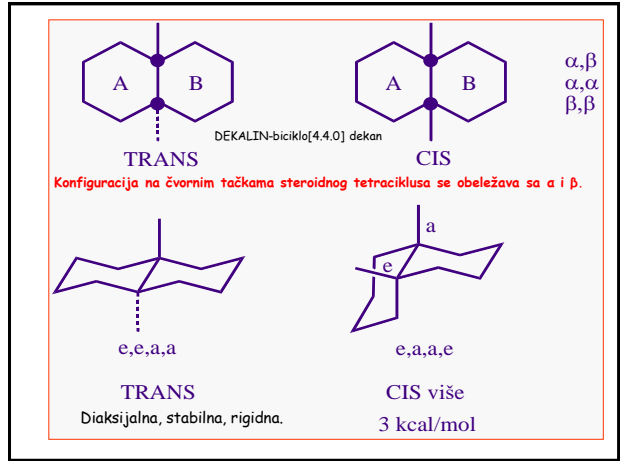
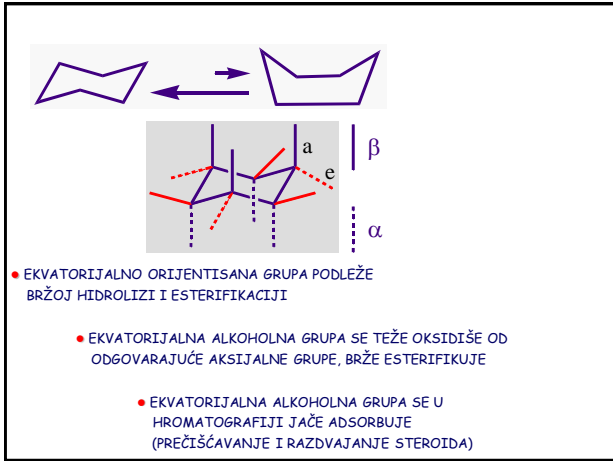
A,B - CIS ili TRANS

B,C - TRANS

C,D - TRANS

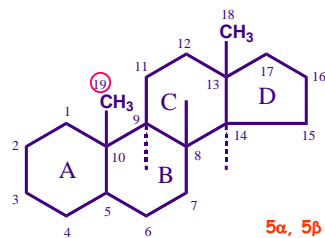
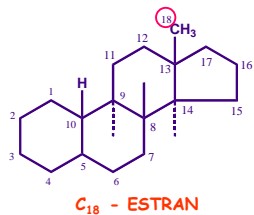
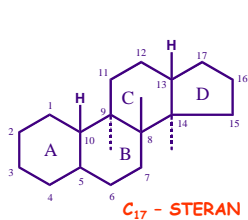
STEREOHEMIJA STEROIDA

- ▶ OPTIČKA IZOMERIJA
- ▶ KONFORMACIONA IZOMERIJA
- ▶ GEOMETRIJSKA IZOMERIJA
- ▶ IZOMERIJA SUPSTITUENATA

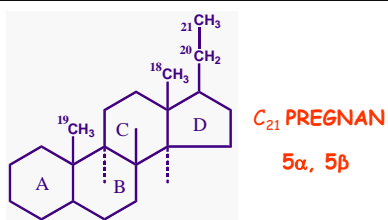


**NOMENKLATURA STEROIDA PREMA OSNOVNIM
CIKLIČNIM UGLJOVODONICIMA**

C_{17} - STERAN	$5\alpha, 5\beta$
C_{18} - ESTRAN	$5\alpha, 5\beta$
C_{19} - ANDROSTAN	$5\alpha, 5\beta$
C_{21} - PREGNAN	$5\alpha, 5\beta$



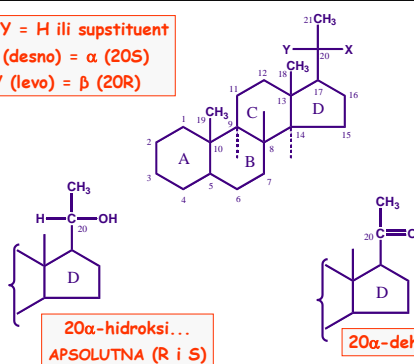
C_{19} - ANDROSTAN



- C_{24} - HOLAN
- C_{27} - HOLESTAN - (holesterol)
- C_{28} - ERGOSTAN - (ergosterol)

STEROIDNI UGLJOVODONICI

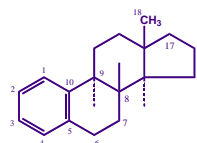
- X = Y = H ili supstituent
- X (desno) = α (20S)
- Y (levo) = β (20R)



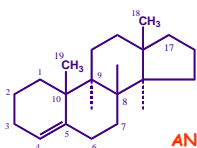
20 α -ORIJENTISANI SUPSTITUENTI USLOVLJAVAJU 20S KONFIGURACIJU

20 β -ORIJENTISANI SUPSTITUENTI USLOVLJAVAJU 20R KONFIGURACIJU

DERIVATI NASTALI MODIFIKACIJAMA OSNOVNIH UGLJOVODONIKA ILI UVOĐENJEM SUPSTITUENATA



ESTRA-1,3,5(10)-TRIEN



ANDROST-4-EN (4-ANDROSTEN)

OZNAČAVANJE FUNKCIONALNIH GRUPA

PREFIKS - I S P R E D
I Z A - S U F I K S



ESTRAN
ANDROSTAN
PREGNAN

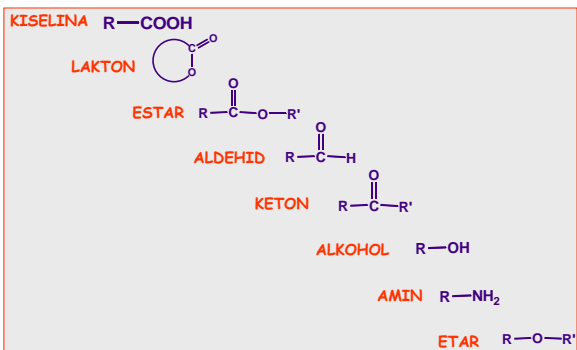
PREFIKS - HALOGEN, ALKIL GRUPA, NITRO GRUPA UVEK!

PRIORITET

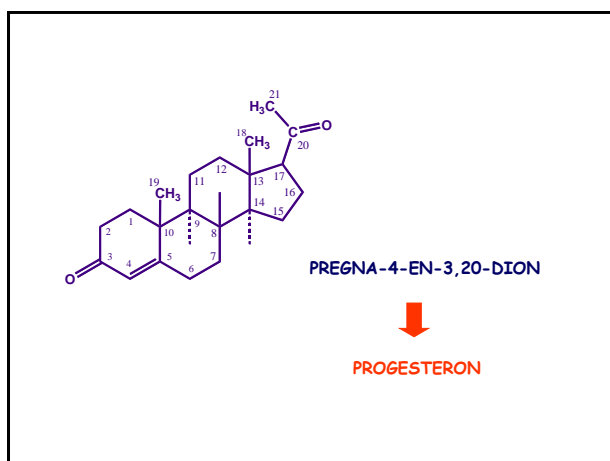
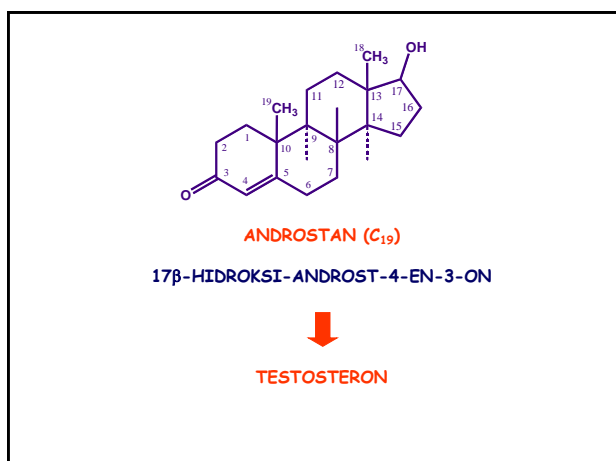
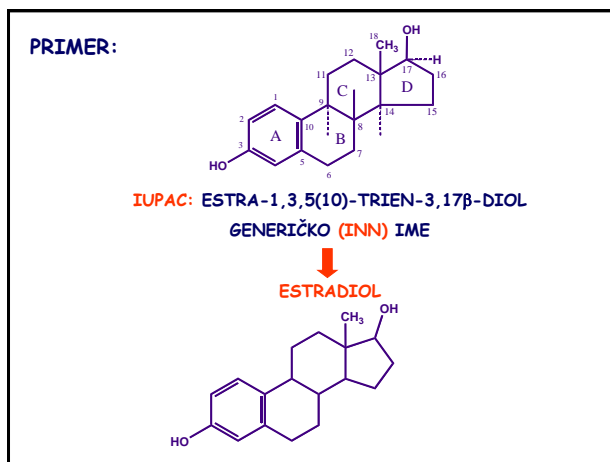
**AKO IMA VIŠE GRUPA JEDNA IDE U SUFIKS
A OSTALE U PREFIKS**

KAKO SE ODREĐUJE PRIORITET ?

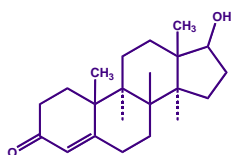
RED OPADANJA PRIORITETA SUPSTITUENATA OZNAČENIH U SUFIKSU



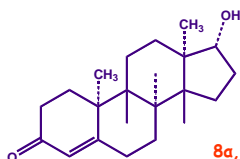
PREFIKS	F.G.	SUFIKS
HIDROKSI-	$R-OH$	-OL
OKSO-	$R-C(=O)-H$	-AL
OKSO-	$R-C(=O)-R'$	-ON
AMINO-	$R-NH_2$	-AMIN
ALKOKSI-	$R-O-R'$	-ETAR
METOKSI-	CH_3-O-	-METILETAR



STEREOHEMIJSKE MODIFIKACIJE



TESTOSTERON



ENT-TESTOSTERON

8 α , 9 β , 10 α , 13 α , 14 β i 17 α -
KONFIGURACIJA

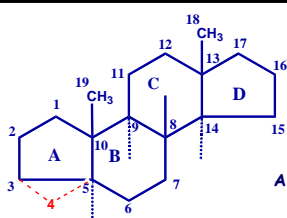
- ▶ EPI
- ▶ RAC
- ▶ REL(+) i REL(-)
- ▶ NEPOZNATA (ξ)
- ▶ SKRAĆENJE NIZA ILI CIKLUSA

↓
NOR

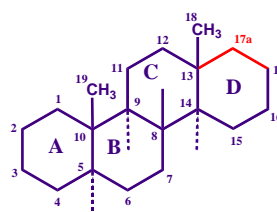
POLOŽAJ ILI CIKLUS

19-NOR

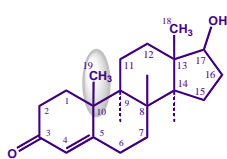
A-NOR



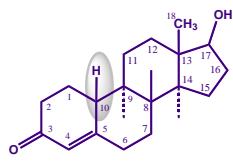
A-NOR-5 α -ANDROSTAN



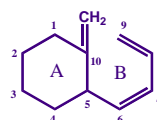
D-HOMO-5 α -ANDROSTAN



TESTOSTERON



19-NOR-TESTOSTERON



SECO - OTVARANJE PRSTENA

STEROIDNI HORMONI

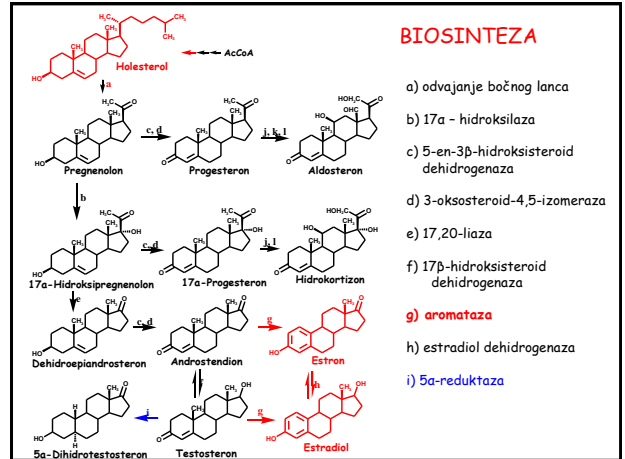
REGULACIJA VITALNIH FIZIOLOŠKIH I BIOHEMIJSKIH FUNKCIJA
HISTOLOŠKI VISOKO DIFERENCIIRANIH ČELIJA I TKIVA

PODELA NA OSNOVU PRIMARNE FIZIOLOŠKE ULOGE U ORGANIZMU:

- **STEROIDNI POLNI HORMONI**
(MUŠKI I ŽENSKI)
- **HORMONI KORE NADBUBREGA**

POLNI HORMONI SE STVARAJU U POLNIM ENDOKRINIM ŽLEZDAMA (GONADAMA) I U ZNATNO MANJOJ KOLIČINI U KORI NADBUBREGA.

