

EIKOZANOIDI

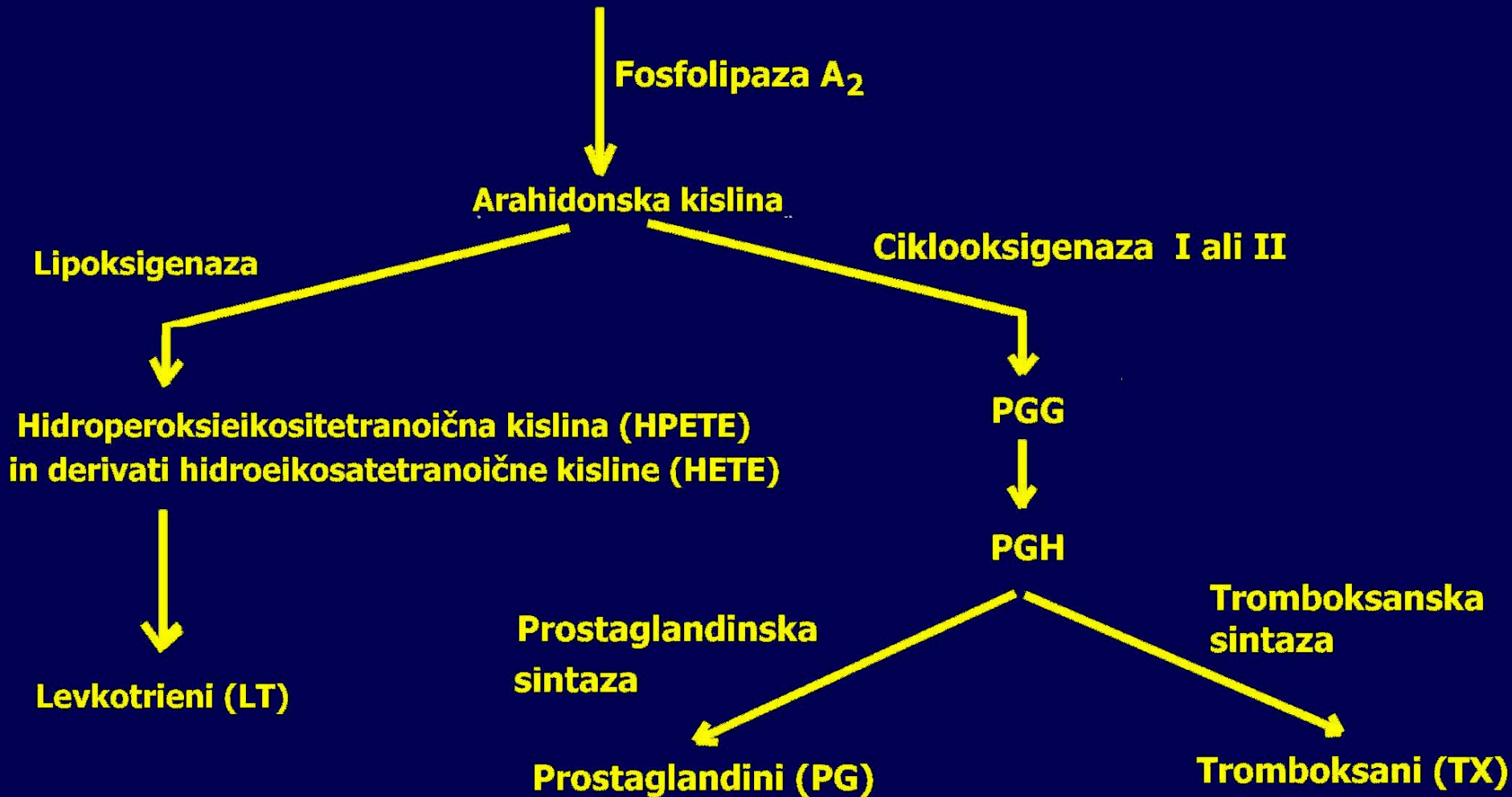
Lovro Stanovnik

EIKOZANOIDI

- Derivati nenasičenih maščobnih kislin z 20 C-atomi
 - εικοσιν (eikosin)
- Pri človeku: tetraenoična kislina – arahidonska kislina
- 2 vrsti derivatov:
 - Prostanoidi (prostaglandini – PG , prostaciklin – PGI, tromboksan – TX)
 - Levkotrieni (LT)
- Ime: prostaglandini – prisotnost v semenski tekočini, levkotrieni – v levkocitih
- Nomenklatura: vrste glede na substituenta na obroču (velike črke G, H, E, F ...), subskript – število dvojnih vezi. Npr. PGF₂, PGE₂, LTB₄

