



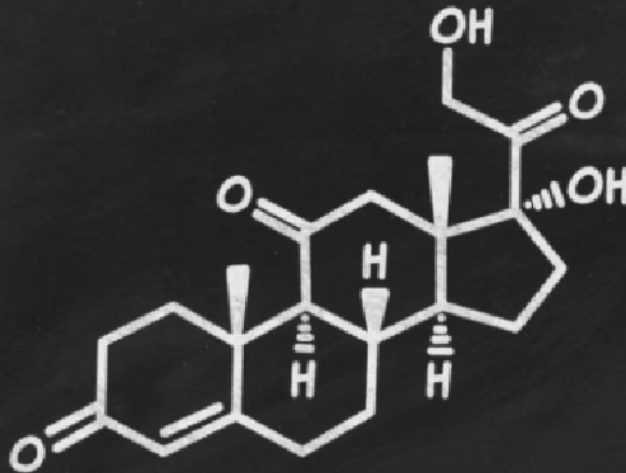
جَامِعَة
الْمَنَارَة
MANARA UNIVERSITY

الستيروئيدات القشرية السكرية

Glucocorticoids (GCs)

كيمياء صيدلانية (2)

CORTISONE



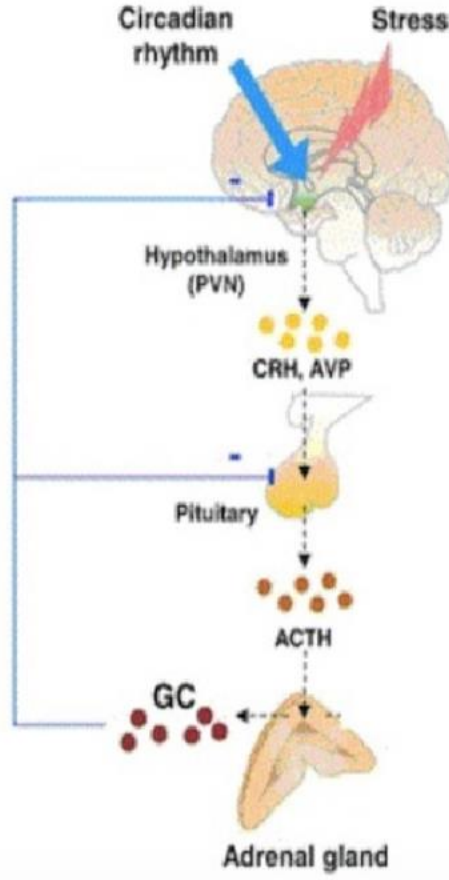
1. مقدمة حول الستيروئيدات القشرية Corticosteroids

الهرمونات الستيروئيدية (Steroid hormones) : هي مركبات ستيروئيدية تلعب دور الهرمونات في جسم الكائن الحي. تصنف حسب منشئها إلى ستيروئيدات قشرية نسبة إلى قشر الكظر حيث يتم إنتاجها (وستيروئيدات جنسية) تفرز من الغدد التناسلية والمشيمة. تصنف أيضا تبعا لأنواع مستقبلاتها إلى خمسة زمر اثنان منها قشرية، الستيروئيدات السكرية والستيروئيدات المعدنية. وثلاثة منها تناسلية هي الأندروجينات والإستروجينات والبروجستيرونات. يضاف إليها مشتقات الفيتامين دال التي تسلك سلوك مشابه للهرمونات الستيروئيدية وتملك مستقبلات خلوية مماثلة لها.

يتم إفراز الهرمونات الستيروئيدية عبر ثلاث غدد ستيروئيدية: قشرة الغدة الكظرية، الخصيتين، والمبيضين. أثناء الحمل يتم إفرازهم بواسطة المشيمة. جميع الهرمونات الستيروئيدية مشتقة من الكوليسترول ويتم نقلها عبر مجرى الدم إلى أعضاء مختلفة من الجسم حيث تنظم هذه الهرمونات عدد واسع من الوظائف الفيزيولوجية. تتمتع الستيروئيدات القشرية والهرمونات الجنسية بالكثير من الصفات المشتركة. حيث أن كليهما ستيروئيدات، وبالتالي فإن القواعد ذاتها تحدد بنيتها والكيمياء المتعلقة بها وتسميتها.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



للهرمونات الستيرويدية دور هام في تنظيم كل من الإستقلاب (الأيض)، العمليات الإلتهابية، وظائف المناعة، التوازن الملحي المائي (الأسموزي) وتطور الصفات الجنسية للفرد.