BIOSINTEZA STEROIDNIH HORMONA U ORGANIZMU SE VRŠI IZ **HOLESTEROLA**, DOK SE INDUSTRIJSKA PROIZVODNJA STEROIDNIH HORMONA VRŠI IZ STEROLA BILJNOG ILI ŽIVOTINJSKOG POREKLA.



ESTROGENI HORMONI (FENOL STEROIDI)

- premenopauzalni period: jajnici (žuto telo)
- trudnoća: placenta
- postmenopauzalni period: masno tkivo
- kod muškaraca-u kori nadbubrega

Primarna uloga:

- diferencijacija i rast ženskih polnih organa
- razvoj sekundarnih polnih karakteristika
- uticaj na resorpciju kalcijuma, stimulacija biosinteze kalcitonina, \uparrow broja receptora za vitamin D na osteoklastima
- MK dejstvo (retencija soli i vode) i blago anaboličko dejstvo
- \uparrow koncentracije HDL u plazmi
- \uparrow tendencije krvi da koaguliše i uloga u termoregulaciji

• ESTROGENI RECEPTORI - U JEDRU ČELIJA

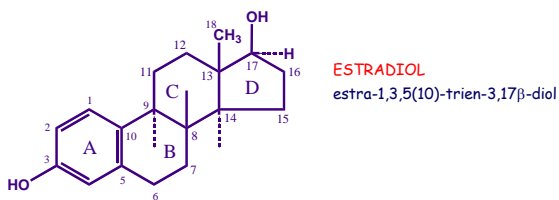
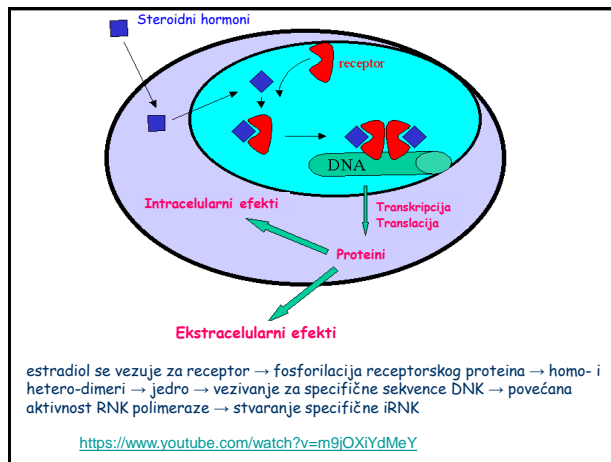
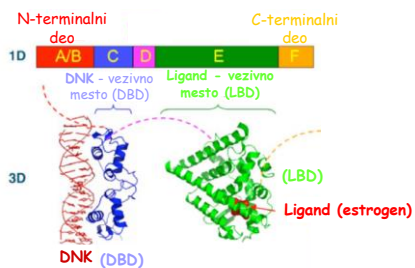
DVA PODTIPA:

ER α - uterus, jajnici, mlečne žlezde, endotelne ćelije, hipotalamus, glatki mišići vaskulanog sistema

ER β - jajnici, prostata, pluća, mozak, vaskularni sistem, kosti

ESTRADIOL IMA ISTI AFINITET ZA OBA RECEPTORA

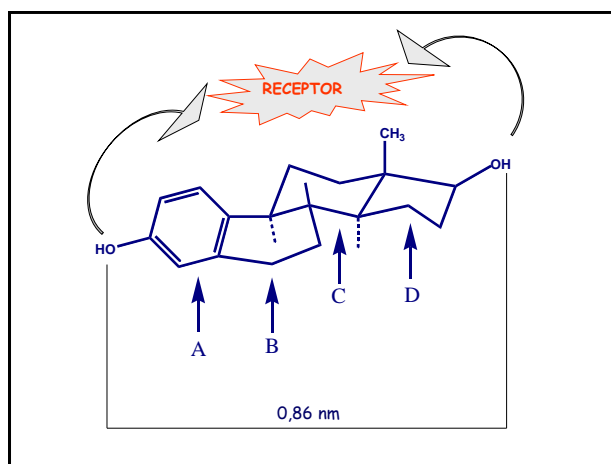
ESTROGENI RECEPTOR (ER)

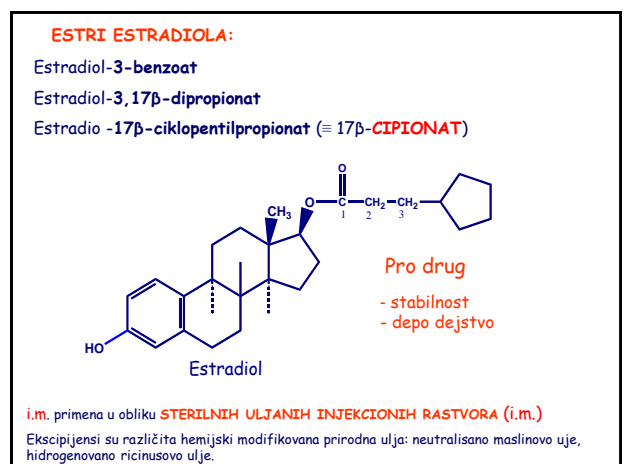
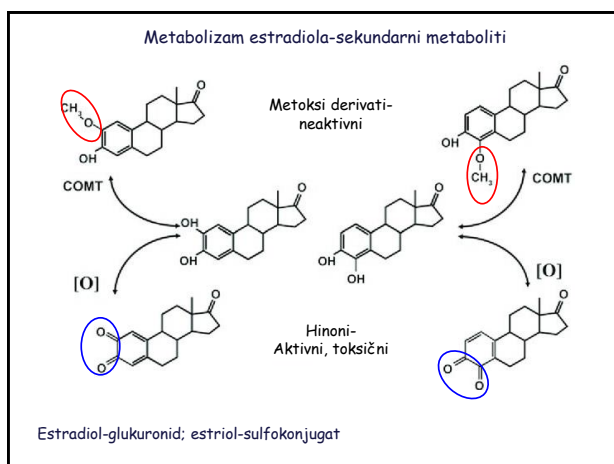
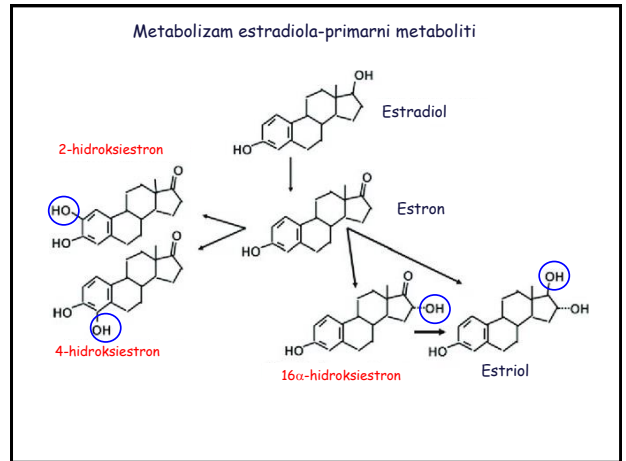
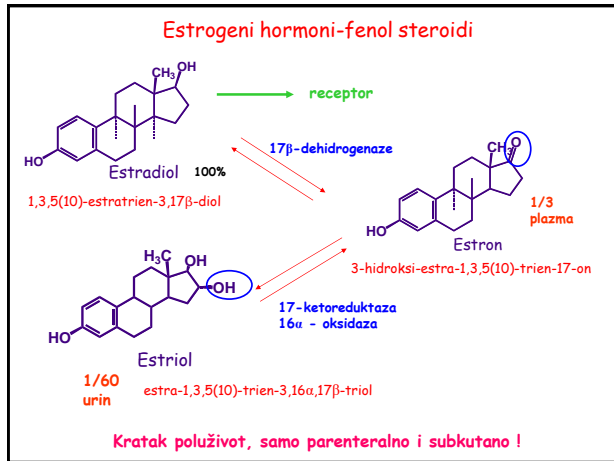


STRUKTURNE KARAKTERISTIKE ESTROGENA:

- DERIVATI ESTRANA,
- AROMATIČAN CIKLUS A
- PRISUSTVO FENOLNE GRUPE U POLOŽAJU C3

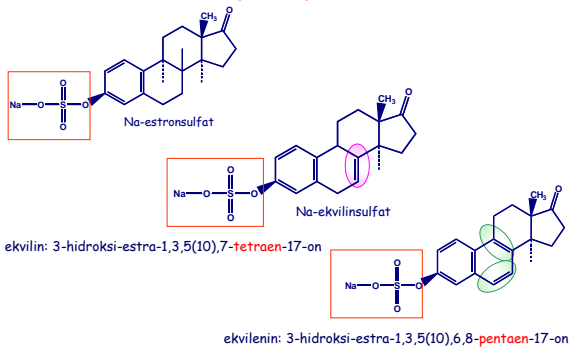
FENOLNA GRUPA - ODGOVORNA ZA RASTVORLJIVOST U BAZAMA I NESTABILNOST





Konjugovani estrogeni

Na-soli sulfatnih estara estrona, ekvilina, ekvilenina

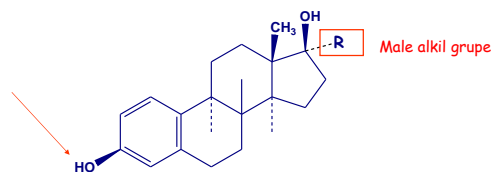


Danas se konjugovani estrogeni dobijaju sintezom.

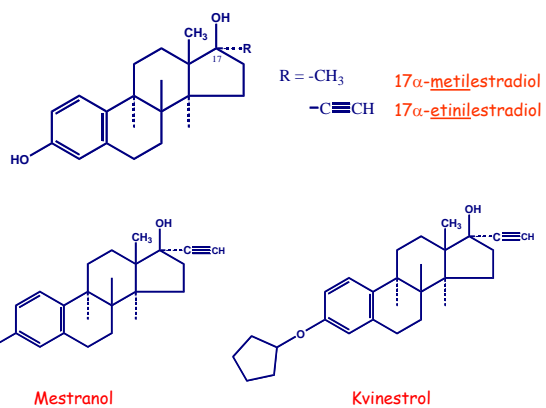
Polusintetski estrogeni

2° u 3°

- veća stabilnost
- preparati za oralnu primenu

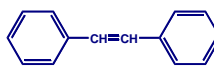


U sastav oralnih antikoncipijensa (per os),
Hormonska supstituciona terapija,
Terapija simptoma menopauze

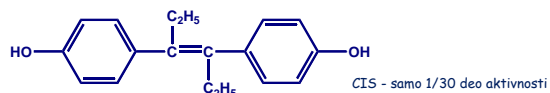


Sintetski estrogeni nesteroidne strukture

Sintetski estrogeni su derivati (E)-α,β-dietilstilben-4,4'-diola



Stilben (difeniletilen)

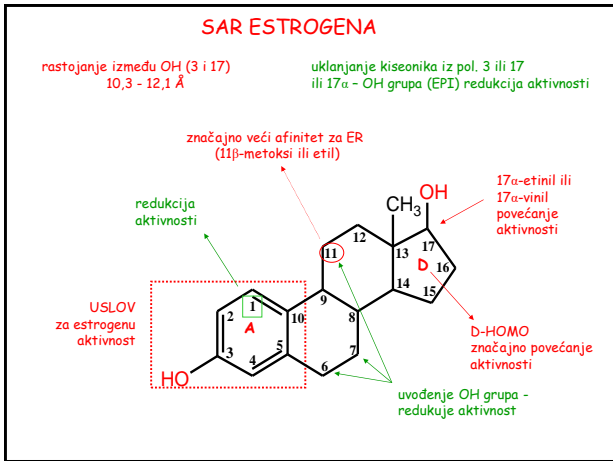
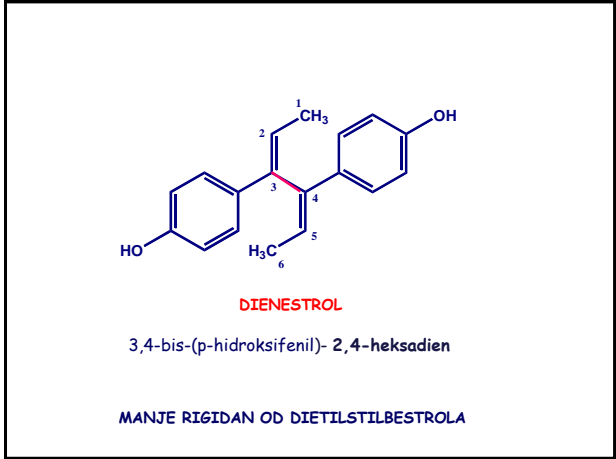
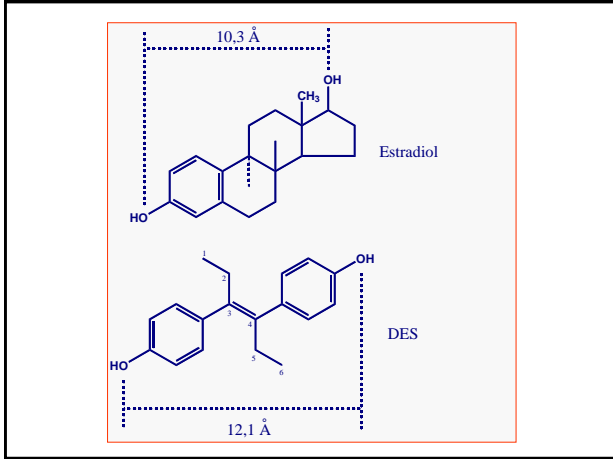