POTI SINTEZE EIKOZANOIDOV

Fosfolipidi v celični membrani



Mesta sinteze eikozanoidov

- PGE in -F – pljuča, ledvice, prebavila, CNS
- LT – mastociti, pljuča
- TX (tromboksen) – trombociti
- PGI (prostaciklin) – endotel krvnih žil

Druge poti nastajanja eikozanoidov

- Neencimska pot metabolizma arahidonata (peroksidacija, katalizirana s prostimi radikali) \Rightarrow ***izoprostani*** - po učinkih podobni PG (tvorba *in situ* \Rightarrow sproščanje)
- **Možgani:** arahidonat sklopljen z etanolaminom – ***anandamid*** – vezava na kanabinoidne receptorje (učinki podobni učinkom Δ^9 – tetrahidrokanabinola – endogeni ligand za kanabinoidne receptorje?).

Razgradnja eikozanoidov

- PGE in PGF - encimska
- PGI in TXA - spontana
 $t_{1/2}$ 3 min (PGI) in 30 sekund
(TXA)
- LT - encimska

Učinki eikozanoidov

- Kardiovaskularni sistem

- PGE, PGF → vazodilatacija
- PGI₂ → isto - močneje izraženo
- TXA → vazokonstrikcija
- LT → predvsem ↑ permeabilnost kapilar

- Kri

- PGE in še bolj PGI₂ ⇒ inhibicija aglutinacije trombocitov
- TXA - ↑ aglutinacije trombocitov
- PGE ⇒ ↓ imunski odgovor
- PGE → indukcija eritropoeze
- LT → kemotaktično delovanje na polimorfonuk. levkocite

Učinki eikozanoidov

- *Bronhialna muskulatura*
 - PGF → kontrakcija
 - LT → močan bronhokonstriktor
 - TX → isto
 - PGE → relaksacija
- *Uterus*
 - Nenoseč: PGF → kontrakcija
 - PGE → relaksacija
 - Noseč: **oba → kontrakcija** ↑ frekvenca popadkov
- *Prebavila*
 - različen vpliv na cirk. in long. muskulaturo

Učinki eikozanoidov

- Sekrecija
 - Želodec: PGE in PGI \Rightarrow inhibicija sekrecije HCl
- Ledvice
 - PGE in PGI \Rightarrow povečanje pretoka krvi in diureze \rightarrow \uparrow sproščanje renina
 - TXA \Rightarrow \downarrow pretoka krvi
- CNS
 - PGE \rightarrow \uparrow telesne temperature
 - zmanjšanje konvulzij
 - sedativen učinek

Učinki eikozanoidov

- Aff. živci
 - ↑ obč. za bolečino (↓ prag vzdražnosti)
 - ↑ občutljivosti za kinine
- Endokrini sistem
 - PGE ⇒ stimulira izločanje hipofiznih hormonov
 - ACTH
 - STH
 - prolaktina
 - gonadotropinov
 - PGF ⇒ luteoliza

Receptorji

- Receptorji za prostanoide (P):
 - EP (več podtipov, 1 - 4),
 - DP, IP, TP,
- Receptorji za levkotriene (LT):
 - dva tipa
 - LTB₄ – R za LTB₄
 - CystLT – R za LTC₄, LTD₄, LTE₄
- Vsi R sklopljeni s proteinom G
- Razl. transdukcijski mehanizmi: aktivacija AC, inhibicija AC, aktivacija PLC

Vloga

(v fizioloških in patoloških procesih)