تتوضع الغدة الكظرية فوق الكليتين. يفرز لب الكظر الكاتيكولأمينات، بينما يصنع قشر الكظر الهرمونات الستيرويدية المعروفة بالستيروئيدات القشرية.

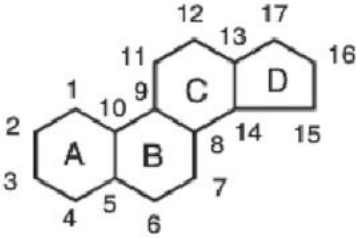
بنية الستيروئيدات

تعد الستيروئيدات هرمونات داخلية المنشأ. تشترك جميعها ببنية عامة رباعية الحلقة، كما هو موضح بالشكل، لكنها تختلف عن بعضها بعضا فيما يتعلق بالمتبادلات والمجموعات الوظيفية الداخلة في بنيتها.

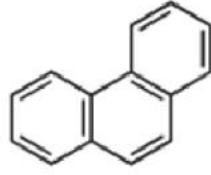
تملك الستيروئيدات القشرية ميكل بريغنان pregnane وهو الستيرويد الذي يملك سلسلة جانبية عند الموضع 17 مكونة من ذرتي كربون.



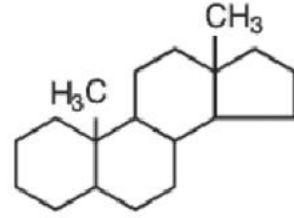
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



Steroid template

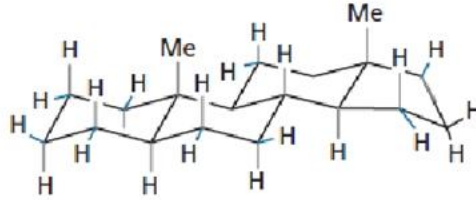
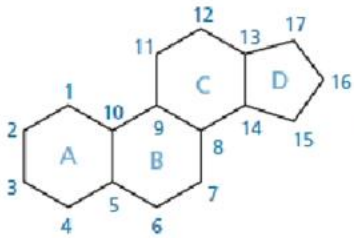


Phenanthrene



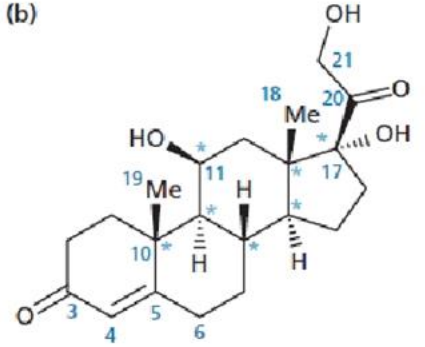
Steroid backbone

(a)



Axial bonds are in grey
equatorial bonds are in blue

(b)



Cortisol (Hydrocortisone)

