

الجامعة السورية الخاصة
كلية طب الأسنان
علم الأدوية
د. وائل الأغواني

الفصل الأول
2019 / 2018

المحاضرة التاسعة

الستيروئيدات القشرانية و المخدرات الموضوعية

ADRENOCORTICAL HORMONES

هرمونات قشر الكظر

الغدة الكظرية **adrenal glands** تتموضع على القطب العلوي لكل كلية. وتتألف كما هو موضح بالشكل 1 من قسمين متميزين، لب الكظر adrenal medulla وقشر الكظر adrenal cortex.

إن لب الكظر مرتبطة بالجهاز العصبي الودي وتفرز هرموني الإيبينفرين والنورايبينفرين استجابة للتنبيه العصبي الودي.

ADRENOCORTICAL HORMONES

الهرمونات الستيرويدية القشرانية

يفرز قشر الغدة الكظرية هرمونات تدعى الستيرويدات القشرانية **corticosteroids**.

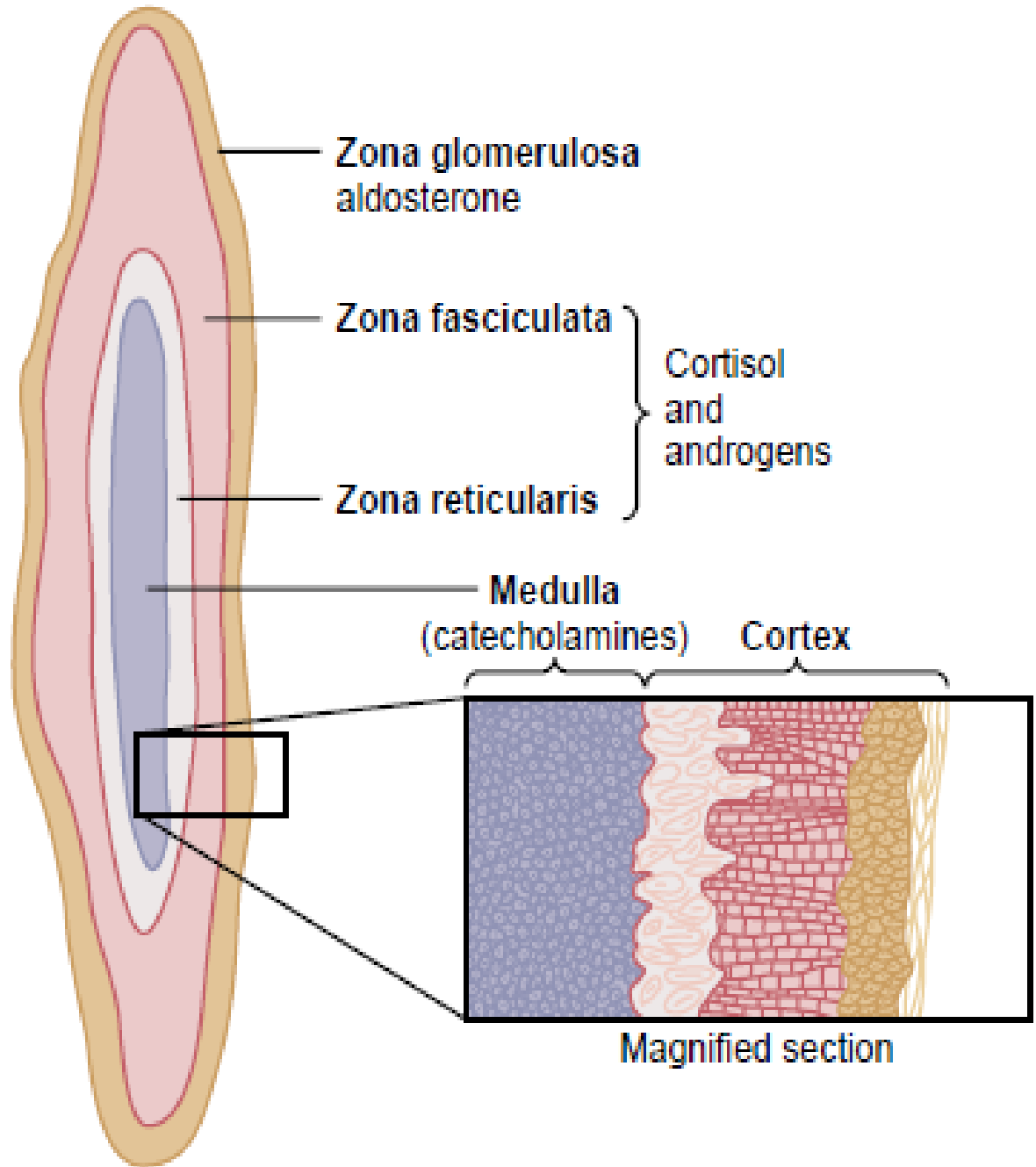
هناك صنفان رئيسيان من هذه الستيرويدات القشرانية:

