

O kortizonu

Muačević, Gojko

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1953, 9, 409 - 413**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:253515>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Farmaceutski glasnik

Glasilo Farmaceutskog društva Hrvatske

GOD. IX.

ZAGREB, OKTOBAR 1953.

BR. 10.

NAUČNO-PRAKTIČNI DIO

dipl. farm. Gojko Muačević:

O kortizonu

(Prema predavanju održanom na 38. farmaceutskom kolokviju u Zagrebu, 8. V. 1953.)

Otkako je Harvey g. 1628. otkrio krvotok, bila su omogućena dalekosežna dalja ispitivanja u tom području. Došlo je do spoznaje da postoje izvjesne supstancije, koje stvarajući se u određenim organima dospijevaju u krv, da bi djelovale na nekom više ili manje udaljenom mjestu u organizmu. Prvi je uočio ovu činjenicu Théophile de Bordeau 1775. i opisao je u svom spisu »Analyse médicale de sang«. On je ustvrdio, da svaki organ stvara izvjesnu specifičnu supstanciju, koja zatim dospijeva u krv.

Već u samim počecima pučke medicine nailazimo na primjenu organoterapije, u vrijeme dok je među primitivnim narodima postojalo vjerovanje, da su neki unutarnji organi (srce, jetra, slezena) sjedište duše. Sve do početka 18. stoljeća nalaze se u tadašnjim apotekama životinjski organi i njihovi sokovi. Kao i mnogo puta inače i ovdje je pomoglo iskustvo, da se krene pravim putem.

Malpighi je već 1686. opisao žlijezde kao »zatvorene šupljine sa jednim odvodnim kanalom«. Kasnije razlikuju (Claude Bernard i Müller) žlijezde s unutrašnjom i izvanjskom sekrecijom. Pritom je ustanovljeno, da prve ne šalju produkte u krv kanalima, već da ti produkti prolaze kroz tkivo. Međutim do saznanja, da postoje oboljenja uzrokovana poremećajem funkcije žlijezda, dolazi tek g. 1855., kad engleski liječnik Addison otkriva smrtonosnu bolest, pri kojoj osim slabosti i poremećenja probave dolazi i do smedeg obojenja kože izložene svijetlu, a uzrok joj je oboljenje nadbubrežnih žlijezda.

Ove žlijezde opisao je već u 16. stoljeću Bartholomeus Eustachius Sancto-severinatus u raspravi »De Glandulis quae renibus incumbunt«. Iako je ustanovljeno da ekstirpacijom tih žlijezda dolazi do tragičnih posljedica, njihova funkcija nije ipak bila dovoljno poznata. Prvi kemijski dokaz supstancije

s unutrašnjim izlučivanjem dao je Vulpian 1856. On je našao da srž nadbubrežne žlijezde i venozna krv u oticanju daju zeleno obojenje sa FeCl_3 . Kasnije su Oliver i Schäfer ustanovili snažno farmakološko djelovanje tog spoja, a izolirao ga je i nazvao adrenalinom Japanac Takamina.

Dalja ispitivanja nadbubrežnih žlijezda vrše Swingle i Pfiffner, koji 1929. ispituju djelovanje njihova ekstrakta, samo što, za razliku od svojih prethodnika, upotrebljavaju otapala za masti, jer kora nadbubrežnih žlijezda sadržava mnogo masnih tvari. Ekstrakt su filtrirali kroz permutit (da bi uklonili adrenalin i njegove raspadajne produkte), što je ujedno i početak primjene izmjene iona u biologiji. Iako su imali uspjeha u ispitivanju, zaustavili su se pri teškoćama oko izolacije čistih supstancija.

Nastavljajući ove radove postizavaju Reichstein (2, 3, 5) u Švajcarskoj i Kendall (1) u S. A. D. 1935., nezavisno jedan od drugoga, pun uspjeh. Oni su izolirali (obradom ekstrakta iz više tona ovih žlijezda) sedam kristalnih supstancija, koje su pokazale aktivnost pri aplikaciji na adrenektomiranim životinjama (pri čemu životinje ostaju na životu i dobro se osjećaju).

Pošlo je za rukom izolirati ukupno 28 spojeva, koji su svi steroidne strukture, a temeljito ih je ispitao T. Reichstein. Ustanovljeno je, da ti spojevi sadržavaju 2—5 atoma kisika, dok neki od njih imaju pri keto-grupi dvostruki vez, i ti su jedini od te grupe pokazali fiziološko djelovanje. Ako se dvostruki vez ukloni, izgubit će supstancija i fiziološko djelovanje.

