Mehanizam djelovanja steroidnih analgetika

Škrut, Dijana

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of biology / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za biologiju**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:181:990156

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

ODJEL ZA BIOLOGIJU
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Repository / Repozitorij:

Repository of Department of biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Odjel za biologiju

Preddiplomski studij biologije

Dijana Škrut

Mehanizam djelovanja steroidnih analgetika

Završni rad

Mentor: Doc.dr.sc. Ivna Štolfa Čamagajevac

Neposredni voditelj: Dr.sc. Senka Blažetić

Osijek, 2017. godina

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Odjel za biologiju
Završni rad
Preddiplomski sveučilišni studij Biologija

Znanstveno područje: Prirodne znanosti
Znanstveno polje: Biologija

Mehanizam djelovanja steroidnih analgetika

Dijana Škrut

Rad je izrađen: Odjelu za biologiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Mentor: doc.dr.sc. Ivna Štolfa Čamagajevac
Neposredni voditelj: dr.sc. Senka Blažetić

Sažetak: Glavni steroidni hormoni su glukokortikoidi (kortizol) i mineralokortikoidi (aldosteron) (Katzung i sur., 2011.). Izlučuju se iz kore nadbubrežne žlijezde te se još nazivaju i kortikosteroi. Steroidi se koriste u liječenu boli tako što djeluju protuupalno i smanjuju nateknuće. Upala je, bez obzira na uzrok, obilježena ulaskom leukocita u zahvaćeno tkivo. Učinak steroida je u tome što inhibiraju djelovanje većine čimbenika koji potiču upalu. Oni su najbolji lijekovi za ublažavanje boli kod upalnih reakcija. Također, koriste se u kombinaciji s opoidnim analgeticima kod pacijenata obeljelih od raka. Većina nepoželjnih učinaka glukokortikoida rezultat su njihova hormonskog djelovanja.

Broj stranica: 22
Broj slika: 7
Broj tablica: 0
Broj literaturnih navoda: 28
Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: bol, analgetici, upala, steroidi, glukokortikoidi, mineralokortikoidi, kortizol

Rad je pohranjen u:
knjižnici Odjela za biologiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku i u Nacionalnoj sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, u elektroničkom obliku, te je objavljen na web stranici Odjela za biologiju

BASIC DOCUMENTATION CARD
Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
Department of Biology
Bachelor's thesis
Undergraduate university study programme in Biology

Scientific Area: Natural Sciences
Scientific Field: Biology

The mechanisms of action of steroidal analgesics

Dijana Škrut

Thesis performed at: Department of Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

Supervisor: Ivna Štolfa Čamagajevac, PhD, Assistant Profesor
Cosupervisor: Senka Blažetić, PhD

Abstract: The main steroid hormones are glucocorticoids (cortisol) and mineralocorticoids (aldosterone) (Katzung et al., 2011). They are excreted from the crust of the adrenal gland and are also called corticosteroids. Steroids are used in the treatment of pain by acting anti-inflammatory and reducing the swelling. Inflammation, irrespective of the cause, is characterized by the leukocyte entering the affected tissue. The effect of steroids is that they inhibit the action of most inflammatory factors. They are the best drugs for pain relief in inflammatory reactions. They are also used in combination with opioid analgesics in cancer patients. Most undesirable effects of glucocorticoids are the result of their hormonal action.

Number of pages: 22
Number of figures: 7
Number of tables: 0
Number of references: 28
Original in: Croatian

Key words: pain, analgesic, inflammation, steroids, glucocorticoids, mineralocorticoids, cortisol

Thesis deposited in:
the Library of the Department of Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek and in the National and University Library in Zagreb in electronic form. It is also available on the website of the Department of Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek.

SADRŽAJ

1. UVOD 4

2. OSNOVNI DIO 5

2.1. BOL 5

2.2. UPALA 6

2.3. ANALGETICI 7

2.4. STEROIDI 9

2.4.1. SINTEZA STEROIDA 10

2.4.2. ADRENALNI STEROIDI 10

2.4.2.1. MINERALOKORTIKOIDI 11

2.4.2.2. GLUKOKORTIKOIDI 12

2.4.3. SINTETSKI STEROIDI 16

2.5. ŠTETNO DJELOVANJE STEROIDA 17

2.6. KORIŠTENJE STEROIDA KAO ANALGETIKA 18

3. ZAKLJUČAK 19

4. LITERATURA 20

1. UVOD

Bol je uzrokovana velikim brojem, odnosno većinom patoloških stanja u tijelu i predstavlja zaštitni mehanizam, koji se pojavljuje pri bilo kakvom oštećenju tkiva. Ona je zaštitni mehanizam jer upozorava na negativne promjene u organizmu. Zbog velike važnosti ljudski organizam ima razvijene receptore za određivanje boli po cijeloj površini tijela, čak i u nekim unutarnjim organima. Većina ljudi vrlo teško podnosi osjet boli i nastoji ga što prije ukloniti. Postoje brojne tvari koje uspješno uklanjaju bol. One mogu biti proizvod samog organizma ili umjetno sintetizirane. Analgetici su takve tvari. Koriste se pri liječenju ili ublažavanju boli, pa tako ljudski organizam stvara steroidne hormone, koji ju svojim djelovanjem mogu otkloniti. Steroidi, kao što je navedeno mogu biti stvoreni prirodnim metabolizmom ili umjetno sintetizirani. Primarno svojstvo im je uklanjanje upalnih procesa, što ujedno ima sekundarno djelovanje na bol. Kada dođe do oštećenja tkiva, bez obzira na uzrok iz ozlijeđenog tkiva oslobađaju se brojne tvari koje u okolnom neozlijeđenom tkivu izazivaju značajne kemijske promjene (Gamulin i sur., 2011.).

Steroidni hormoni mogu se podijeliti na one koji imaju značajne učinke na metabolizam i imunološku funkciju (glukokortikoidi), hormone koji primarno pogoduju retenciji soli (mineralokortikoidi) i one s androgenom ili estrogenom aktivnošću, odnosno spolne hormone (Katzung i sur., 2011.). Zbog pozitivnog i možda najbitnije brzog djelovanja često se koriste, no njihovo uzimanje nikada nije dugotrajno. U ovom radu će biti definirana njihova funkcija i djelovanje na organizam, što uključuje utjecaj steroida na bol, odnosno načine djelovanja u svrsi analgetika, te učinkovitost i preporuke korištenja u te svrhe jer dugotrajna uporabom može dovesti do ozbiljnih štetnih posljedica za organizam.