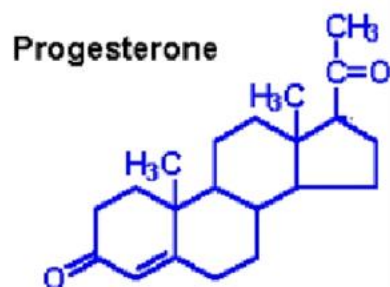
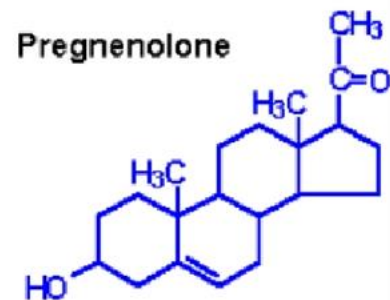
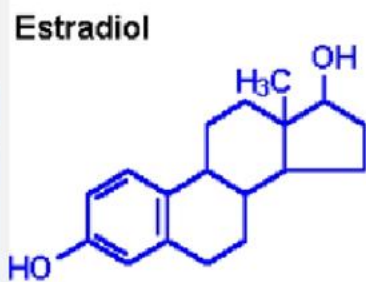
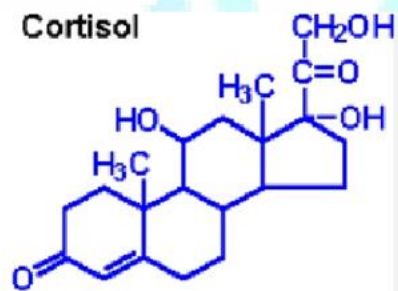
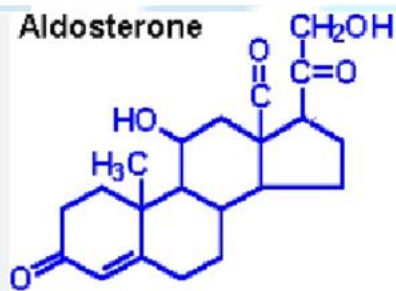
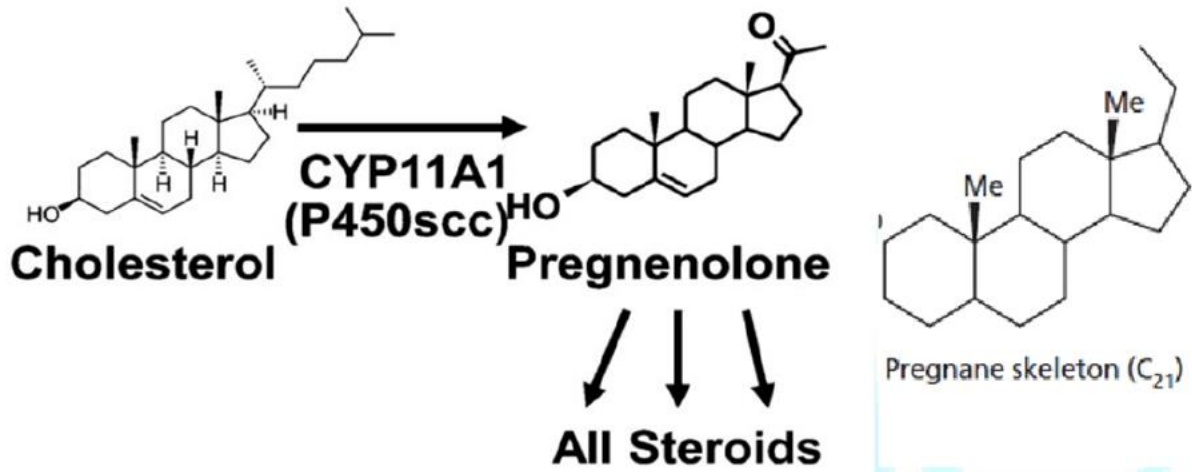
بالنسبة للستيروئيدات البشرية تتطابق الكيمياء الفراغية لحلقاتها في حال كانت جميعها مشبعة حيث تملك حلقاتها السداسية الثلاث هيئة الكرسي، تملك بنيتها العديد من مراكز عدم التناظر إلا أن مصاوغها فراغيا واحدا فقط ينشأ بشكل طبيعي. للكورتيزول 7 مراكز عدم تناظر لكن لا يتشكل بشكل طبيعي إلا مصاوغ فراغي واحد مبين بالشكل السابق.

تسمية الستيروئيدات: المتبادلات متبادلات α إذا توضع تحت مستوي هيكل الستيروئيدات ومتبادلات β فوق المستوي. كما يتم الإشارة إلى موضع الرابطة المضاعفة بالرمز Δ .