Supstancije su odijeljene s obzirom na svoju različitu topljivost. Ostatak, koji nije kristalizirao, je t. zv. »amorfna frakcija«, koja je pokazala najveću aktivnost na adrenektomiranim životinjama. Na testovima preživjelih adrenektomiranih životinja, pokazali su kortikosteron, kortizon i hidro kortizon manju aktivnost od 11-deoksikortikosterona, ili amorfne frakcije, pa se samom kortizonu nije posvećivala veća pažnja sve do g. 1948., kad dolazi do prekretnice. Te je godine Phillip Hench, američki reumatolog, pokazao uspješnu primjenu kortizona za olakšanje reumatičnog artritisa. Vršeći opažanja već od g. 1929. on je zamijetio, da pri žutici i za vrijeme trudnoće dolazi do privremenog ublaženja reumatičnog artritisa. Na osnovu toga zaključuje, da za vrijeme spomenute bolesti odnosno stanja postoji izvjesna supstancija X, koja uklanja simptome reumatičnog artritisa. S tim u vezi, a s obzirom na pojačanu aktivnost nadbubrežnih žlijezda za vrijeme trudnoće, Hench u zajednici sa Kendallom (oba na Mayo-klinici S. A. D.) apliciraju kortizon pri teškom artritisu i postizavaju izvrsne rezultate.

Niže su navedeni uporedni nazivi za neke od gornjih supstancija (4):

Reichstein	Wintersteiner i Pfiffner	Kendall i suradn.
supst. Fa	spoj F	spoj E
„ E	—	—
Adrenosteron (G)	—	Keton 4
Kortikosteron (H)	—	spoj B
Dehidrokortikosteron	—	spoj A

Kendall je izolirane spojeve nazvao slovima od A do G, te je sam kortizon bio označen kao »spoj E« (compound E), ali je radi sličnosti u imenu naziv promijenjen u kortizon.

Ispitivanjem je ustanovljeno (6), da se u krv izlučuju 3 supstancije: kortikosteron, hidrokortizon i jedna nedefinirana supstancija steroidne strukture (za koju se misli da se također nalazi u amorfnoj frakciji). Iz toga izlazi, da osim u eventualno malim količinama ni kortizon ni 11-deoksikortikosteron nisu nazočni među izlučenim steroidima te se, strogo uzevši, ne bi mogli smatrati hormonima. Drži se, da bi oni mogli biti međuprodukti pri pretvaranju holesterola u žlijezdama u steroide, koji se zatim izlučuju. Svakako da kombinaciju fiziološkog djelovanja izvode tri ili više izlučenih supstancija. Hench je također pokazao, da jednako djelovanje u reumatičnom artritisu ima ACTH (adrenokortikotropni hormon hipofize).

Međutim, nakon prestanka davanja bilo kojeg od obaju sredstava, bolest se za nekoliko dana vraća s istom jačinom. Pa ipak je ovo sredstvo uspješno primijenjeno pri spomenutom oboljenju, pa su postignuti mnogi uspješni rezultati davanjem ovog sredstva kroz duže vrijeme.

U zadnje se doba veća fiziološka važnost pridaje Kendallovu spoju F, odnosno hidrokortizonu, jer je on glavni steroid tog tipa, koji nadbubrežna kora izlučuje, a djeluje jače od samog kortizona.

Što se tiče mehanizma djelovanja tog sredstva, on još nije razjašnjen, ali autori se većinom slažu u ovim točkama (7):

1. Ova supstancija nema specifično djelovanje na bilo koju bolest ili grupu bolesti, za koju se upotrebljava. Njenom primjenom smanjuju se reakcije upala i hipersenzibiliteta, koje su uzrokovane različitim agensima. Jedina specifičnost je djelovanje na dosad nepoznat faktor, koji je obično nazočan pri većem broju oboljenja.

2. Supstancija ne razara patogene organizme, a ne utječe direktno ni na toksine, alergene, kao ni na ostale štetne agense.

3. Prema dosadašnjim pokusima čini se da ta supstancija mijenja na neobjašnjen način izvjesne reakcije tkiva, da bi se ta tkiva suprotstavila podražajnim sredstvima.

4. Efekti ovog hormona, bilo da su blagotvorni, bilo štetni, obično su vremenski ograničeni, te je potrebno kontinuirano davanje, da bi se pri kroničnim oboljenjima održavali postignuti rezultati.