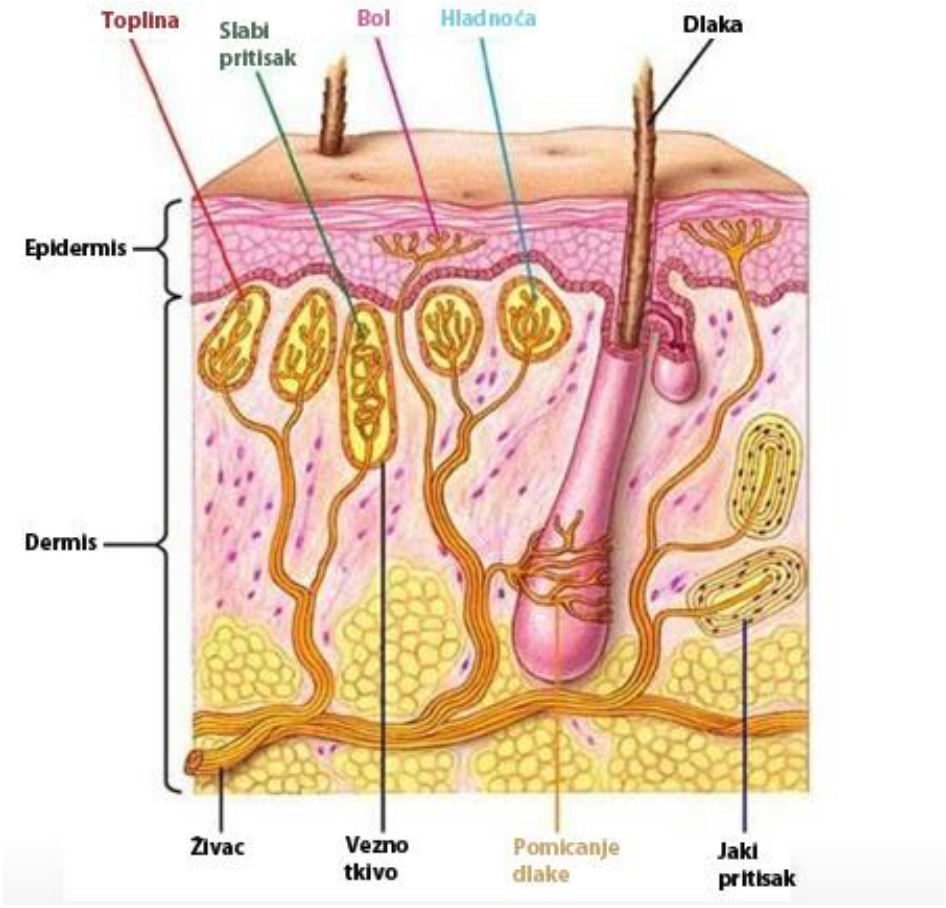
2. OSNOVNI DIO

2.1. BOL

Kada se govori o boli razlikuju se tri glavne vrste: brza površinska, spora površinska i duboka utrobna bol (Judaš i Kostović, 1997.). Brza površinska bol se očituje kao oštra, štipajuća, poput uboda. Ona je točno lokalizirana i brzo prolazi. Spora površinska bol je žareća, pekuća bol. Takva vrsta boli u svijest prodire nešto sporije te je slabije lokalizirana, ali je mnogo dugotrajnija. Ovu vrstu boli se teško trpi i lako izaziva srčano-krvožilne i dišne poteškoće Duboka utrobna bol ukazuje na bolesti i poremećaje utrobnih organa. Nju je najteže točno odrediti jer se često manifestacija osjeta boli i mjesto oštećenja razlikuju pa tako bol u ramenu može biti simptom problema s ošitom (Judaš i Kostović, 1997.).

Receptori za bol nazivaju se nociceptori (slobodni živčani završeci) i reagiraju na podražaje koji oštećuju tkivo, dok za obične podražaje imaju viši prag tolerancije (Gold i Gebhart, 2010.) (Slika 1) . Kada se jednom aktiviraju, sve snažnije reagiraju na podražaje te je njihova adaptacija slaba odnosno nikakva (Judaš i Kostović, 1997.). Ostali kožni receptori na odgovarajuće podražaje reagiraju već pri relativno niskim intezitetima (Lumpkin i Caterina, 2007.). Iz toga razloga u trenutku kada intenzitet podražaja postane štetan, ti se receptori inaktiviraju, a nociceptori se aktiviraju (Hamilton i sur., 2001.). Stoga proizlazi da bol nije posljedica presnažnog podražaja običnih receptora, nego je posljedica podraživanja specifičnih nociceptora (Judaš i Kostović, 1997.). Nociceptori se pobuđuju sa tri vrste podražaja (mehaničkim, toplinskim i kemijskim). Velika količina nociceptora nalazi se u površinskim dijelovima kože te u nekim unutarnjim tkivima (Guyton i Hall, 2006.).

Ranije je navedeno da razlikujemo tri glavne vrste boli, no bol se može također podijeliti prema patogenetskim značajkama. Prema patogenetskim značajkama razlikujemo nococeptivnu bol, upalnu ili neuroplastičnu bol, neuropatsku bol i funkcionalnu bol. U ovom radu detaljnije je opisana upalna, neuroplastična, bol, koja nastaje kao posljedica ozljede tkiva i upale. Takva bol uzrokuje imobilizaciju oštećenog područja tkiva i time omogućava cijeljenje ozljede, odnosno smirivanje upale (Gamulin i sur., 2011.).



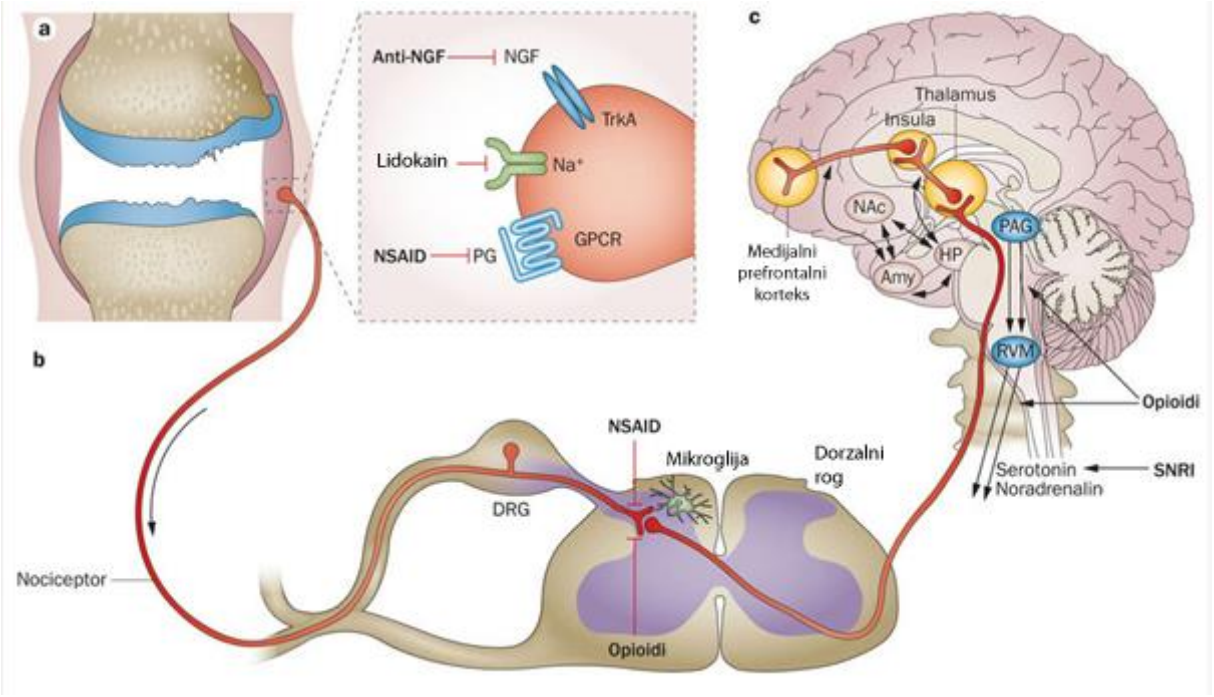
Slika 1. Receptori za osjet bola (Izvor: web1)