الستيرويدات القشرانية المعدنية **mineralocorticoids**

الستيرويدات القشرانية السكرية **glucocorticoids**

الشكل 1

افراز الهرمونات
الكظرية من قشر
الكظر، وافراز
الكاتيكول أمينات
(الإيبينفرين
والنورايبينفرين) من
لب الكظر.



الستيروئيدات القشرانية المعدنية اكتسبت اسمها بسبب قدرتها على التأثير على الكهرليات المعدنية خاصة الصوديوم والسوائل في الجسم.

أما الستيروئيدات القشرانية السكرية فقد حازت التسمية لأن لها تأثيراً جوهرياً رافعا لسكر الدم. كما أن لها تأثيراً إضافياً على بروتينات وشحوم الجسم يوازي من حيث الأهمية تأثيرها على السكريات.

هناك هرمونين رئيسيان يمثلان أهم الستيروئيدات القشرانية:

○ الألدوستيرون *aldosterone* وهو الستيروئيد المعدني الرئيسي.

○ الكورتيزول *cortisol* وهو الستيروئيد السكري الرئيسي.

هرمون الكورتيزول CORTISOL

يبدل هرمون الكورتيزول **Cortisol** (يدعى أيضاً الهيدروكورتيزون **hydrocortisone**) مجموعة واسعة من التأثيرات الفيزيولوجية وتتضمن تنظيم الاستقلاب، النمو والمناعة.

يتم التحكم بافرازه بشكل كبير من قبل الجهاز العصبي المركزي (الوطاء) والغدة النخامية، وهذا المحور يكون حساساً للتلقيم السلبي الراجع لكميات الكورتيزول الدورانية وللستيروئيدات القشرانية السكرية.

التأثيرات الفيزيولوجية

METABOLIC EFFECTS التأثيرات الاستقلابية

للقشرانيات السكرية تأثيرات مهمة ومعتمدة على الجرعة على استقلاب كل من السكريات **carbohydrate** والبروتينات **protein** والدهون **fat**. وهذه التأثيرات نفسها مسؤولة عن بعض التأثيرات الجانبية الخطيرة المرافقة لاستعمال هذه القشرانيات بالجرعات العلاجية.

القشرانيات السكرية ترفع سكر الدم بعدة آليات. كما أنها تسبب تحلل البروتينات إلى حموض أمينية وتحلل الدسم إلى حموض دسمة تتحرر إلى الدوران والتي تصبح متوافرة للدخول في تصنيع السكريات.

ولهذه الستيروئيدات تأثير مقوض ومضاد للبناء على النسيج اللمفوية والضامة، وعلى العضلات والنسيج الشحمية وعلى الجلد.

الكميات المتجاوزة للحدود الطبيعية من هذه القشرانيات تسبب نقصان الكتلة العضلية وضعف وترقق في الجلد.

ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECTS

التأثيرات المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة

الستيروئيدات القشرانية السكرية *Glucocorticoids* تنقص وبشكل قوي مظاهر الالتهاب. وهذا يعود إلى تأثيرها على تراكيز وتوزع ووظائف كريات الدم البيضاء محيطياً، وإلى تأثيرها الكابح على السيتوكينات المناعية والوسائط الالتهابية الكيميائية الأخرى. إن الالتهاب، وبغض النظر عن سببه، يتميز بنضح السوائل إلى خارج الأوعية وإلى نفاذ الكريات البيضاء إلى النسيج المصابة. وهذه الأحداث يتم التواسط لها بسلسلة معقدة من التداخلات ما بين الكريات البيضاء وما بين الخلايا البطانية، وهذا جميعاً ما يتم تثبيطه بالستيروئيدات القشرانية السكرية.

ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECTS

التأثيرات المضادة للالتهاب والمثبطة للجهاز المناعي

- الستيروئيدات القشرانية السكرية أيضاً تثبط وظيفة البالعات **macrophages** والخلايا المقدمة للمستضدات، وبذلك تضعف قدرة هذه الخلايا على الاستجابة للمستضدات. إن التأثير على البالعات يشمل بشكل خاص قدرتها على بلعمة وقتل الأحياء الدقيقة.
- كما أن الستيروئيدات السكرية تؤثر على الاستجابة الالتهابية بانقاصها لتصنيع البروستغلاندينات، اللوكوترينات وغيرها.
- كما أنها تنقص تشكيل خميرة الـ COX2 التي يتم تفعيلها في الحالات الالتهابية بما يؤدي إلى نقص تصنيع البروستغلاندينات.
- إن التأثيرات المضادة للالتهاب والتأثيرات المثبطة للمناعة لهذه الستيروئيدات له تطبيقات علاجية واسعة، لكنه أيضاً مسؤول عن معظم التأثيرات الجانبية الخطيرة.

SYNTHETIC CORTICOSTEROIDS

الستيروئيدات القشرانية التصنيعية

- الستيروئيدات القشرانية السكرية باتت مركبات هامة للاستعمال في العديد من الحالات الالتهابية والاضطرابات المناعية والدموية وغيرها.
- وهذا ما أدى إلى تطوير العديد من الستيروئيدات التصنيعية بخواص مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة.

الفارماكوديناميك Pharmacodynamics

إن الأفعال الدوائية للستيروئيدات التصنيعية مشابهة لتأثيرات الكورتيزول. ولكن يختلف نسبة الفعالية الستيروئيدية السكرية *glucocorticoid* إلى الفعالية الستيروئيدية الملحية *mineralocorticoid*.

بعض الستيروئيدات القشرانية الطبيعية والتصنيعية مع القوة بالنسبة لكل واحد مقارنة بالهيدروكورتيزون

SHORT TO MEDIUM-ACTING Glucocorticoids

	Anti-Inflammatory	Salt-Retaining	Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	20	Oral, injectable, topical
Prednisolone	5	0.3	5	Oral, injectable



Intermediate-acting glucocorticoids

	Anti-Inflammatory	Salt-Retaining	Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
Triamcinolone	5	0	4	Oral, injectable, topical

Long-acting glucocorticoids

	Anti-Inflammatory	Salt-Retaining	Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
Betamethasone	25-40	0	0.6	Oral, injectable, topical
Dexamethasone	30	0	0.75	Oral, injectable, topical

استعمالات الستيروئيدات القشرانية السكرية

إن المشابهات التصنيعية للكورتيزول مفيدة في معالجة مجموعة واسعة من الأمراض. وتأتي فائدة هذه الستيروئيدات التصنيعية من خلال قدرتها على التثبيط المناعي للالتهاب وتعديل وظائف الكريات البيضاء. وهذه العناصر مفيدة في الاضطرابات التي تكون فيها استجابة الجسم هي المسؤولة عن مظاهر المرض.

Disorder	Examples
Allergic reactions اضطرابات تحسسية	Asthma الربو , bee stings لسع النحل , contact dermatitis التهاب الجلد التماسي , drug reactions تداخلات دوائية , allergic rhinitis التهاب الأنف التحسسي , نقل الأعضاء
Inflammatory conditions of bones and joints التهابات المفاصل والعظام	Arthritis, rheumatoid arthritis التهاب المفاصل الرثياني

- ولطالما الستيروئيدات القشرانية ليست شافية، فإن العملية المرضية قد تستمر بينما المظاهر السريرية لها قد تم تثبيطها أو إخفاؤها.
- لذلك فإن المعالجة المزمّنة بهذه الأدوية يجب أن تجري بعناية فائقة فقط عندما تكون خطورة الأعراض تستحق استعمالها.
- وبشكل عام فإن المحاولات يجب أن تكون لإبقاء العملية المرضية تحت التحكم وباستعمال مشتق متوسط التأثير مثل *prednisone* و *prednisolone* مع إبقاء الجرعة منخفضة قدر الإمكان.



السمية Toxicity

- بشكل عام فإن استعمال الستيروئيدات القشرانية السكرية لفترة قصيرة (أقل من اسبوعين) لا يحدث تأثيرات جانبية خطيرة، ومع ذلك قد تحدث بعض الاضطرابات خاصة القرحة الهضمية.
- عند استعمالها أكثر من أسبوعين ستحدث اضطرابات خطيرة تتفاوت شدتها ما بين شخص وآخر وهي على العموم: وجه مكتنز بالشحوم ودائري الشكل (وجه قمري). وتميل الشحوم إلى إعادة التوزع من الأطراف إلى الجذع وخلف الرقبة.
- يزداد نمو الشعر الناعم على الوجه ومنطقة الفخذين، كما تظهر حبوب على البشرة تشبه حب الشباب. كما يحدث الأرق وزيادة في الشهية للطعام.
- يحدث أيضاً زيادة في تقويض البروتينات وتحويل الحموض الأمينية المتحررة إلى عملية تصنيع السكريات فيرتفع سكر الدم وتزداد الحاجة إلى الأنسولين ويؤدي ذلك إلى زيادة الوزن، وترسب الشحوم في الأحشاء وإلى ضعف البنية العضلية وترقق الجلد مع ظهور كدمات. وأخيراً يحدث للمريض هشاشة عظام والداء السكري.
- عملية التئام الجروح تصبح أصعب لدى المريض.