جامعة
المنارة



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY





جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

تعد الستيروئيدات مركبات كارهة للماء بسبب هيكلها الكربوني الكبير وهذه سمة مهمة لأنه يتوجب على الهرمونات الستيروئيدية أن تعبر الغشاء الخلوي حتى تتمكن من التأثير مع المستقبلات الستيروئيدية داخل الخليوية وتملك جميع الستيروئيدات المهمة داخلية المنشأ مجموعات وظيفية قطبية كالأغوال والفينولات والكيونات وتلعب دوراً حاسماً في عملية ارتباط الستيروئيدات مع مستقبلها الهدف، إلا أن وجودها لا يغير من الطبيعة الكارهة للماء التي يتمتع بها كامل الجزيء.

بما أن معظم الستيروئيدات هي هرمونات فإنها تتواجد في الجسم بكميات صغيرة جداً (أقل من 1 ملغ). يمثل الكوليسترول استثناء لهذه القاعدة والذي يوجد بكميات أكبر بكثير (250 ملغ) حيث يلعب العديد من الأدوار غير الهرمونية.

ستيروئيدات قشر الكظر

تتضمن الستيروئيدات القشرية adrenocorticoids:

- القشرانيات السكرية glucocorticoids ، والتي تنظم استقلاب الكربوهيدرات والبروتينات والسم بشكل رئيس في خلايا الكبد والعضلات والدماغ، كما أنها تتمتع بتأثير مهم مضاد للالتهاب والذي يحدث بمعزل عن تأثيراتها الاستقلابية. من أهم القشرانيات السكرية داخلية المنشأ corticosterone و cortisone و cortisol الذي يعرف أيضاً بـ hydrocortisone.

- والستيروئيدات المعدنية (القشرانيات المعدنية mineralocorticoids) : والتي تؤثر على التوازن الملحي واحتباس الماء عبر الاحتفاظ بأيونات الصوديوم في الخلايا الكلوية (مثل الألدوستيرون). ويعد الألدوستيرون من أهم القشرانيات المعدنية، وهو ينتج من المنطقة الكبيبية في قشرة الكظرية وإطلاقه يحفز بواسطة أنجيوتنسين 2- بشكل رئيسي بالإضافة للهرمون الموجه لقشر الكظر وكذلك مستويات البوتاسيوم.

يعد الفلوروكورتيزون من أبرز القشرانيات المعدنية المصنعة. أما من مثبطات القشرانيات المعدنية المهمة فهي spironolactone و Eplerenone.

من الآثار الجانبية.

القشرانيات السكرية

التأثير الفيزيولوجي:

✓ تأثير استقلابي:

استقلاب السكريات : تؤدي إلى زيادة سكر الدم Hyperglycemic .

استقلاب البروتينات: proteolysis تسرع في الاستقلاب العام (هادم).

Dr. Nathalie Moussa

Manara University- Faculty of Pharmacy

استقلاب الشحوم : تقوم بدور lipolysis في بعض المناطق وتؤدي إلى تراكم الشحوم في بعض مناطق الجسم (Moon face).

استقلاب الكالسيوم : تؤدي إلى نقص في تكلس العظام كما أنه يحلل الكولاجين مما يؤدي إلى تخلخل العظام Osteoporosis.

استقلاب الماء والكهارل: تقوم بنفس دور القشرانيات المعدنية (احتباس الماء والصوديوم ونقص البوتاسيوم) ولكن بشكل ضعيف.

✓ تأثير على الغدد الصماء : تثبيط فعالية الغدة النخامية والغدة الدرقية والغدد الجنسية.

✓ تأثير على الجهاز المناعي: تثبط وظيفة B cells ويوقف إنتاج Antibodies ويثبط وظيفة T cells بالتالي يوقف إنتاج السيتوكينات (الانترفيرونات والانترلوكينات و.....) وتثبط فعالية البالعات وتوقف إفراز الهيستامينات من الخلايا البدينة وتثبط إنزيم الفوسفوليبياز A2 وبالتالي توقف إنتاج البروستاغلاندينات والليكوترينات.