2.2. UPALA

Upala je stanje tkivnih promjena. Kada dođe do oštećenja tkiva, bez obzira na uzrok (bakterije, trauma, kemijske tvari, toplina ili nešto drugo) iz ozlijeđenog tkiva oslobađaju se brojne tvari koje u okolnom neozlijeđenom tkivu izazivaju značajne kemijske promjene u mikrookolišu nociceptora (Gamulin i sur., 2011.). Upalu karakterizira lokalna vazodilatacija s povećanjem lokalnog protoka krvi, povećana propusnost kapilara, istjecanje tekućine u međustanični prostor, zgrušavanje te tekućine zbog izlaska velike količine fibrinogena i drugih bjelančevina, migracija granulocita u tkivo te bubrenje tkivnih stanica. Stoga proizlazi da dolazi i do pojave boli radi oštećena tkiva. Iz ozlijeđenih stanica oslobađaju se vodikovi ionu, ATP i kalijevi ioni, a iz upalnih stanica oslobađaju se prostaglandini, leukotrieni, histamin, bradikinin, citokini i kemokini odnosno nociceptorski aktivatori (Gamulin i sur., 2011.)

2.3.ANALGETICI

Osjetljivost na bol subjektivan je osjećaj i razlikuje se od organizma do organizma, od osobe do osobe. Razlog tome je sposobnost mozga da aktiviranjem sustava za nadzor boli, analgezijskog sustava, potiskuje ulaženje bolnih signala u živčani sustav (Gamulin i sur., 2011.). Analgezijski sustav sastoji se od sive tvari mezencephalona i ponsa, velike jezgre u ponsu i produljenoj moždini te kompleksa za inhibiciju boli koji se nalazi u stražnjim rogovima kralježnične moždine (Almeida i sur., 2004.) (Slika 2). Tvari nazvane analgetici djeluju na analgezijski sustav.



Slika 2. Analgezijski sustav (izvor: web2)

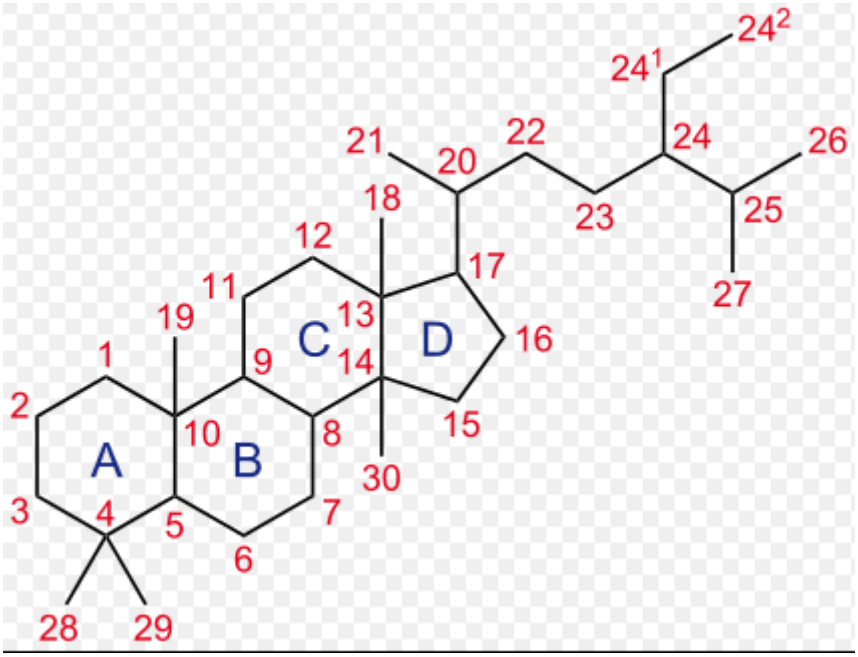
Razlikujemo dvije glavne skupine analgetika: neopioidni i opioidni. Opioidne analgetike dijelimo na snažne agoniste, blage do umjerene agoniste, opioide s miješanim učinkom na receptore te na ostale opioide (poput tramadola). Osim navedenih lijekova postoje „pomoćni“ lijekovi za liječenje boli, poput nekih antidepresiva i antiepileptika. Neopioidne analgetike dijelimo na nesteroidne protuupalne lijekove, unutar kojih posebnu kategoriju čine salicilati i selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 te na druge neopioidne analgetike, u koje ubrajamo paracetamol i metamizol (Mimica Matanović, 2014.) (Slika 3).

PODJELA ANALGETIKA	
Periferno djelujući analgetici	**Centralno djelujući analgetici**
Salicitati	**Slabi narkotici**
aspirin	kodein
difunisal	hidrokodon
	oksikodon
Drugi nesteroidni upalni lijekovi	pentazocin
Ibrufen	propoksifen
ketorolak	
naproksen	**Tramadol**
Paracetamol	**Jaki narkotici**
	morfin
	meperidin

Slika 3. Podjela analgetika (izvor: web 3)

2.4. STEROIDI

Steroidi (Slika 4) su organski spojevi (lipidi) s četiri prstena koji se sastoje od sedamnaest ugljikovih atoma. Na ugljikove atome su dodatno vezane različite funkcionalne skupine (Moss, 1989.). U steroide ubrajamo adrenalne steroide i sintetske steroide. Adrenalni steroidi su oni koi se prirodno izlučuju u organizmu kao što su kortizol, kortikosteron, aldosteron, deoksikortikosteron i dehidroepiandrosteron. Sintetski steroidi su proizvedeni umjetno u laboratoriju. Među njih se ubrajaju kortizan, prednizolon, metilprednizon, deksametazon i 9α-fluorokortizol (Gamulin i sur., 2011.).