Diethylstilbestrol-DES

Fotosenzitivan (konjugovane = veze)

E-trans 3,4-bis-(4-hidroksifenil)-3-heksen

hormonski citostatik u lečenju estrogen-zavisnih karcinoma



Primena egzogenog estrogena

- Primarna disfunkcija jajnika: stimulacija razvoja sekundarnih polnih odlika
- Odrasle osobe ženskog pola sa primarnom amenorejom: ciklična
- primena sa progesteronom → veštački ciklus
- Osobe u reproduktivnom periodu: kontracepcija
- Sekundarna disfunkcija jajnika (menopauza i postmenopauza): hormonska supstituciona terapija

ANTAGONISTI ESTROGENA

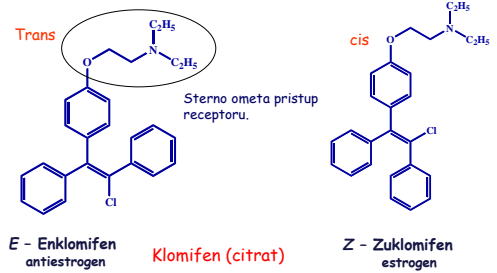
Androgeni i progesteroni – prirodni steroidni hormoni sa antiestrogenom aktivnošću

1. dejstvo na **nivou receptora** (blokada efekta estrogena na receptorima)
2. dejstvo na **biosintezu** estrogena (npr. inhibitori aromataze)

1. Antagonisti estrogenih receptora

- Nisu steroidne strukture (trifeniletilska struktura tj. aminoetarski derivati stilbena).
- U terapiji nekih oblika hormon-zavisnih karcinoma.
- Stimulatori ovulacije (blokiraju inhibitorno dejstvo estradiola na sekreciju LH i FSH)

Derivati trifeniletilena (aminoetarski derivati stilbena)

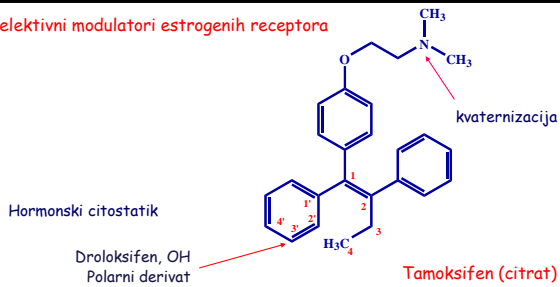


Oficinalna je smeša (udeo Z izomer 30-50 %)

2-[4-(2-hloro-1,2-difenil-etenil) fenoksi]-N,N-dietiletanamin

Indukuje ovulaciju i stimuliše spermatogenezu

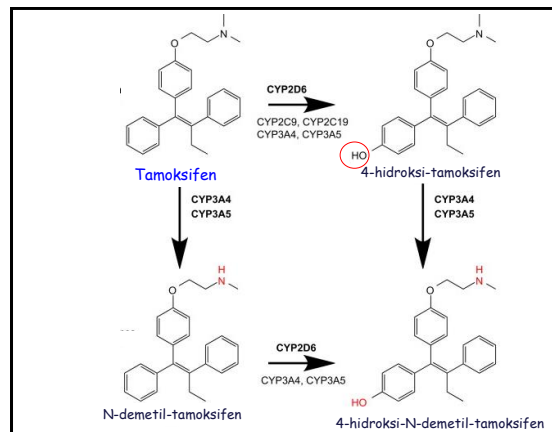
Selektivni modulatori estrogenih receptora

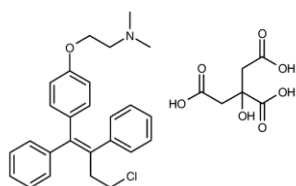


Z - 2[4-(1,2-difenil**butenil**)fenoksi]-N,N-dimetiletanamin

Z - **Ati**estrogen (citratna so), E - Estrogen (**nečistoća**, max 0,5 %)

Droloksifen – 3-hidroksitamoksifen (**polaran**), (E)-izomer je antagonist estrogenih receptora i koristi se kao hormonski antineoplastik.

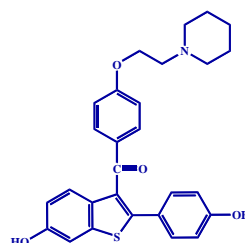




Toremifen (citrat)

Agonista estrogenih receptora lokalizovanih u kostima i kardiovaskularnom sistemu.
Antagonista estrogenih receptora dojke i reproduktivnih organa.

SERMs selektivni modulator estrogenih receptora

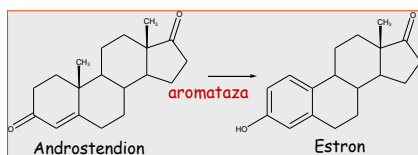


RALOKSIFEN

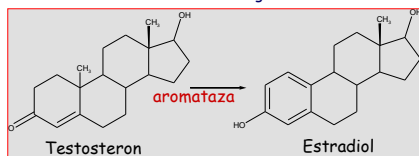
Derivat benzotiofena
 Selektivno

- prevencija i terapija osteoporozе
- smanjivanje rizika od invazivnog kancera dojke kod postmenopausalnih pacijentkinja

2. Dejtvo na biosintezu estrogena (inhibitori aromataze)

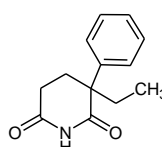


Ne utiču na biosintezu drugih hormona.

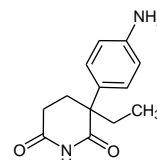


- Nesteroidni inhibitori aromataze
- Steroidni inhibitori aromataze

➤ Nesteroidni inhibitori aromataze



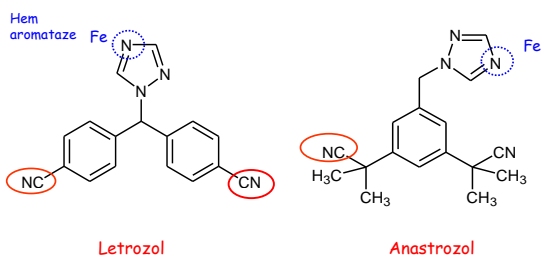
Glutetimid
 hipnotičko i sedativno dejstvo



Aminoglutetimid
 „antikonvulziv“

- Aminoglutetimid:
- Dovodi do insuficijencije nadbubrežne žlezde
 - Inhibira konverziju holesterola u pregnenolon
 - Inhibira aromatizaciju u perifernim tkivima

- Istraživanja su usmerena prema jedinjenjima koja sadrže aromatične heterocikluse sa baznim azotom.
- Najznačajniji inhibitori aromataze-derivati triazolal
- Veći stepen selektivnosti i afinitet prema aromatazi.
- Inhibicija enzima je **reverzibilna i kompetitivna**.



Antimikotici iz grupe azola (mikonazol, klotrimazol i ketokonazol) ispoljavaju inhibitory aktivnost prema aromatazi.

➤ Steroidni inhibitori aromataze

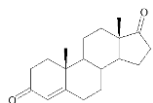
Dizajnirani prema strukturi prirodnog supstrata enzima aromataze-**androstendiona**.

Sprečavaju vezivanje androstendiona za aktivni centar enzima aromataze.

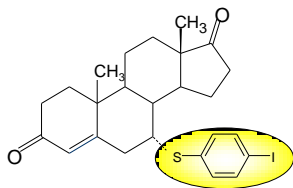
Prema mehanizmu dejstva:

- Reverzibilni i kompetitivni inhibitori
- Pseudoreverzibilni inhibitori
- Ireverzibilni, prethodno enzimom aktivirani inhibitori aromataze

Reverzibilni i kompetitivni inhibitori



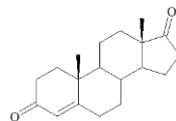
androstendion



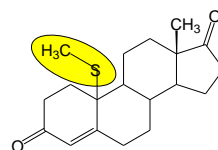
7a-[(4'-jodofenil) tio]androsta-4-en-3,17-dion

Efikasni samo dok se održava efektivna koncentracija leka u plazmi.

Pseudoreverzibilni inhibitori



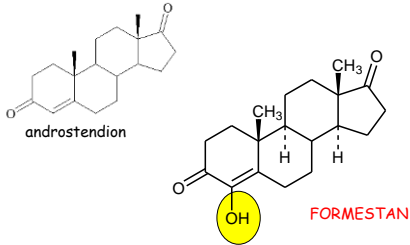
androstendion



19-(metiltio)-androsta-4-en-3,17-dion

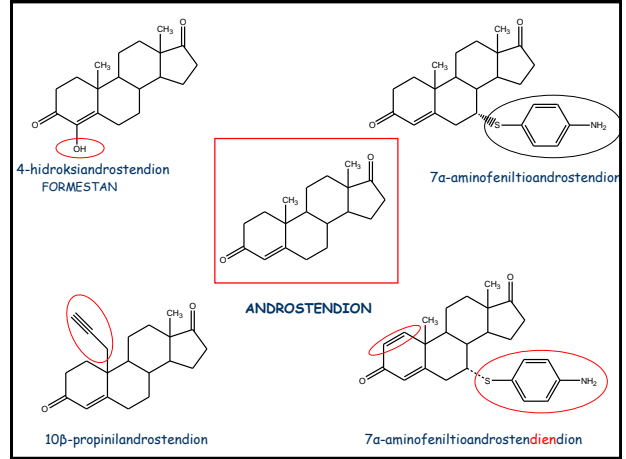
Spora razgradnja kompleksa lek-enzim !

Ireverzibilni, prethodno enzimom aktivirani inhibitori aromataze



Alosterno se vezuju za aromatazu, aktiviraju se i nastaju metaboliti koji reaguju sa aktivnim centrom aromataze.

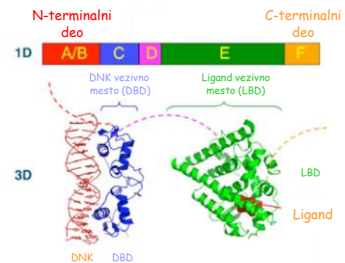
Suicidni ireverzibilni inhibitori, imaju dugotrajan efekat u *in vivo* uslovima-sve dok se ne biosintetišu nove količine enzima.



ANDROGENI HORMONI

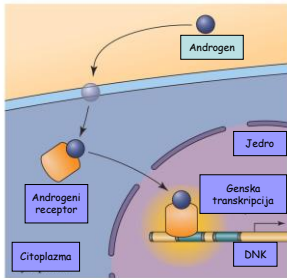
- testosteron, dihidrotosteron (stanolon) i androstendion
- ključna fiziološka uloga u muškom fenotipu
- primarne muške osobine - diferencijacija i rast muških polnih organa, početak i regulacija spermatogeneze, kontrola muškog seksualnog ponašanja
- razvoj sekundarnih polnih karakteristika muškarca u ekstragenitalnim strukturama (mišići, kosti, kosa, glas, koža, masno tkivo)
- anabolička aktivnost

Androgeni receptor

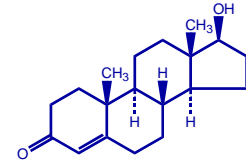
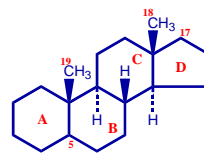


- Testosteron - AR u mišićima, kostima, mozgu i koštanoj srži.
- DHT - AR u genitalijama, prostati, koži i folikulima dlaka.