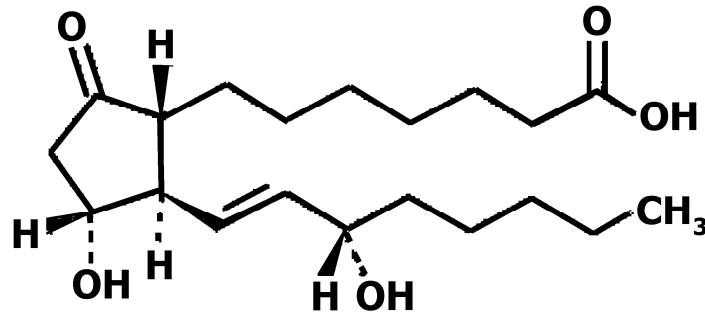
- **Funkcija trombocitov**
- **Reprodukcija in porod**
- **Fetalna cirkulacija**
- **Renalni pretok (modulacija)**
- **Vnetje in imunski procesi**

Terapevtska uporaba

- stabilnejši derivati
- abortiv (karboprost - i.v., dinoproston - vaginalno)
- periferna vaskularna obolenja (PGE in F)
- zaščita želodčne sluznice (misoprostol)

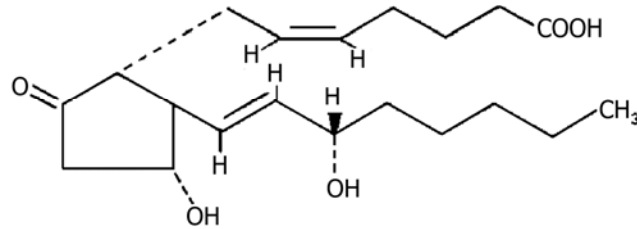
Alprostadil

(Prostin VR[®] raztopina za infundiranje)



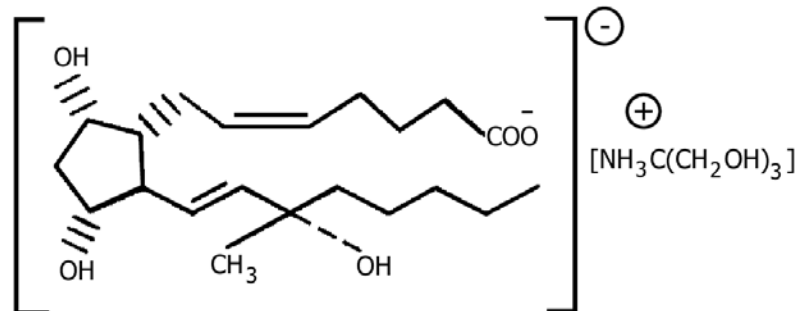
- Agonist receptorjev EP₁
- Dilatacija ductus arteriosus (pri nekaterih kongenitalnih srčnih napakah izboljša oksigenacijo krvi)
- Vazodilatacija v corpus cavernosum
- Zmanjša sproščanje noradrenalina
- Inhibicija agregacije trombocitov

Dinoproston (Prostin E2®)



- Agonist receptorjev EP₂
- Indukcija abortusa v drugem trimestru nosečnosti (intravaginalna aplikacija).
- Evakuacija uterusa pri nepopolnem abortusu
- Indukcija poroda (oralna ali intravaginalna aplikacija – cervikalni gel)
- Kot bronhodilatator pri astmi (inhalacija) – dvomljiva učinkovitost.

Karboprost trometamin (Prostin 15M[®] injekcija)



- analog prostaglandina F_{2α}
- agonist receptorjev FP
- uporaba:
 - abortus med 13. in 20. tednom nosečnosti
 - poporodna krvavitev



Medscape DrugInfo
with [First Databank](#) and [ASHP](#)

- [NEW SEARCH](#)
- CARBOPROST TROMETHAMINE INTRAMUSC.**
- [Drug Class](#)
- Uses & Dosage**
- [Adverse Effects](#)
- [Precautions](#)
- [Drug Interactions](#)
- [Overdose & Toxicity](#)
- [Pharmacology & Chemistry](#)
- [Preparations](#)
- [Patient Handout](#)

[Site Map](#) [Your Account](#) [Support](#) [About Us](#)
Offerings: [Medscape.com](#) [Charts](#) [Mobile](#) [Logician](#) [CBSHealthwatch](#)

CARBOPROST TROMETHAMINE INTRAMUSC.