Slika 4. Prikaz četiri steroidna prstena s mogućim funkcionalnim skupinama (izvor: web 4)

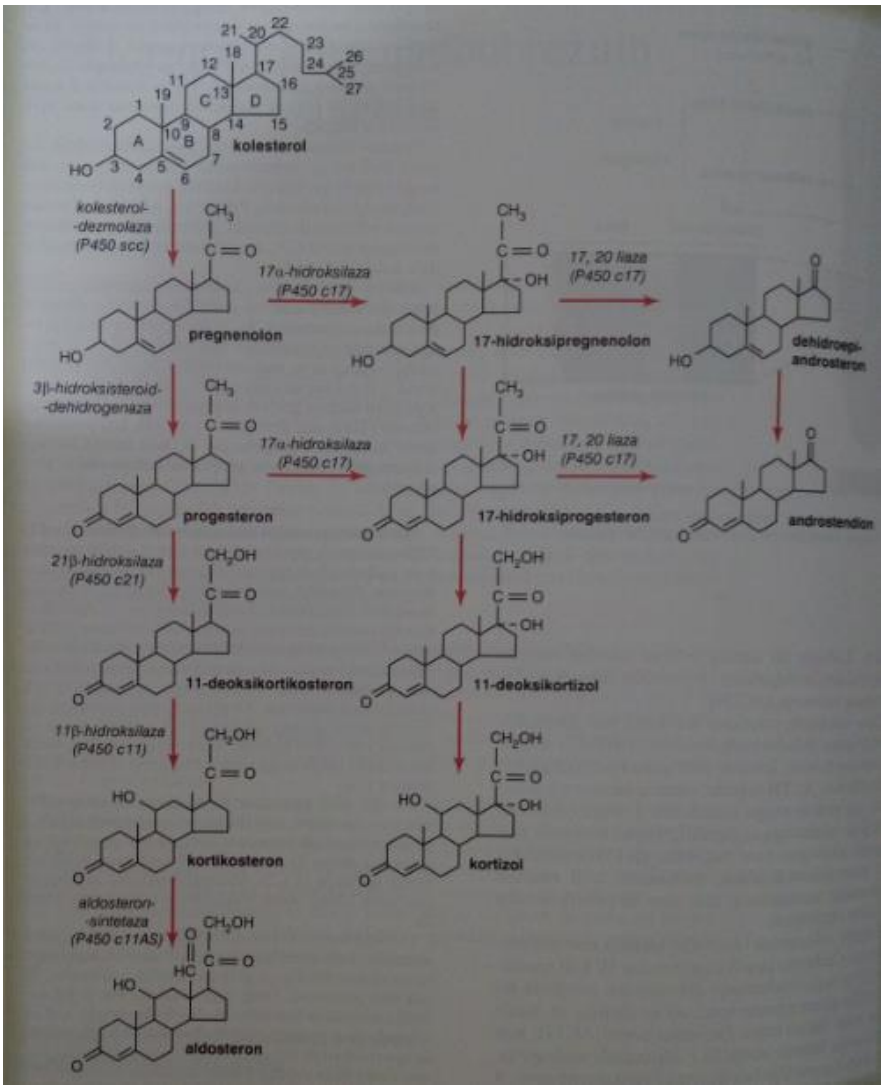
2.4.1. SINTEZA STEROIDA

Kora nadbubrežne žlijezda mjesto je sinteze i izlučivanja kortikosteroida. Iz kore nadbubrežne žlijezde izolirano je više od 30 različitih steroida (Gamulin i sur., 2011.).

U ljudskom tijelu postoje dvije nadbubrežne žlijezde smještene na gornjim polovima obaju bubrega, a masa svake od njih iznosi oko 4 g. Svaka se žlijezda sastoji od dva dijela, srži nadbubrežne žlijezde i kore nadbubrežne žlijezde. Srž nadbubrežne žlijezde nalazi se u unutrašnjosti, a funkcija joj je povezana sa simpatičkim živčanim sustavom. Pri podražaju simpatikusa srž počinje lučiti hormone adrenalin (epinefrin) i noradrenalin (norepinefrin). Međutim, kora nadbubrežne žlijezde luču sasvim različitu skupinu hormona, koji se nazivaju kortikosteroidima (Križan, 1997.). Svi se ti hormoni sintetiziraju iz steroida kolesterola (Slika 5), pa su njihove kemijske formule slične, no vrlo male razlike u molekularnoj strukturi tih hormona omogućuju raznovrsne i ujedno vrlo važne funkcije (Gamulin i sur., 2011.). Sekrecija kortikosteroida pod nadzorom je adenokortikotropina (eng. adrenocorticotropic hormone, ACTH) koji se oslobađa iz hipofize (Katzung i sur., 2011.).

2.4.2. ADRENALNI STEROIDI

Steroidni adrenalni hormoni mogu se podijeliti na one koji imaju značajne učinke na metabolizam i imunološku funkciju (glukokortikoidi), hormone koji primarno pogoduju retenciji soli (mineralokortikoidi) i one s androgenom ili estrogenom aktivnošću, odnosno spolne hormone. U ljudskom tijelu glavni glukokortikoid je kortizol, a glavni mineralokortikoid je aldosteron (Katzung i sur., 2011.).



Slika 5. Putovi sinteze steroidnih hormona

(izvor: Gamulin i sur., 2011. 946 pp)