Androgeni receptor



androgen se vezuje za receptor → fosforilacija receptorskog proteina → dimeri
 → jedro → vezivanje za specifične sekvence DNK → povećana aktivnost RNK polimeraze
 → stvaranje specifične iRNK



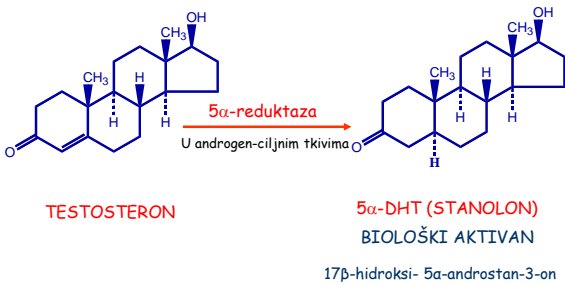
TESTOSTERON, 1:1

17 β -hidroksi-androst-4-en-3-on

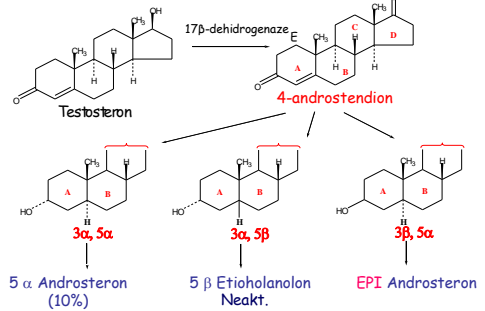
Indikacije:

Muški klimaks, ležanje neplodnosti, hipogonadizam, problem sa potencijom, disfunkcija testisa i u vidu anaboličkih sredstava.

Metabolizam testosterona



Metabolizam testosterona

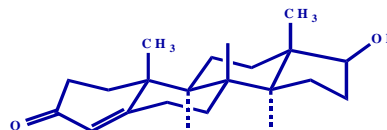


5 α :5 β = 1:2

TESTOSTERON - isključivo u obliku uljanih injekcionih rastvora, brzo metaboliše enzimima digestivnog trakta i prvim prolazom kroz jetru.

Klinička primena androgena

- hormonska supstituciona terapija
- hipogonadizam i hipopituitarizam
- terapija karcinoma dojke
- anabolička sredstva



-17β - estri

-17β-propionat

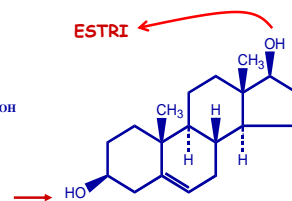
- 17β-cipionat (ciklopentilpropionat)

- enantat (C7) CCCCCCC(=O)O

- testosteron undekanoat (per os)

- Bis estri

ESTRI



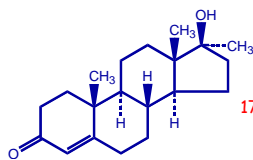
METANDRIOL

supstituciona terapija
estri otporniji prema metaboličkim reakcijama;
produženo dejstvo /prodrug/

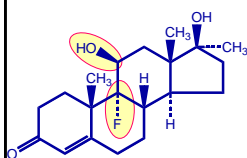
Polusintetski derivati testosterona (derivati 17α - alkiltestosterona)

Izraženi anabolička u odnosu na androgenu aktivnost

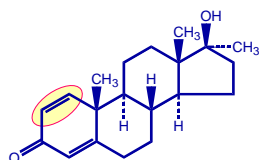
per-os



17α-metiltestosteron



Fluoksimesteron (1:1 - 1:2)



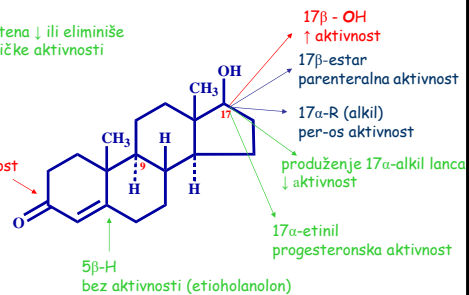
Metandrostenolon (1:2)

FEMINIZACIJA

SAR ANDROGENA

izmena veličine prstena ↓ ili eliminiše androgene i anaboličke aktivnosti

3-keto ili 3α - OH
↑ androgena aktivnost



Funkcionalne grupe u položajima 3 i 17 nisu neophodne, pošto osnovni steroid, 5α-androstan, takođe poseduje androgenu aktivnost.

ANABOLICI



- pozitivni bilans azota - smanjeni katabolizam i povećani anabolizam proteina u mišićima
- testosteron uzrokuje retenciju azota povećanjem sinteze proteina i mišićne mase
- hipertrofija mišićnih vlakana (povećanje postojećih mišićnih vlakana), a ne hiperplazija (stvaranje novih mišićnih vlakana)
- dejstva anabolika slična delovanju androgena (nemoguće je potpuno odvajanje aktivnosti)

1935-prvi injekcioni preparat testosterona

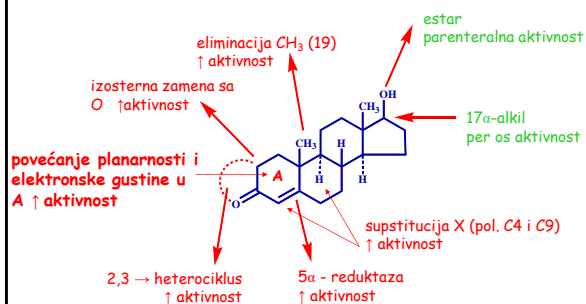
Indikacije

- supstituciona terapija androgenima (zakasnela pojava puberteta, hipogonadizam, posle velikih hirurških zahvata, kod pacijenata sa uznapredovalom HIV infekcijom)
- terapija nekih oblika aplastične anemije i lečenje stanja teške iscrpljenosti (poboljšanje apetita i opšteg stanja)
- hormon-zavisni metastatski karcinom dojke
- povećanje snage i atletskih sposobnosti sportista

Neželjeni efekti

- posledice kod oba pola: ↑ rizik od koronarnih bolesti, agresija i antisocijalno ponašanje, ↑ holesterola (ateroskleroza), oštećenje jetre
- muškarci: sterilitet i impotencija, hipertrofija prostate, čelavost, ginekomastija
- žene: izostanak ovulacije i menstruacije, brada, grub glas, maljavost

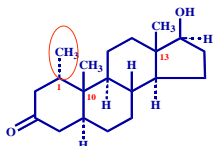
SAR ANABOLIKA



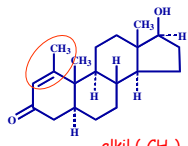
ANABOLICI

- 1) Derivati 5 α -androstana
- 2) Derivati 17 α -alkil-5 α -androstana
- 3) Derivati 17 α -metil-testosterona
- 4) Derivati 19-nor-testosterona

1) Derivati 5 α -androstana

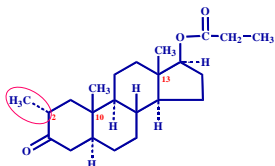


Mesterolone N



Metenolon

alkil (-CH₃), 1,2



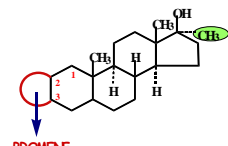
Drostanolon

(1:3 - 1:4)

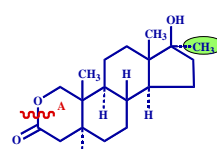
- efikasni anabolički agens (poboljšanje definicije mišića)
- uljane injekcije (metenolon enantat)
- ne aromatizuje u estrogene, nije toksičan za jetru, ne utiče na lučenje testosterona
- za većinu sportista steroid izbora (najsigurniji)

2) Derivati 17 α -alkil-5 α -androstana PER-OS

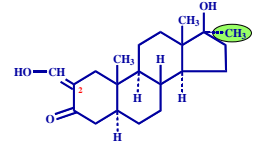
17 α -alkil-
Toksični za jetru



PROMENE

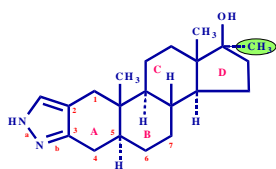


Oksandrolon
(1 : 2,5)



Oksimetolon

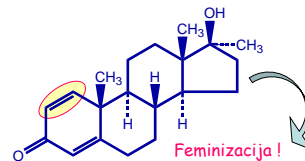
Stimuliše proizvodnju eritropoetina i koristi se u terapiji anemija koje nastaju usled insuficijencije koštane srži.



Stanozolol
(1:3 - 1:6)

- derivat dihidrotestosterona (prsen A kondenzovan sa pirazolom)
- ne izaziva retenciju vode i preveliki rast mišićne mase (razlika u odnosu na druge anabolike)
- poboljšava definiciju (kvalitet mišića)
- jako toksičan za jetru
- primena u veterini
- tableta i injekcija

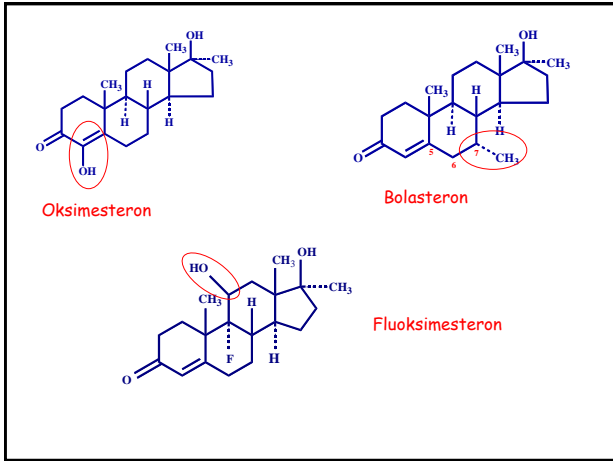
3) 17 α -alkil derivati testosterona



Metandrostenolon (Dianabol) -
sinonim za anabolike

Feminizacija!

- 1,4-dien analog 17 α -metilttestosterona
- ↑ snage, mišićne mase i fizičke izdržljivosti
- feminizacija (ginekomastija)
- povećano zadržavanje vode u mišićima
- negativan uticaj na odnos LDL/HDL
- androgena ćelavost, benigna hipertrofija prostate
- ↑ nivoa dopamina u mozgu (euforija)
- hepatotoksičan
- inhibitor lučenja vlastitog testosterona (impotencija)!

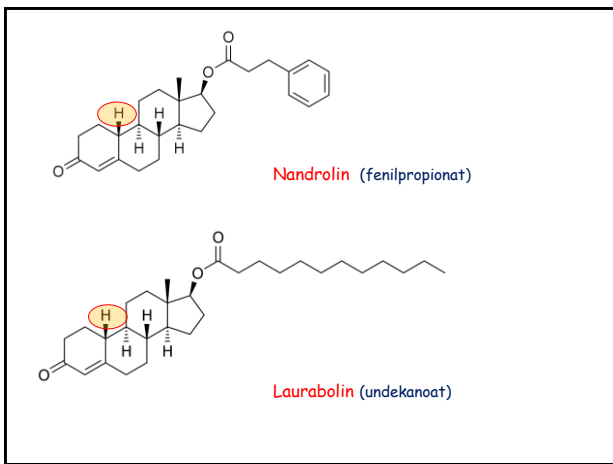


4) Derivati 19 NOR testosterona

Fenilpropionat (Nandrolin)
Laurat-undekanoat (Laurabolin)
(uljane injekcije, 1x mesečno 50 mg)

Nandrolon - 19-NOR testosteron
(1:2 -1:4)

- dekanolat - terapija anemije sa renalnom insuficijencijom
- fenilpropionat - terapija metastaza kancera dojki kod žena
- ne povećava mišićnu masu
- povećava čvrstinu mišića, snagu i izdržljivost
- ne aromatizuje u estrogene, ne izaziva ginekomastiju i retenciju vode
- snažno inhibira produkciju testosterona
- podstiče obnovu hrskavičavog tkiva kod osoba koje pate od oštećenja zglobova i ligamenata



17 α -alkil derivati 19-nortestosterona (per os)

R = CH₃ - Normetandrolon
CH₂CH₃ - Noretandrolon

Etilestrenol
(17 α)-19-norpregna-4-en-17-ol

Norboleton (1:22)
(17 α)-(±)-13-etil-17-hidroksi-18,19-dinor-pregna-4-en-3-on

ANTIANDROGENI

SINTETSKI LEKOWI KOJI IMAJU ANTIANDROGENU I ANTINEOPLASTIČNU AKTIVNOST

INDIKACIJE: Hiperandrogenizam i androgen-zavisni karcinom prostate

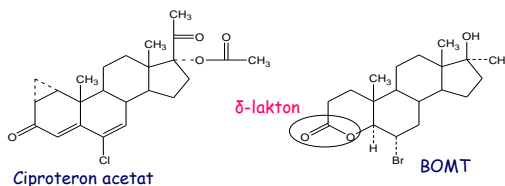
Prirodni antiandrogeni:

- Estrogeni (inhibicija sekrecije gonadotropina)
- Gestageni (kompeticija sa androgenima u ciljnim organima)

PODELA:

- Antiandrogeni **STEROIDNE** strukture
- Antiandrogeni **NESTEROIDNE** strukture (**pravi**); specifični za androgene receptore (ne pokazuju antagonotropne, antiestrogene i progesteronske efekte)

Antiandrogeni-steroidni



Ciproteron: 6-hloro-17-hidroksi-1 α ,2 α -metilenpregna-4,6-dien-3,20-dion

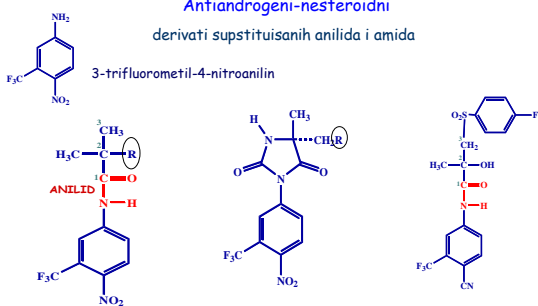
Ciproteron acetat: prvi antiandrogen (1973), **progestagen** (1978-1 generacija progestina)
Karcinom prostate, prerani pubertet, lečenje maskulinizacije i akni kod žena, efekti na CNS, smanjenje hiperseksualnosti (libida).