5. Iako kortizon nema kurativnog djelovanja, može inhibirati patološke procese za vrijeme toka bolesti.

Došlo se također do spoznaje, da pojedine grupe na određenim mjestima steroidnog skeleta imaju odlučnu važnost za djelovanje kortizona, odnosno srodnih spojeva. To su keto-skupine u položaju 3 i 20, OH-skupine u položaju 17 i 21, zatim keto-skupine ili hidroksilne grupe u položaju 11, i dvostruki vez između 4 i 5.

Kortizon se može prirediti u obliku čistog hormona (alkohol) ili kao kortizon-acetat. ●ba se spoja mogu prirediti parcijalnom sintezom, ali je priprema acetata jednostavnija, pa se za proizvodnju dobiva ovaj hormon obično u obliku acetata.

Osim već spomenute, postoji još niz bolesti, na koje je kortizon djelovao više ili manje ljekovito. Od tih ćemo spomenuti oboljenja odnosno oštećenja oka (6), među ostalima alergični i vernalni konjunktivitis, keratitis (tuberkulozni, sklerotični, acne rosacea), kemijske i termičke opekline i t. d. Nepoželjne farmakološke nuspojave sastoje u smetnjama u metabolizmu elektrolita, vode i ugljikohidrata. One su reverzibilne, ako se lijek iz tijela ukloni, osobito ako su rano zamijećene, a mnoge se mogu izbjeći upotrebom minimalnih doza.

U zadnjem stadiju kronične granulocitarne leukemije, kad zračenje, ureta i trietilen-melamin nisu više djelotvorni, pokušava se primijeniti kortizon (ili ACTH). Kod mnogih bolesnika dolazi do izvjesne euforije i privremenog olakšanja, a u 10% slučajeva i do uspješnijih efekata. Također se, spominje uspjeh u akutnim slučajevima ulcerativnog kolitisa. Pri ohronotskom artritisu (9), koji je klinički sličan artritisu, a rentgenski osteoartritisu, djeluje kortizon povoljno, a glavna osobina ovog oboljenja »metabolička pogreška« pri- vremeno se ispravlja ovim lijekom. Napominje se i djelovanje pri atopičnom dermatitisu (10) — upotrebom pomasti sa hidrokortizon-acetatom.

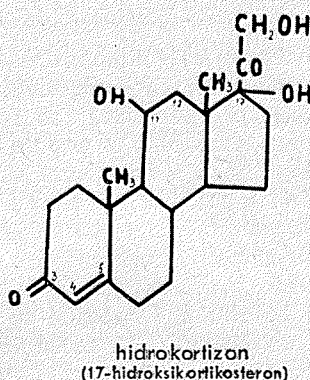
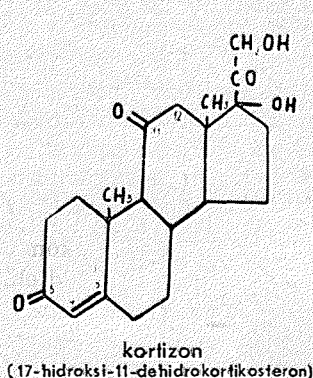
Kortizon-acetat može se davati (7) peroralno i intramuskularno kao i lokalno u obliku suspenzije ili pomasti u oboljenjima očiju i kože. Intramuskularno se polagano adsorbira (nekoliko sati), pa je dovoljno primiti injekciju svaki drugi dan. Preporučuje se jednodnevnu dozu (peroralnu) razdijeliti u više obroka. Prema nedavnim ispitivanjima djelovanja lijeka na reumatični artritis, jakost hidrokortizona, u odnosu miligram na miligram, veća je za 50% od kortizona i kortizon-acetata. Hidrokortizon-acetat ima $\frac{1}{2}$ jakosti samog hormona, a $\frac{2}{3}$ od kortizona i njegovog acetata, jer je slabije topljiv. Početna doza kortizona u peroralnom davanju iznosi obično 100—300 mg na dan.