2.4.2.1. MINERALOKORTIKOIDI

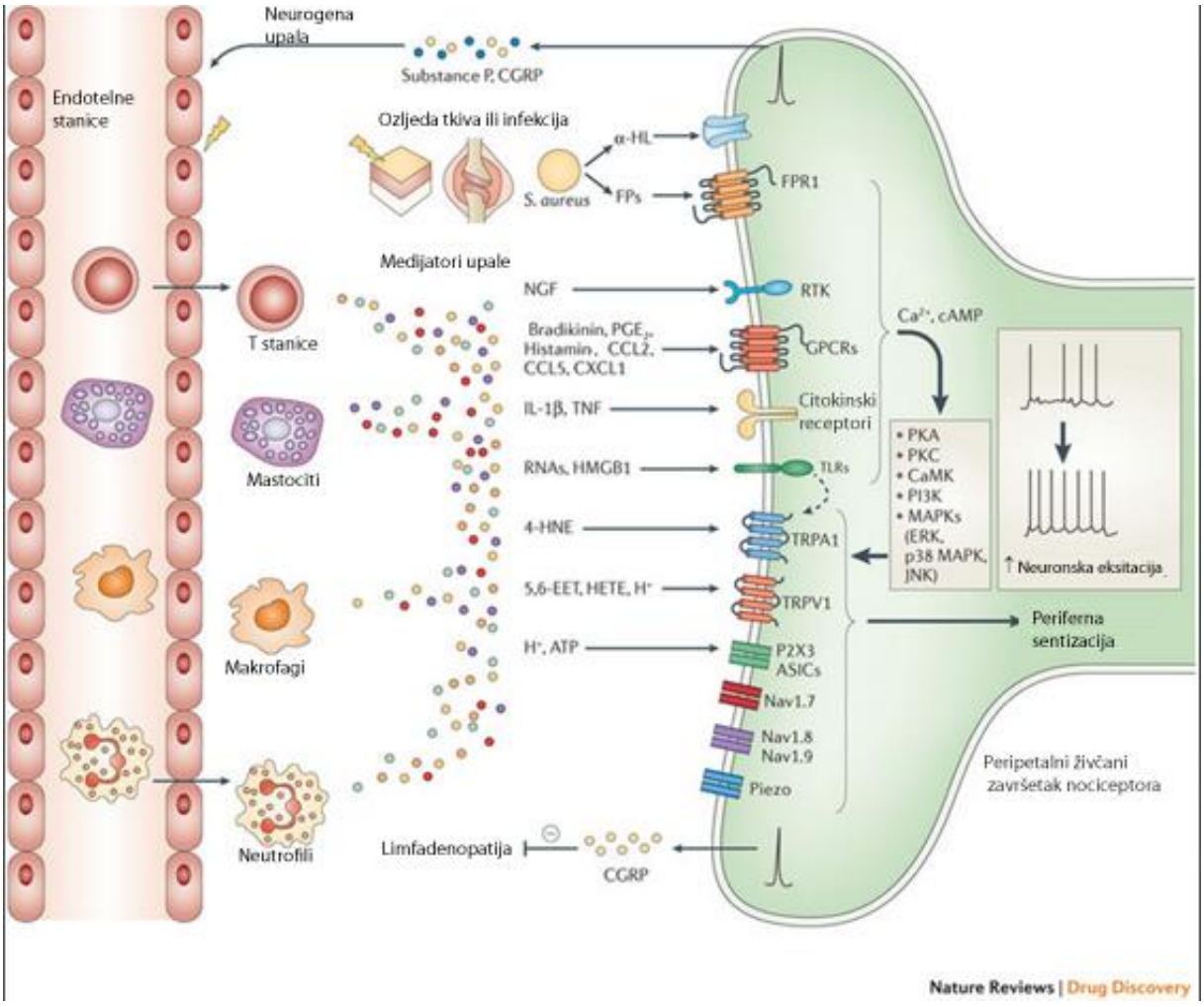
Mineralokortikoidi su dobili ime jer djeluju osobito na elektrolite u izvanstaničnoj tekućini, posebice na natrij i kalij. U slučaju nedostatka mineralokortikoida dolazi do izrazitog gubljenja natrijevog klorida i hiperkalijemije. Ukoliko kora nadbubrežne žlijezde prestane s izlučivanjem u većini slučajeva uzrokuje smrt za tri dana do dva tjedna (Gamulin i sur., 2011.). Takav ishod može se spriječiti davanjem velike količine soli ili ubrizgavanjem mineralokortikoida. Pri nedostatku mineralokortikoida, koncentracija kalijevih iona u izvanstaničnoj tekućini znatno se poveća, a natrij se brzo gubi iz tijela, te se znatno smanji volumen izvanstanične tekućine i posljedično krvi (Ohara i sur., 2002.). To dovodi do smanjenja srčanog minutnog volumena i nastaje stanje šoka nakon čega slijedi smrt. Liječenje se odvija davanjem aldosterona, glavnog mineralokortikoida, ili nekog drugog mineralokortikoida (Gamulin i sur., 2011.).

2.4.2.2. GLUKOKORTIKOIDI

Glukokortikoidi su dobili ime jer im je važan učinak povećanje koncentracije glukoze u krvi. Nadalje djeluju na metabolizam bjelančevina i masti što je za organizam jednako važno kao i njihov učinak na metabolizam uglikohidrata (Gamulin i sur., 2011.).

Prirodni glukokortikoidi (kortizol)

Kortizol (naziva se i hidrokortizonom ili spojem F) ima širok spektar fizioloških učinaka, uključujući regulaciju intermedijarnog metabolizma, kontrolu kardiovaskularne funkcije, rasta i imunosnog odgovora. Sinteza i sekrecija kortizola precizno su regulirane središnjim živčanim sustavom koji je vrlo osjetljiv na negativnu povratnu spregu iz cirkulirajućeg kortizola i sintetskih glukokortikoida (Katzung i sur., 2011.). Kortizol svoju važnost iskazuje pri obrani od stresa i upale. Stres, bio on fizički ili neurogeni, uzrokuje trenutno i snažno pojačano ljučenje ACTH iz adenohipofize, nakon čega se povećava lučenje kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde. Stres koji pojačava lučenje kortizola je gotovo svaka trauma, infekcija, velika toplina ili hladnoća, kirurški zahvati, gotovo svaka iscrpljujuća bolest. U tkivima koja su oštećena traumom, baktrijskom infekcijiom ili na bilo koji drugi način uvijek dolazi do razvijanja upale. Kada se luči ili ubrizgava glukokortikoid u velikim količinama on ima dva osnovna protuupalna učinka: prekida rane stadije upalnog procesa i prije nego upala započne ili ako je upala već započela, djeluje na njezino brzo povlačenje, te ubrzava cijeljenje (Gamulin i sur., 2011.). Ponekad je upala takva da izaziva veće oštećenje nego sama trauma ili bolest, primjerice pri reumatoidnom artritisu. Davanjem velikih količina glukokortikoida u većini slučajeva može se zaustaviti upala, pa čak i ukloniti većinu njezinih već razvijenih učinaka (Kirwan, 1995.). To je posljedica jakih učinaka glukokortikoida na broj, rasprostranjenost i funkciju perifernih leukocita, supresivnih učinaka na upalne citokine i kemokine i ostale posrednike upale (Slika 6). Upala je, bez obzira na uzrok, obilježena ulaskom leukocita u zahvaćeno tkivo (Frangogiannis i sur., 2002.). Ulaz leukocita u zahvaćeno tkivo posredovano je kompleksnim nizom interakcija adhezijskih molekula na leukocitima i onih na endotelnim stanicama, a inhibiraju se glukokortikoidima. Nakon jednokratne doze glukokortikoida broj neutrofila u cirkulaciji se poveća, a broj limfocita, monocita, eozinofila i bazofila se smanjuje. Povećanje broja neutrofila posljedica je njihovog pojačanog pristizanja iz koštane srži u krv. Sve navedeno rezultira smanjenjem broja stanica na mjestu upale. Smanjeni udio limfocita, monocita, eozinofila i bazofila rezultat je njihova kretanja iz mreže krvnih žila u limfatično tkivo. Glukokortikoidi inhibiraju i funkciju tkivnih makrofaga. To znači da je sposobnost odgovora tih stanica na antigene smanjna (Katzung i sur., 2011.).