✓ تأثير على الدم: تخرب النسيج اللمفاوية في مستوى العقد والطحال، تحرض على زيادة إنتاج الكريات الحمراء ومتعددة النواة المعتدلة، تنقص نسبة الغلوبولين في الدم وتعد من كاببات المناعة وهذا مما يؤدي إلى إضعاف مقاومة الجسم للإنتانات.

✓ تأثير على الجملة العصبية المركزية: تؤثر في نشاط الدماغ حسب الجرعة المستخدمة (Initial euphoria followed by depression)

✓ ترفع ضغط العين

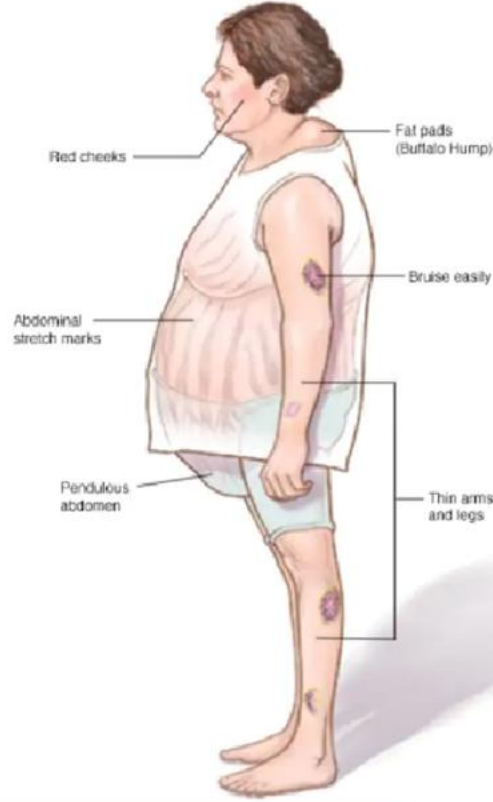
✓ تأثير على الجهاز القلبي الوعائي: ترفع الضغط باحتباس الماء والصوديوم، وأيضا الصوديوم يزيد حساسية الأوعية للكاتيكولامينات.

✓ تأثير على الجهاز الهضمي: تنبه إفراز حمض هيدروكلوريد في المعدة مايسبب حدوث حروق معدية أو قرحة وتؤثر في أنزيم الببسين.

يمكن أن يؤدي حدوث عدم التوازن في هذه الستيروئيدات إلى ظهور أمراض معينة، على سبيل المثال تؤدي زيادة القشرانيات السكرية إلى حدوث متلازمة كوشينغ cushing's syndrome في حين يؤدي نقصها إلى حدوث داء أديسون Addison's disease وتؤدي زيادة القشرانيات المعدنية إلى متلازمة كون conn's syndrome.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



- تلعب القشرانيات السكرية دوراً سريرياً مهماً في المعالجة بالإعاضة replacement therapy لداء أديسون (هيدروكورتيزون) كما تم استعمالها أيضاً كمضادات التهاب وكابتات للمناعة في حالات عديدة كالربو وفرط الحساسية والتهاب المفاصل الروماتويدي والسرطان والأمراض ذات التأثيرات الالتهابية وأمراض المناعة الذاتية.
- إن أحد أهم التطبيقات العلاجية للقشرانيات السكرية هو استعمالها كعوامل مضادة للالتهاب. لسوء الحظ تعاني القشرانيات السكرية داخلية المنشأ من حقيقة امتلاكها لتأثيرات قشرانية معدنية وتأثيرات كابته للمناعة، والتي تتسبب بوذمات وزيادة إمكانية التعرض للعدوى.
- تؤثر القشرانيات السكرية على عدد كبير من الإنزيمات ضمن عدة أنماط من الخلايا كي تؤدي دورها بالاستقلاب وهذا يعني أن لها عدداً كبيراً من الآثار الجانبية غير المرغوبة. لذلك من الأفضل استعمال القشرانيات السكرية على شكل عوامل موضعية مضادة للالتهاب.
- تم العمل على تصميم قشرانيات سكرية تعمل موضعياً عند موضع التطبيق ومن ثم تستقلب بسرعة في الدوران الدموي بحيث لا تتمكن من العمل على أهداف أخرى.
- هناك بعض القشرانيات السكرية التي يمكن إعطاؤها فمويًا والتي تم تصميمها بحيث تتمتع بأقل قدر ممكن من الآثار الجانبية.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