Kao osnovne sirovine (11) za dobivanje kortizona služe biljne vrste porodica *Liliaceae*, *Dioscoreaceae*, *Scrophulariaceae*, *Amaryllidaceae* (rod *Agave*) i životinjski materijal (goveđa žuč). Još 1929. izolirao je Jacobs iz jedne vrste roda *Strophanthus*, po njegovu mišljenju *St. sarmentosus*, među srčanim heterozidima jedan zanimljivi aglukon sarmentogenin, koji ima kisik u položaju 11 (u steroidnom skeletu), pa njegovo pregrađivanje u kortizon ne bi bilo teško. Međutim teškoća se javila u nedostatku same biljne sirovine, jer je kasnije ustanovljeno, da se ovdje radi o jednoj rijetkoj vrsti *Strophanthus* (*Strophanthus spec. var. sarmentogenifera*). Dalji izolirani spojevi, koji mogu poslužiti za dobivanje kortizona su hekogenin i manogenin (*Agave*), dok su Steiger i Reichstein 1937. upotrebili stigmasterol (iz soje) za dobivanje 11-deoksikortikosterona. Tek više godina kasnije, Kendall i Reichstein dobivaju 11-oksisteroide iz žučnih kiselina, kojih predstavnik steroida s kisikom u položaju 12 je dezoksiholna kiselina, od koje su švajcarska i američka škola preko 30 međuprodukata došle do spojeva ove vrste, a Sarett nastavljaajući njihov put sintetizirao je i sam spoj E.

Pri dobivanju kortizona preko produkata izoliranih iz bilja razlikujemo:

1. one koji na jezgri C imaju kisikov atom u položaju 12 umjesto 11 (hekogenin),
2. steroide, koji su bez kisika na jezgri C (stigmasterol, ergosterol, diosgenin).

Ako pogledamo samu strukturu kortizona ili hidrokortizona, vidjet ćemo, da je glavni problem pri pripremi kortizona:



1. u uvođenju kisika (13) u položaj 11 na prstenu C, odnosno
2. u prevođenju kisika iz položaja 12 u položaj 11 (14), kao i u uvođenju OH-grupe u položaj 17 (12).

Od totalnih sinteza steroida spomenut ćemo samo po imenu Robinsonovu (15) i suradnika, i Woodwardovu (16) i suradnika. U novije vrijeme (17) kombinacijom mikrobioloških i kemijskih metoda pošlo je za rukom smanjiti broj međuprodukata. Tako je mikrobiološkom oksidacijom progesterona uveden kisik u položaj 11, te je dobiven 11- α -hidroksiprogesteron (18). Daljnjom kemijskom obradom preko dva međuprodukta dobiven je pregnan-11, 20-dion-3 α -ol, koji je već prije (12) preko 6 međuprodukata preveden u kortizon.

Kao sredstvo za uvođenje kisika u položaj 11 navodi se *Rhizopus nigricans* (19) i *Rhiz. arrhizus*, dok je za deoksikortikosteron upotrebljen i *Aspergillus niger*. Zahvaljujući opsežnim ispitivanjima mogućnosti dobivanja postignuti su mnogi uspjesi na tom području, pa je danas ovo sredstvo već mnogo jeftinije nego prije nekoliko godina (1948.), kad je L. H. Sarett pripremio prvu veću količinu, s kojom su omogućena klinička ispitivanja.

(Iz Zavoda za organsku kemiju Farmaceutskog fakulteta u Zagrebu.)

Literatura

1. Collected Papers of the Mayo Clinic and the Mayo Foundation Vol. XLII, 1950 (izd. 1951.) — 2. Helvetica Chim. Acta, **19**, 29 (1936). — 3. Ibid. **18**, (1935). — 4. Ibid. **20**, 955 (1937). — 5. Ibid. **20**, 983 (1937). — 6. Journ. Amer. Medical Ass. **150**, 1660 (1952). — 7. J. A. M. A. **150**, 1281-8 (1952). — 8. J. A. M. A. **150**, 16 (1952). — 9. J. A. M. A. **150**, 999 (1952). — 10. J. A. M. A. **151**, 468-72 (1953). — 11. J. Am. Chem. Soc. **69**, 2167 (1947). — 12. Ibid. **74**, 483 (1952). — 13. Ibid. **73**, 4056 (1951). — 14. Ibid. **73**, 5513 (1951). — 15. J. Chem. Soc. 1855 (1949). — 16. J. Am. Chem. Soc. **73**, 2403 (1951). — 17. Ibid. **75**, 1286 (1953). — 18. J. Org. Chem. **17**, 1066 (1952). — 19. J. Am. Chem. Soc. **74**, 3962 (1952).

Dalje: Williams R. A.: Textbook of Endocrinology, Saunders, 1950. — Coste, Cayla i Delbarre: Cortisone, Masson, 1953. — Medicine and metabolism, Lippincott, 1950. — Year Book of Drug Therapy, 1952.