Slika 6. Interakcija tkiva zahvaćenog upalom i nociceptora (izvor: web 5)

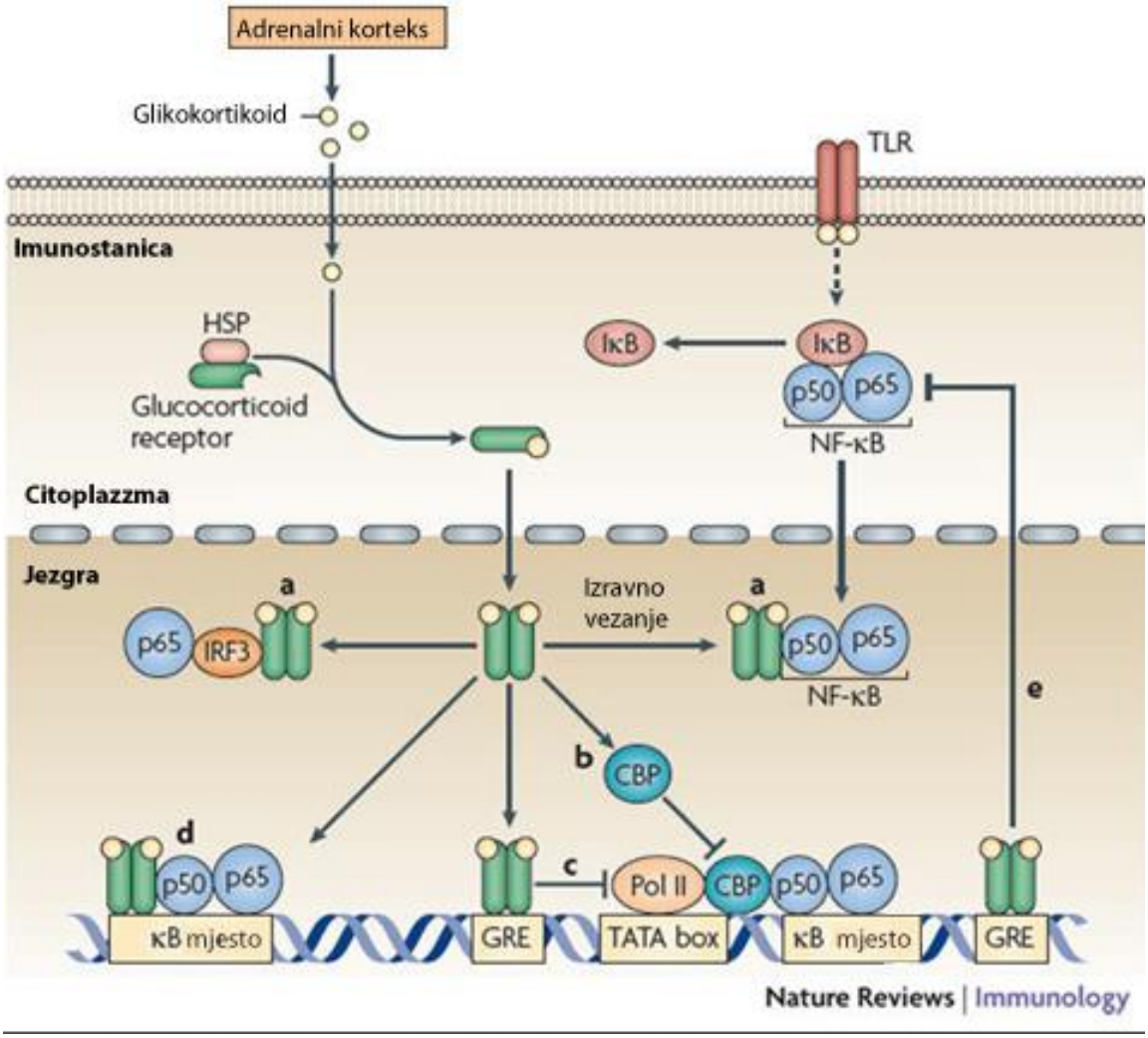
Osim toga kortizol ubrzava i proces cijeljenja. To je, vjerojatno, posljedica onih istih čimbenika koji pomažu organizmu da se odupre mnogim drugim vrstama stresa, pri kojima dolazi do lučenja velike količine kortizola. Postoji nekoliko mogućih objašnjenja: pospješeno cijeljenje moguća je posljedica mobilizacije aminokiselina i njihova iskorištavanja u cijeljenju oštećenog tkiva, posljedica povećane glukoneogeneze koja određenim metaboličkim sustavima stavlja na raspolaganje dodatnu količinu glukoze, posljedica povećana količina masnih kiselina što ih stanice mogu energijski iskorištavati ili je posrijedi neki učinak kortizola kojim se upalni proizvodi inaktiviraju ili uklanjuju (Gamulin i sur., 2011.).

Bez obzira na mehanizam protuupalnoga djelovanja, učinak kortizola ima važnu ulogu u suzbijanju nekih bolesti, kao reumatoidnog artritisa, reumatske vrućice i akutnoga glomerulonefritisa. Sve te bolesti karakterizira teška lokalna upala i bol, pri čemu štetu u organizmu uglavnom uzrokuje same upala, a ne neki drugi aspeki bolesti. Kortizol neće popraviti osnovni poremećaj, ali će spriječiti oštećenja izazvana upalnom reakcijom. Pod

ostala djelovanja kortizola također se ubraja sprječavanje upalnog procesa pri alergijskim reakcijama te njegov učinak na krvne stanice i na imunost pri zaraznim bolestima (Gamulin i sur., 2011.).

Mehanizam djelovanja glukokortikoida

Većina učinaka glukokortikoida posredovana je vrlo rasprostranjenim glukokortikoidnim receptorima. Glukokortikoidni receptori su proteini i pripadaju superobitelji jezgrenih receptora, među koje se ubrajaju steroidni, sterolni i tiroidni receptori. Te vrste receptora ulaze u interakciju s promotorskim regijama ciljnih gena i reguliraju njihovu transkripciju. U slučaju odsutnosti hormona-liganda glukokortikoidni receptori smješteni su primarno u citoplazmi, u oligomernim kompleksima s proteinima toplinskog šoka. Slobodni hormon ulazi iz intersticijske tekućine ili iz plazme u stanicu i veže se za receptor, te potiče konformacijske promjene koje omogućuju njegovu disocijaciju od proteina toplinskog šoka (Katzung i sur., 2011.). Aktivnim transportom kompleks ligand-receptor ulazi u jezgru, gdje dolazi do interakcije s DNA u promotorskoj regiji ciljnog gena, elementa reaktivnog na glukokortikoide (eng - *glucocorticoid response element* – GRE). Nadalje, osim vezanja za GRE, ligand povezan s receptorom stvara komplekse i s drugim transkripcijskim faktorima, poput AP1 i NF-κB, te tako utječe na njihovu funkciju. Transkripcijski faktori AP1 i NF-κB reguliraju ekspresiju gena koji u svojim promotorskim regijama nemaju GRE. Spomenuti transkripcijski faktori reguliraju ekspresiju brojnih čimbenika rasta i protuupalnih citokina te u velikom opsegu posreduju antiproliferativne, protuupalne i imunosupresivne učinke glukokortikoida (Katzung i sur., 2011.) (Slika 7).