BOMT: 4-oks-6 α -brom-17 α -metil-testosteron (4-oks-6 α -brom-17 α -metil-5 α -androstan-17 β -ol)

Selektivni, kompetitivni antagonist androgenih receptora, nikada nije registrovan.

Antiandrogeni-nesteroidni

derivati supstituisanih anilida i amida



R = H Flutamid

R = H Nilutamid

Bikalutamid

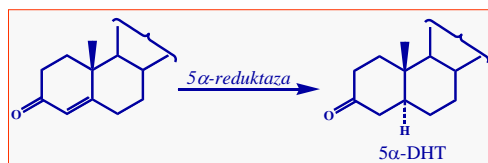
R = OH Hidroksiflutamid

R = OH Hidroksinilutamid

Racemat
(R) enantiomer

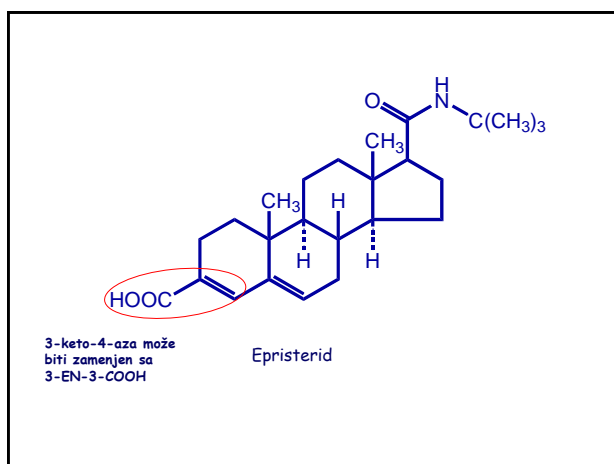
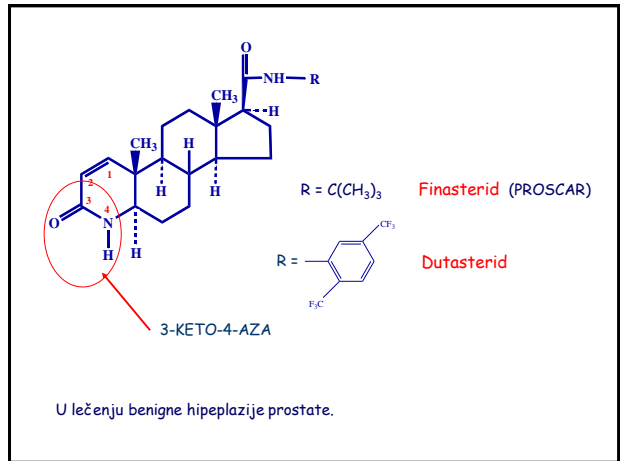
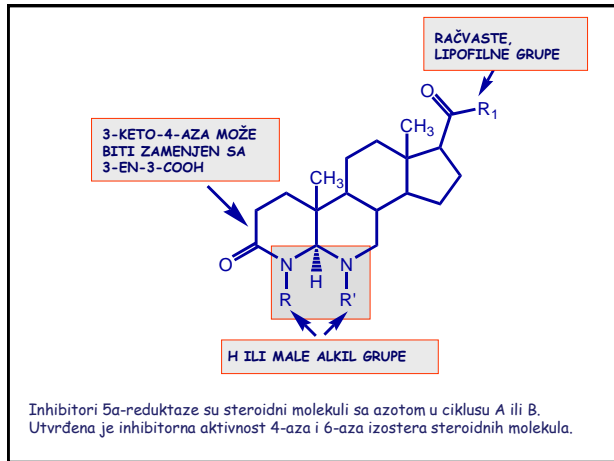
Inhibitori 5 α -reduktaza

5 α -reduktaza - značajna u metaboličkoj aktivaciji testosterona do dihidrotestosterona (DHT; stanolon)



- Lečenje androgen-zavisnih benignih i malignih tumora prostate

Dihidrotestosteron ima veći afinitet od testosterona za androgene receptore u prostati!



GESTAGENI \equiv PROGESTINI

PROGESTERON - Prirodni gestagen, progestin

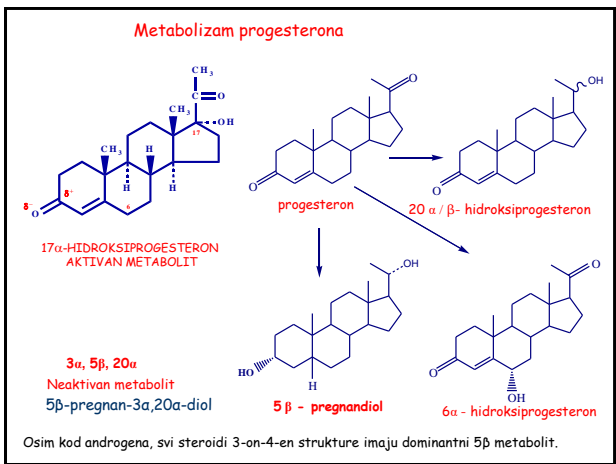
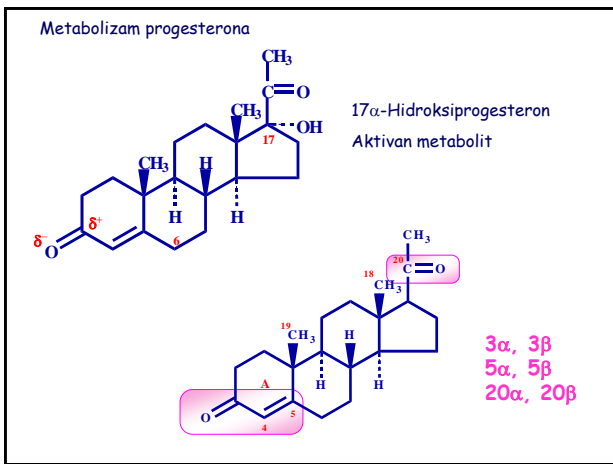
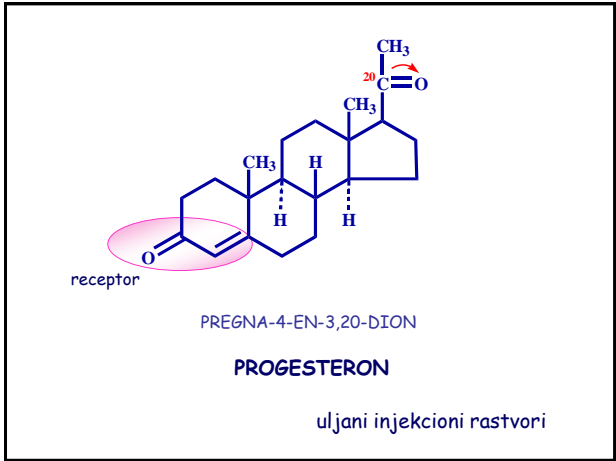
PROGESTINI - sintetska steroidna jedinjenja koja imaju biološku aktivnost sličnu progesteronu

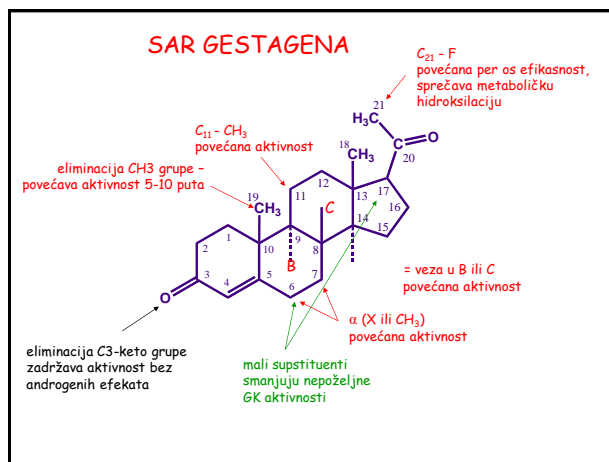
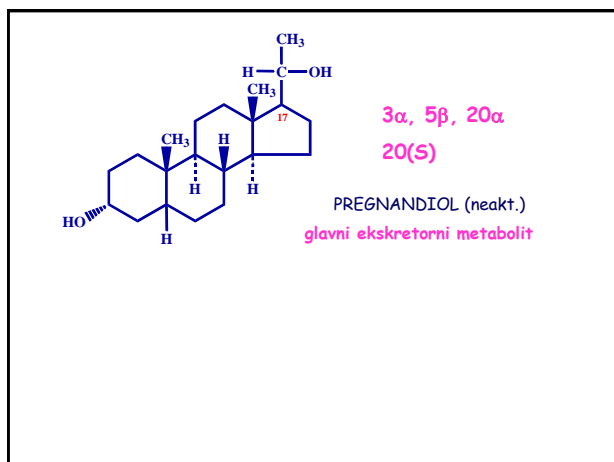
SEKRECIJA PROGESTERONA

- primarno lučenje iz jajnika
- žuto telo u reproduktivnom periodu (lutealna faza menstrualnog ciklusa, 20-30 mg/dn), placenta u toku trudnoće
- nadbubrežna žlezda i testisi proizvode malu količinu progesterona (1-5 mg dnevno)

Termogeno dejstvo (u sredini ciklusa)-**nepoznat mehanizam!**
Per-os-slabo se resorbuje, biotransformiše prvim prolazom kroz jetru (5 min).

BIOLOSKA AKTIVNOST PROGESTINA	NEŽELJENI EFEKTI
<ul style="list-style-type: none"> • smanjenje kontraktilnosti uterusa • uticaj na sekretornu fazu razvoja endometrijuma • povećanje telesne temperature • supresija ovulacije • pojačano izlučivanje natrijuma <p>PRIMENA PROGESTERONA I PROGESTINA</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrola rađanja, u kombinaciji sa <i>per-os</i> estrogenima → antikonijsi • regulacija poremećaja menstrualnog ciklusa praćenog prekomernim krvarenjima iz uterusa • redukcija razvoja <i>endometrioza</i> (neoplazmi), primenjuju se zajedno sa estrogenima u postmenopauzi • terapija osteoporoze i nekih hiperlipidemija 	<ul style="list-style-type: none"> • mučnina, povraćanje, pospanost, neredovno krvarenje • duža terapija: edem, povećanje težine, osetljivost u grudima, smanjen libido • slaba androgena aktivnost (akne, porast telesne mase)





- ### Sintetski progestini
- „stariji“ progestini- kontracepcija (androgena aktivnost, neželjeni efekti)
 - novi progestini - analozi sa povećanom selektivnošću za PR i bez efekta na androgene, estrogene ili glukokortikoidne receptore
- #### KLASIFIKACIJA PROGESTINA
- I generacija - analozi 17 α -hidroksiprogesterona
 - II generacija - norgestrel i levonorgestrel
 - III generacija - derivati levonorgestrela:
(dezogestrel, gestoden, **etonogestrel** i norgestimatin)
 - IV generacija - normegestrolacetat, **trimegeston**, **elkometrin**, dienogest i drospirenon
- * najjači progestini

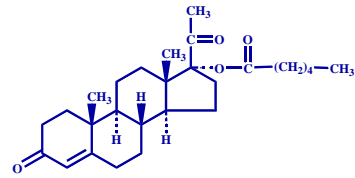
- ### Sintetski progestini
- Klasifikacija progestina na osnovu strukture:
- derivati 17 α - hidroksiprogesterona
 - derivati 19-norandrostana (19-nortestosterona; estrana)
 - Progestini različitih struktura

Derivati 17 α -hidroksiprogesterona
(I generacija)

- Ulaze u sastav kontraceptivnih doziranih oblika u kombinaciji sa estrogenima (*per-os* primena).
- Pojedinačno se daju kao hormonski antineoplastici kod nekih oblika *endometrijoza* i neoplazmi.
- Derivati 17 α -hidroksiprogesterona (*acetat, kaproat*) daju se *parenteralno*.
- Derivati 17 α -hidroksiprogesterona **sa strukturnim promenama u ciklusu B** (medroksiprogesteron acetat, megesterol acetat i hlormadinon acetat) mogu da se daju *per-os*.
- Koriste se kao:
 - implanti (nemaju neželjeni efekat na gustinu gostiju)
 - im injekcije (odloženo oslobađanje aktivne supstance)
 - transdermalni flasteri
 - vaginalni prstenovi

Estri 17 α -hidroksiprogesterona - **uljani injekcioni rastvori (i.m.)**

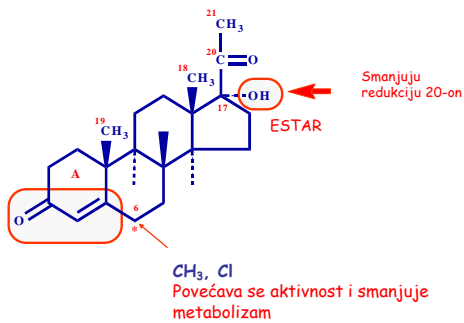
Parenteralno!