Uses & Dosage

Uses from [First DataBank](#)

Labeled Uses	Unlabeled Uses
ABORTION INDUCTION OF LABOR TREATMENT OF POSTPARTUM HEMORRHAGE	(Uses not currently included in the labeling approved by the US Food and Drug Administration.) CERVICAL RIPENING HYDATIDIFORM MOLE, BENIGN TREATMENT OF INCOMPLETE ABORTION

[Home](#) [Pt. Charts](#) [Site Map](#) [My Medscape](#) [CME Center](#) [Feedback](#) [Help Desk](#)

Medscape Search Options

Select a database to search, enter a search term, then click "go." [Advanced Search Forms](#)

Poseganje v metabolizem

- Blokatorji kalcijevih kanalov (nifedipin)
- Inhibitorji kalmodulina (fluperazin)
- Glukokortikoidi
 - inhibicija PLA_2 ,
 - inhibicija indukcije COX_2

Poseganje v metabolizem

- Inhibitorji cikloksigenaze → NSAID
- Inhibitorji TX sintetaze -
 - derivati imidazola:
 - *dazoksiben*
 - *pirmagrel* , *klopidogrel* - poleg inhib. TX sintetaze tudi blokada TX-R
 - ↓ konc. TXA ↑ konc. PGI
- Inhibicija obeh poti
 - eikositetraenoična k. (napačni substrat – 4 trojne vezi)
 - ***tenidap*** ⇒ tudi inhib. sint. in delovanja IL-1

Blokatorji receptorjev

- Blokatorji R za prostanoide
 - TP (TX) – 13-azaprostanoična k.
 - TPA (TXA) – ***sulotroban, vapiprost*** - inhibicija agregacije trombocitov (pri stabilni angini pectoris nista aktivna, pri koronarnih obvodih zmanjšata frekvenco okluzij).
 - Antagonisti EP receptorjev (EP1, EP4 - eksperimentalna faza)
- Blokatorji R za LT
 - Antagonisti za CystLT -R \Rightarrow terapija astme (kombinacija z β^+)
 - ***Montelukast***
 - ***Zafirlukast***