Slika 7. Posredovanje glukokortikoida (izvor: web 6)

Poput drugih steroidnih hormona, kortizol izaziva svoje učinke tako što se prvo veže s unutarstaničnim receptorima u ciljnim stanicama. Topljiv je u lipidima, te tako kortizol lako difundira kroz staničnu membranu. Kada se jednom nađe u stanici, kortizol se veže s proteinskim receptorom u citoplazmi. Kompleks hormona i receptora reagira zatim sa specifičnim regulacijskim sekvencijama DNA, nazvanima glukokortikoidni regulacijski elementi, te potiče ili koči transkripciju gena (Gamulin i sur., 2011.).

Glukokortikoidi povećevaju ili smanjuju transkripciju mnogih gena te tim putem utječu na stvaranje mRNA i sintezu proteina koje su posrednici mnogih glukokortikoidnih fizioloških učinaka (Adcock i Caramori, 2001.). Noviji podatci upućuju na to da glukokortikoidi, osobito pri visokim koncentracijama, mogu izazvati i neke brze negenomske učinke na prijenos iona kroz staničnu membranu, što može pridonijeti njihovom korisnom terapijskom djelovanju (Gamulin i sur., 2011.).

2.4.3. SINTETSKI STEROIDI

Glukokortikoidi su postali važni lijekovi koji se rabe za liječenje mnogi upalnih, imunoloških, hematoloških i drugih poremećaja. Njihova široka primjena potaknula je razvoj mnogih sintetskih steroida s protuupalnim i imunosupresivnim učincima. U farmaceutskoj industriji steroidi se u većini slučajeva sintetiziraju iz steroidnih sapogenina izoliranih iz biljaka ili bakterija (Wang i sur., 2000.). Naknadne modifikacije ovih steroida dovele su do razvoja velike grupe sintetskih steroida sa specijalnim značajkama koje su važne u farmakološkom i terapijskom smislu (Katzung i sur., 2011.). Tako danas imamo sintetizirane steroide koji se koriste u obliku krema, kapi, sprejeva. Pri izravnoj primjeni na kožu, glukokortikoidi uzrokuju vazokonstrikciju, tako da sprječavaju degranulaciju mastocita. Smanjuju i propusnost kapilara smanjenjem količine histamina oslobođenog iz bazofila i mastocita (Katzung i sur., 2011.).

Nakon primjene sintetski se kortikosteroidi u većini slučajeva brzo i kompletno apsorbiraju. Iako se distribuiraju i metaboliziraju slično prirodnim steroidima u ljudskom tijelu postoje i neke važne razlike. Promjene u molekuli glukokortikoida utječu na njihov afinitet na glukokortikoidne i minetalokortikoidne receptore, kao i na afinitet vezanja za proteine. Promjene na molekuli utječu i na stabilnost lanca, brzinu eliminacije i produkte metabolizma. Djelovanje sintetskih steroida slično je djelovanju kortizola što znači da se vežu za specifične unutarstanične proteinske receptore i ostvaruju iste učinke. Međutim, omjer aktivnosti im je

različit (Katzung i sur., 2011.). Primjeri sintetskih steroida su između ostalih kortizon, prednizolon, metilprednizon i deksametazol. (Gamulin i sur., 2011.)

2.4.4. ŠTETNO DJELOVANJE STEROIDA

Prirodni i sintetski kortikosteroidi rabe se za dijagnozu i liječenje poremećaja funkcije kore nadbubrežne žlijezde (Katzung i sur., 2011.). Uporabljuju se, također, mnogo češće i u većim dozama, za liječenje raznih upalnih i imunoloških poremećaja. Protuupalni i imunosupresivni učinci glukokortikoida uporabljuju se u terapijske svrhe, ali ti isti učinci odgovorni su i za neke od njihovih ozbiljnih štetnih nuspojava.

Novija istraživanja upućuju na to da brojni steroidi potiču spore genomske učinke koji ovise o transkripciji gena i sintezi novih proteina te izazivaju brze negenomske učinke (Gamulin i sur., 2011.). Ta se negenomska djelovanja ostvaruju vezanjem steroida za receptore stanične membrane koji su spregnuti sa sustavima drugih glasnika. Ti su sustavi slični onima koji služe za prijenos signala što potječu od peptidnih hormona (Gamulin i sur., 2011.).

Korist glukokortikoidne terapije znatno varira. Uporaba tih lijekova morala bi biti posebno osmišljena za svakog bolesnika, s obzirom na njihove raznolike učinke u svakom dijelu organizma. Većina nepoželjnih učinaka glukokortikoida rezultat su njihova hormonskog djelovanja što može dovesti do razvoja Cushingova sindroma (Katzung i sur., 2011.). On nastaje pri dugotrajnoj primjeni visokih doza glukokortikoida (Tsigos i Chrousos,1996.). Tako bolesnici liječeni od kronične upale koja se često javlja u bolestima poput reumatoidnog artritisa mogu razviti navedeni sindrom jer se zbog teškog stanja najčešće liječe glukokortikoidima. Posebno je obilježje Cushingova sindroma mobilizacija masti iz donjih dijelova tijela, uz istodobno dodatno odlaganje masti u području prsnog koša i gornjeg dijela trbuha, zbog čega nastaje tzv. trup kao u bizona. Zbog prevelikog lučenja steroidnih hormona lice poprima edematozan okrugao izgled s crvenilom, te dolazi do pojave akni i hirzutizma, pojačanog rasta dlaka na području lica (Gamulin i sur., 2011.).

Kada se kortikosteroidi rabe kraće vrijeme (< 2 tjedna) štetni učinci izostaju, čak i pri umjereno visokim dozama. Međutim, može doći do povremene nesanica, promjene raspoloženja i do pojave akutnih peptičkih ulkusa. Akutni je pankreatitis rijetka, ali ozbiljna štetna posljedica visokih doza kortikosteroida (Katzung i sur., 2011.).

Možda najveću štetu uzrokuju ukoliko dovedu do maskiranja kliničkih simptoma nekih bolesti poput bakterijskih i gljivičnih infekcija. Mogu prouzročiti miopatije, mučnine te omaglicu. Također se pojavljuje hipomanija ili akutna psihoza, depresija, povećenje intraokularnog tlaka, razvoj glaukoma, te hipertenzije. Daljnje posljedice mogu biti hiperglikemija, glikozurija, hipokalijemija ili osteoporoza (Katzung i sur., 2011.).