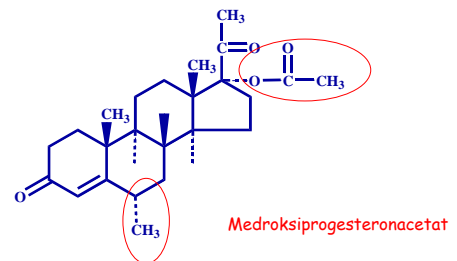
Hidroksiprogesteron kaproat

acetat
kaproat = heksanoat

Derivati 17 α -hidroksiprogesterona za **per os** primenu

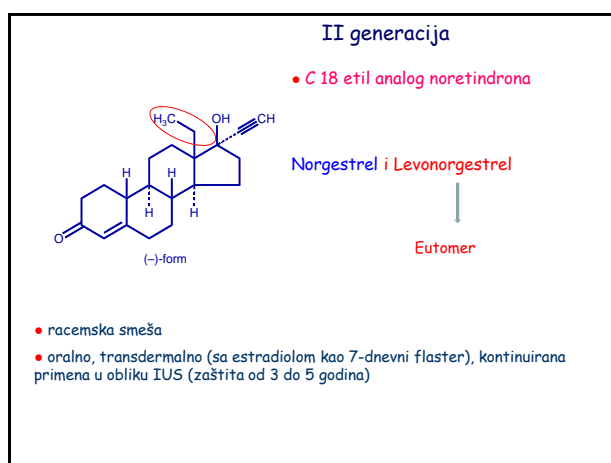
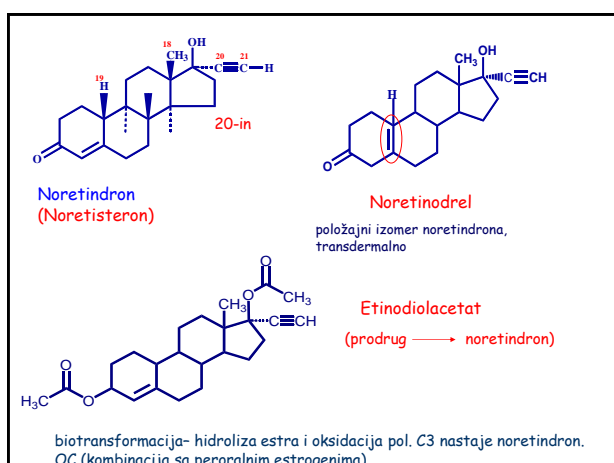
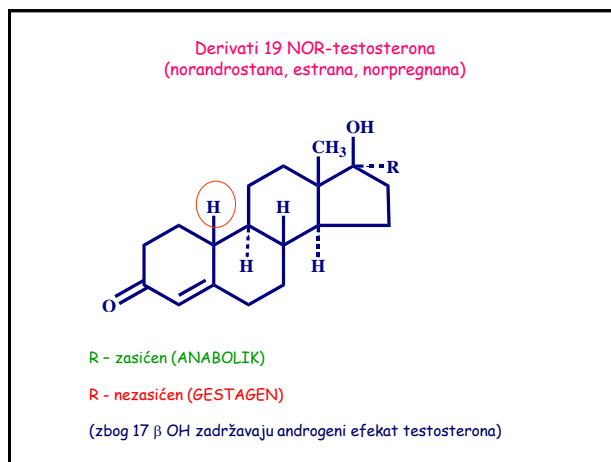
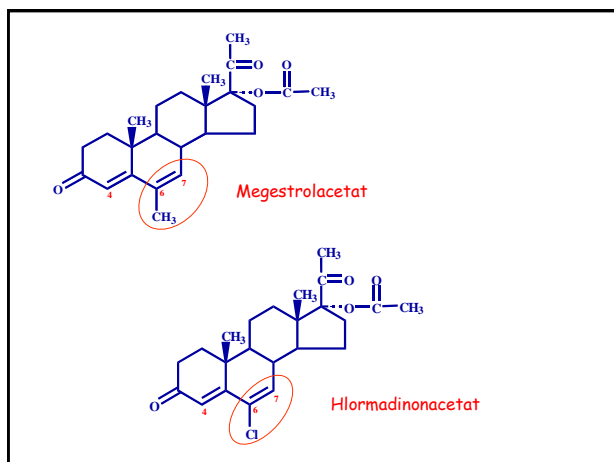


Mesta promene 6 i 7 (promena u strukturi prstena B)



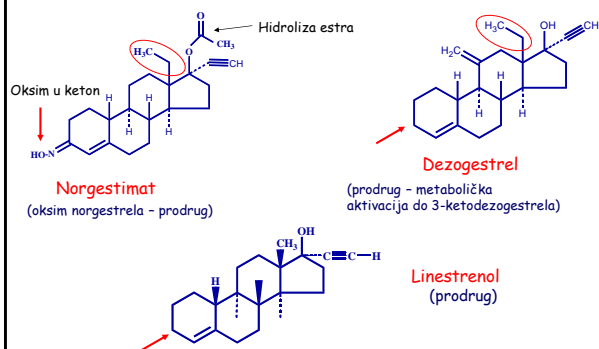
Medroksiprogesteronacetat

- 50 x aktivniji od progesterona (i.m)
- 12-25 x veća aktivnost pri *per os* primeni
- kontraceptivno sredstvo
- neplodnost može trajati mnogo meseci nakon prestanka uzimanja

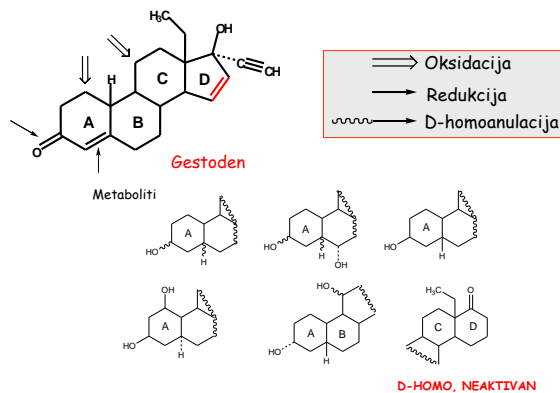


III generacija

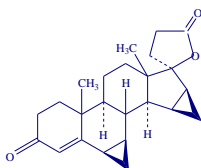
- odsustvo okso grupe u položaju 3



Različiti *dehidro derivati norgestrela* su **noviji progestini** koji često ulaze u sastav antikoncipijenasa

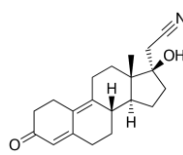


IV generacija



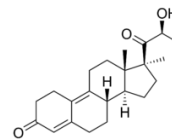
Drospirenon

- derivat spironolaktona, nov, veoma aktivan, potpuno sintetski gestagen
- antimineralokortikoidna aktivnost (afinitet za MR je 5 puta veći nego kod aldosterona) i antiandrogena aktivnost (blokada vezivanja testosterona za AR)
- specifične grupe u strukturi: dve ciklopropil grupe (C6-C7, C15-C16), laktan u pol. 17
- u kombinaciji sa etinilestradiolom → efikasna monofazna OC



Dienoloni

Dienogest



Trimegeston

Strukturno sličan 19-norprogesteronu

U kombinaciji sa etinilestradiolom, OC

Dienogest:

CN grupa-odgovorna za **antiandrogenu aktivnost** (za razliku od 19-nor progestina koji pokazuju androgenu aktivnost);

C9(10) dvostruka veza povećava **metaboličku stabilnost** (smanjen metabolizam koji se odvija preko 5 α - ili 5 β reduktaze (razlika od 19-nor progestina)

Klinička primena gestagena

- antikoncipijensi (kombinacija sa estrogenima ili samostalno)
- hormonska supstituciona terapija
- ginekološki poremećaji (dismenoreja, endometrioza, amenoreja, disfunkcionalna krvarenja uterusa)
- karcinom dojke, endometrijuma i bubrega (lekovi druge ili treće linije)

ORALNI KONTRACEPTIVI-ANTIKONCIPIJENSI

U kontroli rađanja i planiranju porodice

Nisu lekovi u užem smislu



Vrste kontracepcije:

1. Prirodne metode kontracepcije („pldni dani“)
2. Mehanička kontracepcija (kondom, spirala...)
3. Hemijska kontracepcija (spermicidna sredstva)
4. Hormonska kontracepcija („Antibaby -pilula“)
5. Intrauterina kontracepcija
6. Trajne metode kontracepcije (sterilizacija)



HORMONSKA KONTRACEPCIJA

Efikasnost: 97-99,99 % (jedna od najvećih u farmakologiji)

Mehanizam:

- inhibitori ovulacije
- delovanje na cervikalnu sluz, motilitet jajovoda, i endometrijum
- Najveći broj preparata- estrogenska (μg) i progesteronska (mg) komponenta

Oralni kontraceptivi: sintetski **progestin** (gestoden, norgestrel, norgestim, levonorgestrel i sl.) i **estrogen** (etinilestradiol) ili **samo progestin**.

Pilule koje sadrže samo progestin:

Sadrže noretisteron, levonorgestrel i etindiol. Deluju prvenstveno na cervikalnu sluz, koja postaje nepogodna za spermatozoide. **Manje efikasni**. Mogu se koristiti i nakon porođaja jer ne utiču na laktaciju. Kod žena kod kojih je estrogen kontraindikovano, manje pouzdane.

Postkoitalna kontracepcija ("pilula za dan posle"):

Levonorgestrel per os, sam ili u kombinaciji sa estrogenom, uzima se u roku od 72 sata od odnosa bez zaštite i ponovo nakon 12 sati. Sprečava ovulaciju, a kasnije remeti transport jajašca i onemogućava implantaciju.

Kombinovana pilula

Deluje na hipofizu (inhibicijom oba gonadotropina) sprečava ovulaciju. Te kombinacije sadrže neki progestin i male količine estrogena (etinilestradiol ili mestranol).

U zavisnosti od odnosa količine progestina i estrogena:

Monofazni antikondijensi imaju *fiksnu* kombinaciju odnosa količina estrogena (10 µg do 50 µg) i progestina.

Bifazni i trifazni sadrže dozirane oblike sa dva (tri) različita odnosa estrogen/progestin - realno praćenje fiziologije menstrualnog ciklusa.

Peroralna kontraceptivna terapija sa produženim dejstvom-u fazi kliničkih ispitivanja.

Uzimanje hormonske terapije 91 dan umesto uzimanja antikondijensa u toku normalnog fiziološkog ciklusa koji traje 28 dana.

(smanjuje se broj 12 normalnih menstrualnih ciklusa na 4 u toku godine).