احتياطات خاصة

- إن المريض الذي يعالج بالستيروئيدات السكرية يجب أن يجري فحصه بعناية لاحتمال ظهور ارتفاع سكر الدم، احتباس الصوديوم والوذمة أو ارتفاع الضغط، هبوط بوتاسيوم الدم، القرحة الهضمية، هشاشة العظام، وظهور التهابات مخفية.
- كما يجب إبقاء الجرعة منخفضة قدر الإمكان.

مضادات الاستطباب

تعطى الستيروئيدات القشرانية السكرية بحذر شديد لدى هؤلاء المرضى المصابين بما يلي:

القرحة الهضمية، ارتفاع الضغط الدموي، أمراض انتانية محددة مثل داء السل، الداء السكري، هشاشة العظام، ارتفاع ضغط العين.

ANESTHETICS

المخدرات

لمحة عامة

المخدرات العامة أساسية للمعالجة الجراحية، لأنها تمنح المريض قدرة على تجاهل الألم وتفقد الوعي طيلة العمل الجراحي، كما تسبب ارتخاء العضلات الهيكلية وتثبط المنعكسات غير الضرورية أثناء الجراحة.

لا يوجد دواء محدد يمكن له أن يعطي التأثير السريع والآمن.

هناك أدوية تعطى ما قبل إحداث التخدير العام وتفيد في جعل المريض أكثر هدوءاً وتخفف الألم وتحدث حماية من التأثيرات الغير مرغوبة اللاحقة التي قد تتسبب بها إجراءات التخدير.

تقدم المخدرات العامة القوية إما عبر الاستنشاق أو عبر التقديم الوريدي.

الكيتامين KETAMINE

الكيتامين *Ketamine* هو مخدر قصير الفعل، ويحدث تخدير يجعل المريض فاقدًا للوعي ولكنه قد يبدو متيقظاً ولا يشعر بالألم، وهذه القدرة للدواء تجعل المريض يشعر بالهدوء والنسيان وعدم القدرة على الحركة.

هذا الدواء منحل بالدم ويستطيع الدخول إلى الدوران الدماغي سريعاً، ولكنه يتوزع إلى أعضاء وأنسجة أخرى.

يستخدم الكيتامين أساساً لدى الأطفال واليافعين للإجراءات الجراحية السريعة.

LOCAL ANESTHETICS

المخدرات الموضعية

إن المخدرات الموضعية **Local anesthetics** تطبق موضعياً عموماً وتحجب النقل العصبي للسيالة العصبية الحسية من المحيط إلى المركز.

المخدرات الموضعية تلغي الإحساس (وبجرعات أكبر تلغي الفعالية الحركية) في منطقة محدودة من الجسم دون أن تؤدي إلى فقدان الوعي.

إن الأعصاب الصغيرة التي تنقل إحساس الألم والفعالية العصبية التلقائية هي الأكثر حساسية للفعل الدوائي للمخدرات الموضعية.

إن أكثر مركبات المخدرات الموضعية استخداماً هي *bupivacaine*،
mepivacaine، *lidocaine*

والليدوكائين *lidocaine* هو أكثر هذه المخدرات استعمالاً.

بدرجة حموضة الجسم PH الفيزيولوجية الطبيعية ، فإن هذه الأدوية تتشرد وتتداخل مع المكون البروتيني لقناة الصوديوم لتثبيط وظيفتها وبذلك تنتج الفعل المخدر الموضعي.

تختلف المخدرات الموضعية ما بين بعضها بفترة بدء التأثير وفترة التأثير.

لدى إضافة الإيبينفرين للمخدرات الموضعية، فإن معدل امتصاصها إلى الدوران العام ينقص، وهذا ما يؤدي إلى إنقاص سميتها الجهازية وإطالة فترة التأثير.

التأثيرات الجانبية لها تنتج من امتصاصها الجهازية لكميات كبيرة منها عندما يتم تقديمها موضعياً.

تشمل التأثيرات غير المرغوبة الأكثر شيوعاً: نوبات عصبية، فشل القلب.