2.5. KORIŠTENJE STEROIDA KAO ANALGETIKA

Steroidi se u koriste u liječenu boli tako što djeluju protuupalno i smanjuju nateknuće. Oni su najbolji lijekovi za ublažavanje boli kod upalnih reakcija (Mensah-Nyagan, 2009.). Često se koriste u palijativnoj njezi bolesnika jer uz navedena svojstva potiču apetit, djeluju na raspoloženje i imaju supresijski učinak na mučninu (Vyvey, 2010.). Koriste se u kombinaciji s opoidnim analgeticima kod pacijenata obeljelih od raka (Leppert, 2012.). Djeluju katalitički na opoidne lijekove pa se iz toga razloga mogu smanjiti doze opoidnih sredstava uz jednako djelovanje na nestanak boli (Vyvey, 2010.). Najčešći oblici raka u kojima se koriste steroidi su visceralnog i neuropatskog izvora te rak kostiju (Watanabe, 1994.). Korisni su pri ublažavanju pritiska (boli) koji je izazvan rastom tumora (Hanks, 1983.). Njihova uloga u liječenju kompresije produljene moždine, opstrukcije vene cave, i crijeva dobro je istražena, no djelovanje kao katalizatora s opoidima u liječenju raka kostiju se mora dodatno istražiti (Lim i sur., 2017.). Istraživanja su pokazala da kortikosteroidi smanjuju spontana pražnjenja oštećenih neurona što smanjuje neuropatsku bol (Vyvey, 2010.).

3. ZAKLJUČAK

Analgetici su lijekovi za liječenje boli koji djeluju izravno na receptore za bol, dok steroidi uglavnom djeluju na otklanjanje upale. Ukoliko dođe do upale tkiva podrazumijeva se da je došlo do oštećenja samog tkiva te nadalje da dolazi do aktivacije receptora za bol i pojave boli. Otklanjanje upale dovodi do nestanka boli, no steroidi nemaju izravan utjecaj na receptore za bol, već djeluju sekundarno. Nadalje kortikosteroidi čak ni ne liječe bolest, pa patološki proces može napredovati, iako su kliničke manifestacije bolesti potisnute. Zbog toga kronična primjena iziskuje oprez i trebalo bi joj pribjeći samo kada to opravdava težina bolesti, a manje rizične mogućnosti liječenja su iscrpljene. Nikako se ne bi trebali koristiti za liječenje boli kao takve zbog mnogobrojnih štetnih učinaka koji se pojavljuju u vrlo kratkom vremenu korištenja. To vrijedi osobito jer znamo da postoje mnogo učinkovitije opcije za liječenje boli.

4. LITERATURA

Adcock IM, Caramori G. Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids. 2001. Immunology and Cell Biology 79; 376–384 pp.

Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neutoanatomical review. 2004. Brain Res 1000:40. doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.073

Frangogiannis NG , Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. 2002. Cardiovascular Research 53; 31–47. doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00434-5

Gamulin S i suradnici. 2011. Patofiziologija. Medicinska naklada Zagreb, 456-458 pp

Gold MS,Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. 2010. Nature Medicine 16, 1248–1257. doi:10.1038/nm.2235

Guyton AC, Hall JE. 2006. Medicinska Fiziologija. Medicinska naklada Zagreb, 434:598-599:602-603:944-960 pp.

Hamilton SG, McMahon SB, Lewin GL. Selective activation of nociceptors by P2X receptor agonists in normal and inflamed rat skin. 2001. Journal of Physiology; 534.2.437–445. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.00437.x

Hanks GW, Trueman T, Twycross RG. Corticosteroids in terminal cancer—a prospective analysis of current practice. Postgrad Med J. 1983;59:702–706. doi: 10.1136/pgmj.59.697.702.

Judaš M, Kostović I. 1997. Temelji Neuroznanosti. Medicinska naklada Zagreb, 352-254 pp

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2011. Temeljna i Klinička Farmakologija. Medicinska naklada Zagreb, 681-691 pp

Kirwan JR, the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The Effect of Glucocorticoids on Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis. 1995. N Engl J Med; 333:142-147. doi:10.1056/NEJM199507203330302

Križan Z. 1997. Kompedij anatomije čovjeka III.dio. Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke. Školska knjiga Zagreb, 126-127 pp

Leppert W, Buss T. The Role of Corticosteroids in the Treatment of Pain in Cancer Patients. 2012; 16(4): 307–313. doi: 10.1007/s11916-012-0273-z

Lim F.M.Y., Bobrowski A, Agarwal A, Silva MF. Use of corticosteroids for pain control in cancerpatients with bone metastases: a comprehensive literature review. 2017. Volume 11 - Issue 2 78–87. doi: 10.1097/SPC.0000000000000263

Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin. 2007. **Nature;** Vol 445; 858-65. doi:10.1038/nature05662

Mensah-Nyagan AG, Meyer L, Schaeffer V, Kibaly C, Patte-Mensah C. Evidence for a key role of steroids in the modulation of pain. Psychoneuroendocrinology. 2009;34(Suppl 1):S169–S177. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.06.004.

Mimica Matanović S. 2014. Farmakokinetika i Farmakodinamika analgetika. Medius;23(1):31-46

Ohara M, Cadnapaphornchai MA, Summer SN, Falk S, Yang J, Togawa T, Schrier RW. Effect of mineralocorticoid deficiency on ion and urea transporters and aquaporin water channels in the rat. 2002. Vol 299, Issue 2, 285-290 pp. doi.org/10.1016/S0006-291X(02)02634-7

Tsigos C, Chrousos GP. Differential diagnosis and managment of Cushing´s syndrome. 1996. 47:443-461. doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.443

Vyvey M. Steroids as pain relief adjuvants. 2010;56(12): 1295–1297.

Wang Y, McAllister TA, Yanke LJ, Cheeke PR. Effect of steroidal saponin from *Yucca schidigera* extract on ruminal microbes. 2000. Journal of Applied Microbiology 88;887-896 pp. doi:10.1046/j.1365-2672.2000.01054.x

Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. J Pain Symptom Manag. 1994;9:442–445. doi: 10.1016/0885-3924(94)90200-3.

Web izvori:

Web 1.
http://4.bp.blogspot.com/_h_RpIJ2vQuY/S5XyYsZeW3I/AAAAAAAAAC4/EHgG9va4e6c/s320/skin2.jpg

Web 2. http://www.nature.com/nrrheum/journal/v9/n11/fig_tab/nrrheum.2013.138_F1.html

Web 3. https://www.google.hr/search?rlz=1C1GGRV_enHR751HR751&tbm=isch&q=analgesics&spell=1&sa=X&ved=0ahUKEwiZjf2D64PWAhVFCpoKHXcrADkQBQggKAA&biw=1280&bih=918&dpr=1#imgrc=K1joqvEUuuuJDM

Web 4. https://www.google.hr/search?q=steroidni+prstenovi&dcr=0&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwim5O2zra3WAhVDMZoKHfHMDq0Q_AUICigB&biw=1366&bih=635#imgrc=iiN_7dEyhUygsM

Web 5. https://images.nature.com/full/nature-assets/nrd/journal/v13/n7/images/nrd4334-f1.jpg

Web 6. https://images.nature.com/full/nature-assets/nri/journal/v9/n6/images/nri2565-f2.jpg