Primena kombinovanih pilula

Prednosti:

- ublažavanje menstrualnih tegoba (dismenoreja, menoragija, amenoreja)
- ↓ intenzitet menstrualnog krvarenja i anemije usled deficita gvožđa
- pozitivan efekat na akne i hirzutizam
- ↓ rizik od pojave karcinoma ovarijuma i endometrijuma
- ↓ pojava benignih tumora dojke
- ↓ rizik od vanmaterične trudnoće
- sprečavanje pojave cističnih promena na jajnicima i grudima

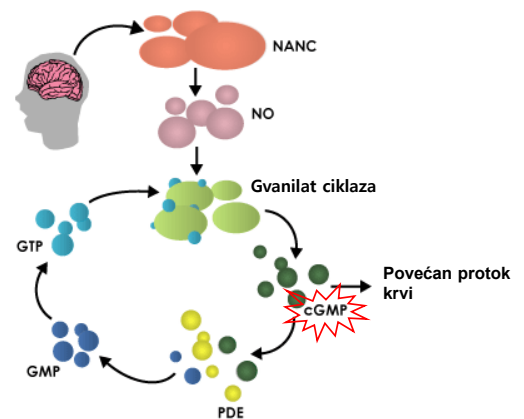
Neželjeni efekti:

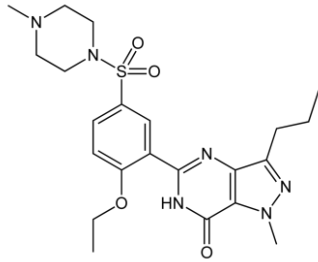
- primarni sporedni efekat estrogenske komponente → ↑ hepatična produkcija proteina → ↑ venska i arterijska tromboembolija
- ↑ rizik od moždanog udara i akutnog infarkta miokarda
- progestini povećavaju serumske trigliceride i smanjuju HDL holesterol
- ↑ rizik od karcinoma jetre, dojke i cervikalnog karcinoma
- ↑ telesna težina usled retencije težnosti i/ili anaboličkog efekta
- povremeno neregularno krvarenje
- vrtoglavica, glavobolja, depresija, nervoza

Terapija erektilne disfunkcije

Uzrok:

- Lekovi (antipsihotici, antidepresivi i antihipertenzivi).
- Psihijatrijska i vaskularna oboljenja,
- Kod muškaraca srednjih godina i starijih (hipogonadizam, oboljenje arterija karlice i neuropatije različite etiologije).



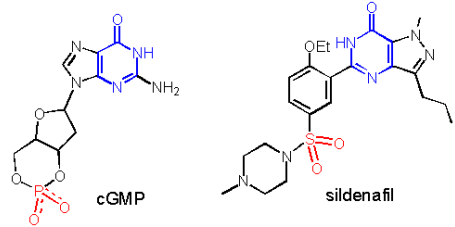


Sildenafil (Viagra); 1998 g, Pfizer

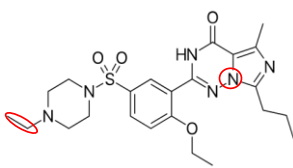
Dizajniran kao lek za lečenje angine pektoris!
 Najisplativiji farmakološki preparat svih vremena!

Inhibitor fosfodiesteraze PDE5; hipotenzija, poremećaj vida...

Inhibicija je kompetitivna

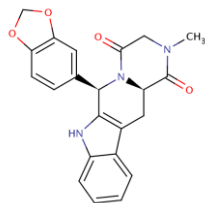


Ciklični gvanozin monofosfat (vazodilacija)
 Sildenafil: pulmonarna arterijska hipertenzija



Vardenafil (Levitra)

Poluživot: 4-5 h, kao i sildenafil



Tadalafil (Cialis)

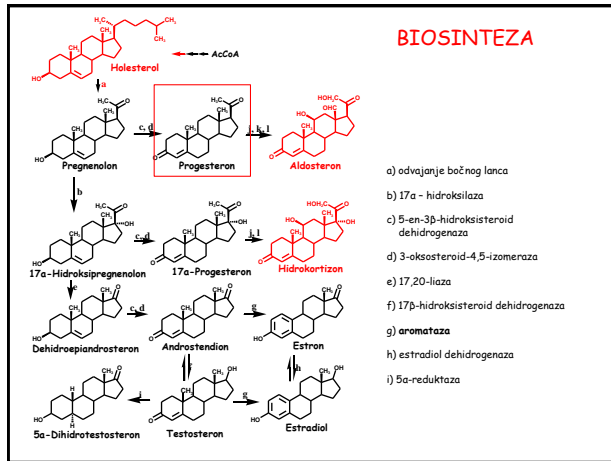
Poluživot: 17,5 h

Sildenafil i vardenafil (više od tadalafila) inhibiraju PDE6 (u oku) i PDE1 (u CNS-u, srcu, glatkim mišićima- tahikardija i vazodilacija).

Tadalafil (više od sildenafil i vardenafila) inhibira PDE11 (skeletni mišići, prostata, jetra, bubrezi-efekti nisu poznati).

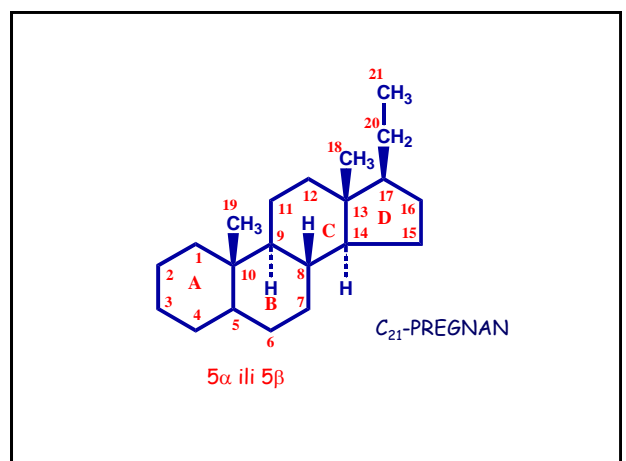
KORTIKOSTEROIDI

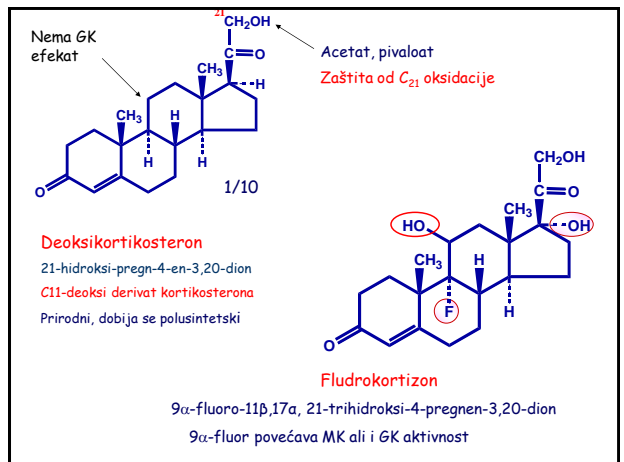
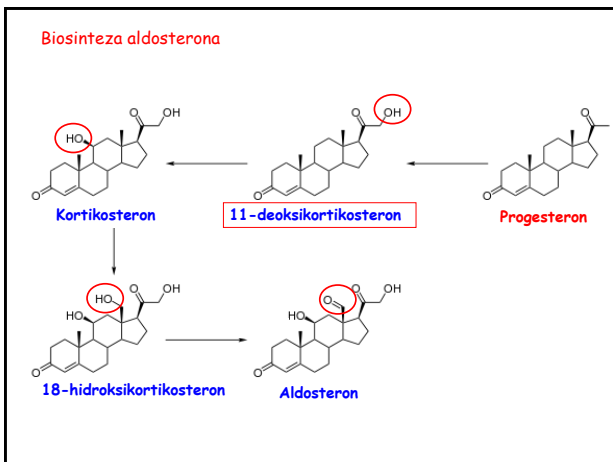
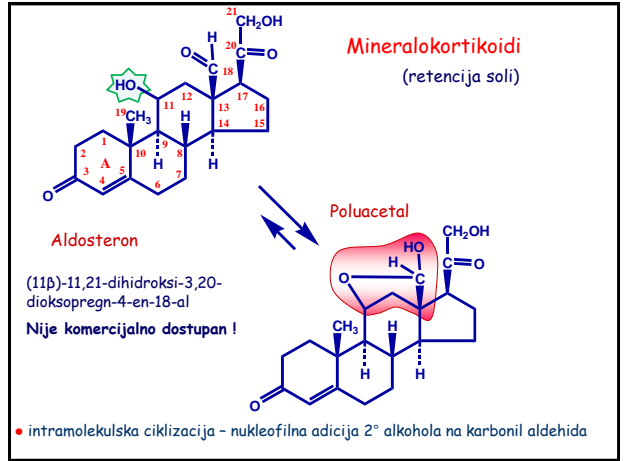
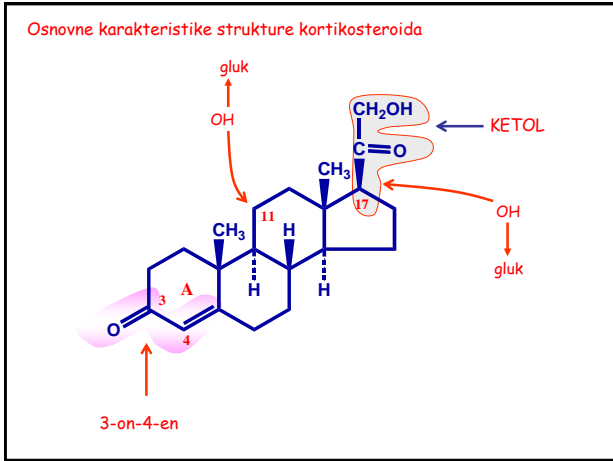
- Hormoni kore nadbubrežne žlezde, nastaju biosinteom iz holesterola
- Izolovano je i identifikovano oko 50 različitih hormona
- **MINERALOKORTIKOIDI (ALDOSTERON)**
- **GLIKOKORTIKOIDI (HIDROKORTIZON = KORTIZOL)**



- ### Primena kortikosteroida (uglavnom simptomatska terapija)
- Morbus Addisoni (hipofunkcija kore nadbubrega)
 - Alergijske i autoimune bolesti
 - Kolagensko-vaskularna oboljenja
 - Očne bolesti
 - Gastrointestinalna oboljenja
 - Hematološki poremećaji
 - Infekcije
 - Zapaljenja kostiju i zglobova
 - Neurološki poremećaji
 - Transplantacija organa
 - Plućne bolesti
 - Oboljenja bubrega
 - Bolesti kože

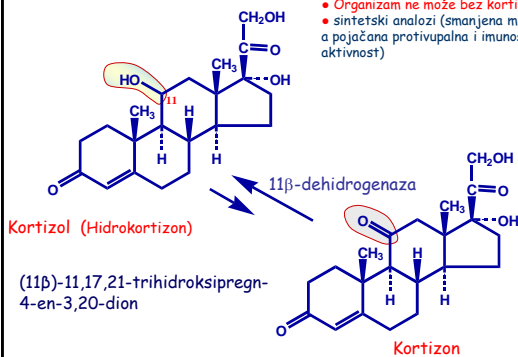
- ### Neželjeni efekti sistemske primene kortikosteroida
- (u slučaju dugotrajne terapije):
- Peptički ulkus
 - Cushingov sindrom (posledica prekomernog lučenja glukokortikoida)
 - Supresija nadbubrežne žlezde
 - Bakterijske i mikotičke infekcije
 - Katarakta i glaukom
 - Hipokalemija i hipohloremička alkalozia sa povišenjem arterijskog krvnog pritiska
 - Atrofija kože, strije, akne, purpura (nedovoljna sinteza kolagena)
 - Usporeno zarastanje rana (antiproliferativni efekat GK)





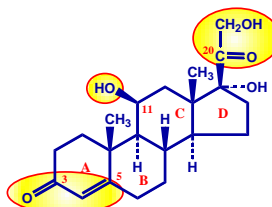
Glukokortikoidi

- kortizol - jači afinitet za receptor, cirkadijalni ritam
- gladovanje, stresne situacije, inhibicija upalnih i imunoloških reakcija organizma
- **Organizam ne može bez kortizola**
- sintetski analozi (smanjena metabolička, a pojačana protivupalna i imunosupresivna aktivnost)

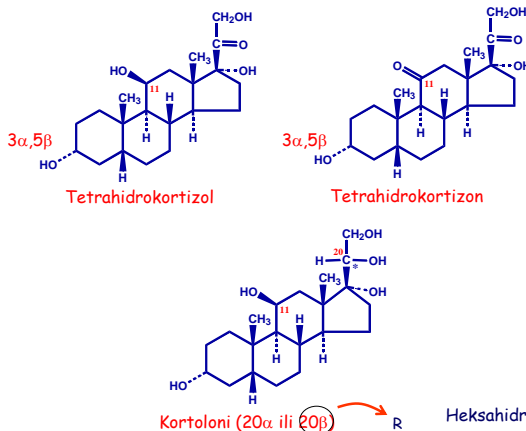
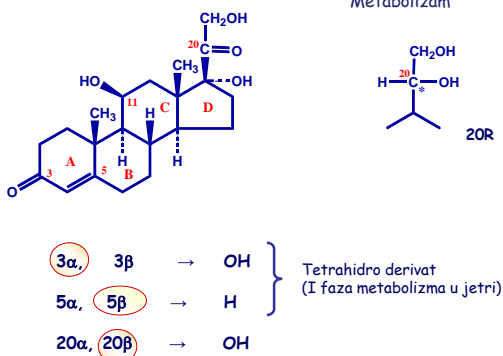