Lipoksigenaza

- 5-lipoksigenaza
- Vsebuje Fe^{++}
 - fero - neaktivna
 - feri - aktivirana

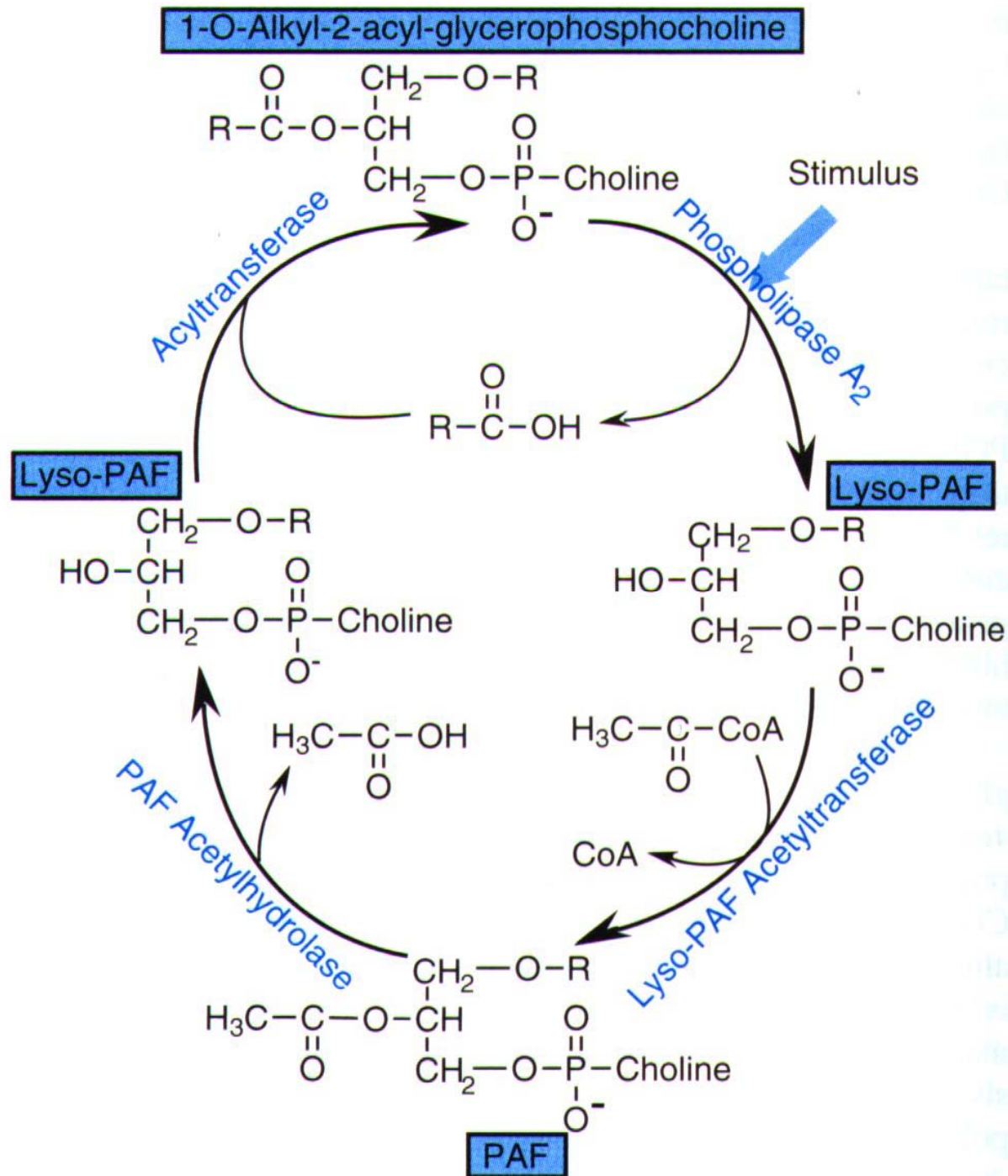
Blokatorji lipoksigenaze

- Redoksnih inhibitorji: blokada $\text{Fe}^{++} \rightleftharpoons \text{Fe}^{+++}$
 - **Fenidon, ICI207968**
 - Vpliv tudi na Fe v hemu, kratek $t_{1/2}$, preveč sistemskih učinkov
- Ligandi Fe
 - Deriv. hidroksamične kisline - v klin. eksp. fazi (najdlje)
 - Relativno kratek $t_{1/2}$
 - **Zilevton**
- Neredoksnih inhibitorji – usmerjeni na akt. mesto encima
 - Derivat hidroksitiazola
 - ICID2138
 - Daljši $t_{1/2}$
 - **Selektiven, v klinični fazi preizkušanja**

PAF – platelet activating factor

- Produkt delovanja fosfolipaze A₂ na membranske lipide
- Sinteza ne shranjevanje:
 - trombociti
 - nevtrofilci
 - eozinofilci
 - mastociti
 - endotelne celice (i.c.)
- $R \Rightarrow G_{\text{linked}} R (PLC, PLA_2)$

Sinteza PAF



Učinki PAF

- **Kri**
 - trombociti → ↑ agregacija
 - druge celice → kemotaktično delovanje
- **Žilje**
 - Kapilare: ↑ permeab.
 - Endotelij (i.c. delovanje): adhezija trombocitov
 - Arteriole: - konstrikcija, dilatacija
- **Želodec** → ulcerogeno del.
- **Uterus** → ritmične kontrakcije
 - Embrio: produkcija PAF ⇒ vloga pri implantaciji
- **Bronhiji** (terminalni) → konstrikcija
- **Gladke mišice** → kontrakcija
- **Ledvice**
 - ↓ pretok krvi
 - ↓ filtracije, izločanja Na⁺

Antagonisti PAF

- Ginkgolid B (Ginkgo biloba)
 - učinkovit in selektiven antagonist
- Triazolobenzodiazepini:
 - Alprazolam
 - Triazolam
 - Apafant