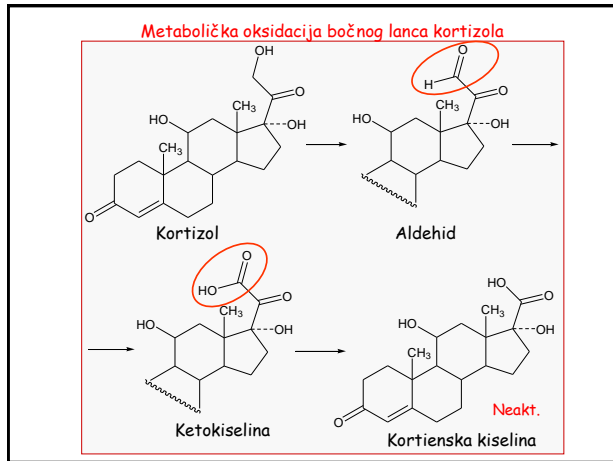
Osnovne karakteristike stukture glukokortikoida (farmakofore koje uslovljavaju aktivnost)

- Prisustvo 4-en-3-on strukture u ciklusu A
- Prisustvo C₁₁ hidroksilne grupe β-orijentacije
- Prisustvo α-ketola u C₁₇ β-orijentacije



Metabolizam





STEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI

- Kortizol - model supstance

Glukokortikoidi imaju **imunosupresivno i antiinflamatorno** delovanje.

Mehanizam antiinflamatornog delovanja:

- 1) Kortikosteroidi posredno blokiraju **enzim fosfolipazu** a time i sintezu tzv. „medijatora upale“ (leukotrieni, prostaglandini, prostaglandini i tromboksani).
- 2) Blokiraju aktivnost **ciklooksigenaze (COX)**.
- 3) Inhibiraju aktivnost **azot-oksida sinteze**, koja je odgovorna za dilataciju krvnih sudova u upali.

U odnosu na **način primene i primarni terapijski efekat**, antiinflamatorni steroidi se dela na:

- **Sistemske** antiinflamatorne steroide i imunosupresive
- **Lokalne** antiinflamatorne steroide

U odnosu na **rastvorljivost**, antiinflamatorni steroidi se dela na:

- **Hidrosolubilne** (uvođenje jonskih grupa u položaj C21) (injekcioni i oftalmološki preparati-brzo ali kratkotrajno dejstvo)
- **Liposolubilne**

Modifikacija rastvorljivosti kortizola

Lipofini estri (povećanje resorpcije):

Kortizol 21-acetat

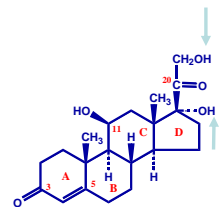
Kortizol 17-butarat ili kortizol 21-cipionat

Kortizol 17-butarat ili 21-propionat

Hidrofilni estri (soli estara)

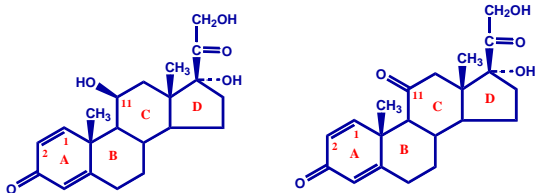
Kortizol 21-dinatrijum-fosfat

Kortizol 21-natrijum-sukcinat



Kortizon-21-acetat (samo **per os**-u koži nema enzima za pro drug)

Nedostaci kortizola: neselektivan za MK i GK receptore, metabolički nestabilan, Nedovoljno lipofilan za lokalno delovanje.



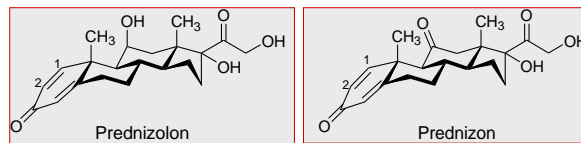
Prednizolon

Prednizon

11 β ,17 α ,21-trihidroksi-pregna-1,4-dien-3,20-dion

3,5 do 5 puta aktivniji u odnosu na kortizol

Koriste se kod bronhijalne astme.



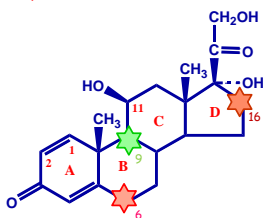
Konformacione formule prednizolona i prednizona

(velika koplanarnost prstena A)

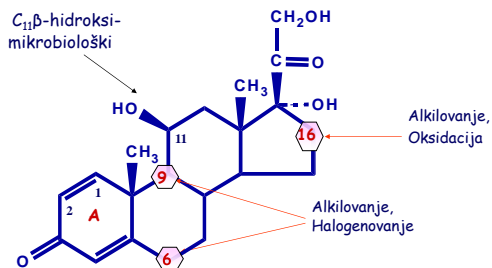
Lipofilni C21 estri prednizolona: acetat, pivaloat, terc. butilat (terbutat), stearilglikolat (dvojni estar hidroksisirćetne i stearinske kiseline).

Hidrosolubilne estarske soli: sukcinat-natrijum, natrijum-fosfat, m-sulfobenzoat-natrijum.

Promene u strukturi prednizolona



C ₆	C ₉	C ₁₆
Alkilovanje	Alkilovanje	Alkilovanje
Halogenovanje	Halogenovanje	Oksidacija
Halogenovanje	Halogenovanje	Alkilovanje



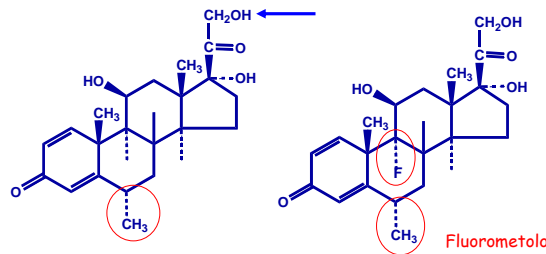
Suspstituenti koji smanjuju MK, a povećavaju GK aktivnost:

- 16 α - OH
- 16 α i 17 α - ACETONID
- 16 α i 17 α - METIL

Supstituenti koji značajno povećavaju i MK i GK aktivnost:

- 1 - EN
- 2 α - METIL
- 9 α - FLUOR ili HLOR (300 puta povećava MK, a samo 10 puta GK aktivnost; slično, ali slabije deluje supstitucija položaja 6 α)
- 21 - OH

Elektronegativni F (pol. C₉) - jače vezivanje za receptor

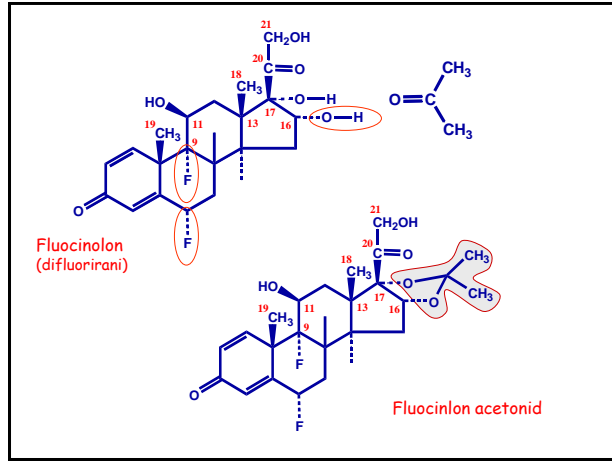
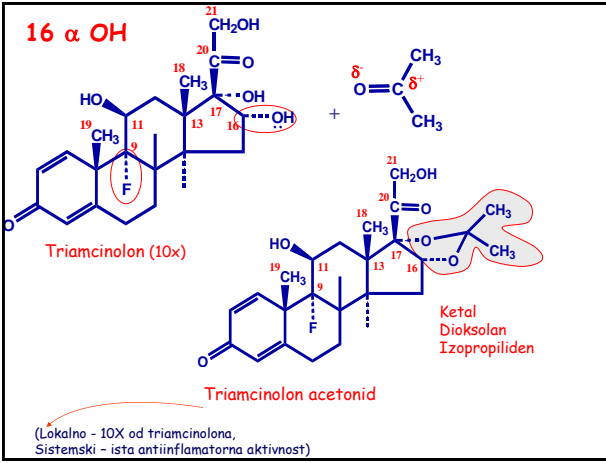


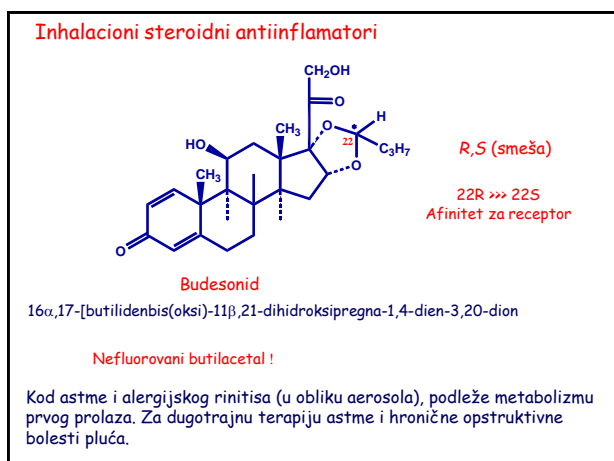
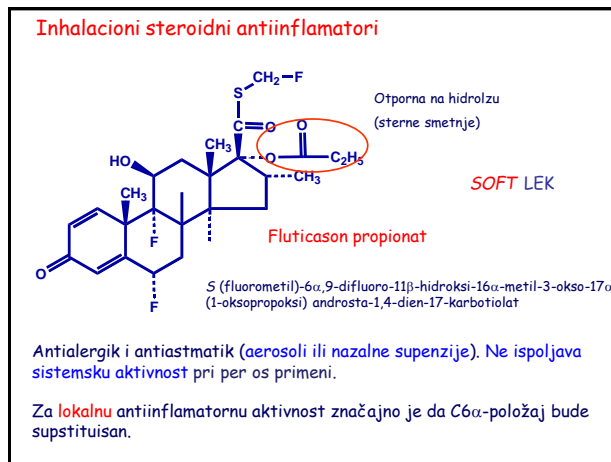
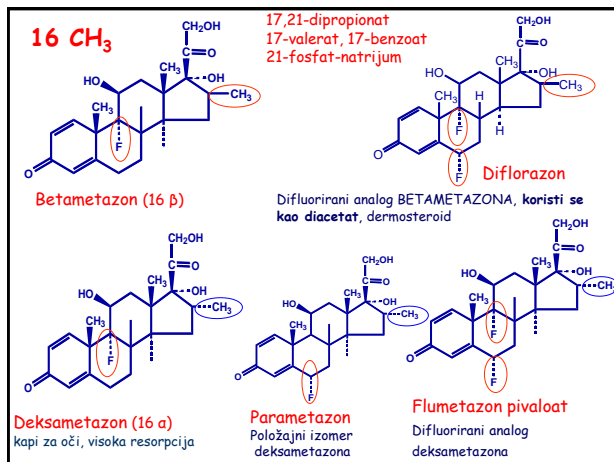
6 α -Metilprednizolon (Urbazon-antiastmatik)

C21 - acetat, u oftalmologiji

C21-acetat, sukcinat-natrijum, dinatrijum-fosfat i aceponat

Aceponat (mešoviti diestar C17 - propionat i C21 - acetat)





Neželjeni efekti antiinflamatornih steroida

Javljaju zbog visokih terapijskih doza ili dugotrajne upotrebe.

Cushingov sindrom (posledica prekomernog lučenja glukokortikoida, kod tumora kore nadbubrega)

Dermatološki sporedni efekti-atrofija i istanjivanje kože. Kolagen, glavni protein u koži, nedovoljno se biosintetiše kod pacijenata koji koriste glukokortikoide, naročito u velikim dozama, što u funkciji vremena dovodi do ozbiljne degradacije strukture kože.

Usporeno zarastanje rana (antiproliferativni efekat glukokortikoida), akne i povećano znojenje.

Kod oftalmološke primene, kao neželjeni efekti javljaju se **povišenje intraokularnog pritiska i razvoj katarakte**.