مدة التأثير	الفعالية المعدنية	الفعالية المضادة للالتهاب	قشرانيات سكرية
Short (12 ساعة تقريبا)	1	1	Cortisol (Hydrocortisone)
Short	0.8	0.8	Cortisone
Short	0.3	4	Prednisone-Prednisolone
Short	0.1	5	Methylprednisolone
Intermediate (24 ساعة تقريبا)	0	5	Triamcinolone
Intermediate	0	10	Paramethasone
Long (48 ساعة تقريبا)	0	30	Dexamethasone
Long	0	30	Betamethasone
			قشرانيات معدنية
-	500	10	Aldosterone
-	250	10	Fludrocortisone

الجرات الدوائية:

الامتصاص: كل القشرانيات السكرية تمتص بشكل كامل وبسرعة بكل طرق الإيتاء حسب طريقة الإيتاء الخاصة بها.

التوزع: ترتبط ببروتين البلازما (غلوبولين) بنسبة 85% و 10% يرتبط بالألبومين و 5% حرة أو مرتبطة ببروتينات أخرى.

الاستقلاب كبدي والإطراح كلوي.

العمر النصف: العمر النصف للكورتيكوزول من 60-90 دقيقة في بلازما الدم وهذا يختلف عن مدة التأثير بسبب التأثير الجيني للكورتيكوزونات.

آلية التأثير:

بعد عبور الكورتيكوزونات للأغشية الخلوية (Surface receptors) تنتقل عبر نواقل (Cytoplasmic carriers) لتدخل إلى داخل النواة (DNA receptor \ Intracellular receptors) وتؤثر بالتعبير

الجيني، وهذا مايفسر ببطء بداية التأثير. بعض التأثيرات تظهر بسرعة (نصف ساعة) وهذا ماقاد العلماء للاعتقاد بأن للكورتيزونات Non genomic effect.

مضاهئات الكورتيزول ذات الفعالية الفموية

تم اكتشاف إمكانية قيام الكورتيزون بتخفيف اعراض التهاب المفاصل الروماتويدي لكن الكورتيزون يتحول بسرعة في الكبد إلى كورتيزول، تم تخليق العديد من مضاهئات الكورتيزول والتي سمحت بتحديد السمات المهمة والمجموعات الوظيفية المهمة لإظهار فعالية قشرانية سكرية.

تبين ان كل المجموعات الوظيفية مهمة حيث أن نزع أي من هذه المجموعات سوف يؤدي إما إلى نقص الفعالية أو ازالتها. ثم بينت الدراسات أن بالإمكان زيادة الفعالية عبر ادخال متبادلات إضافية والذي يسمح بنزع إحدى المجموعات الوظيفية الأصلية.

- إن إدخال متبادل α 9-F يعطي مركب fludrocortisone الذي يتمتع بفعالية أشد بـ 10 أضعاف لكن ازدادت تأثيراته المعدنية بنحو 300-600 ضعف.
- يؤدي ادخال رابطة مضاعفة إضافية في الموقع Δ 1 إلى زيادة الفعالية بمقدار 4 أضعاف دون زيادة التأثيرات القشرية المعدنية كما في prednisone و prednisolone.
- من المجدي إدخال متبادل ميتيل أو فلور عند الموضع α 6 لأنه يعمل على حصر الاستقلاب عند هذا الموضع كما في methylprednisolone. إدخال متبادلات عند الموضع C16 كمجموعة الميتيل أو الهيدروكسيل تؤدي إلى زوال الفعالية القشرانية المعدنية من المضامئ الحامل لمتبادل الفلور. أدى ذلك إلى تطوير كل من dexamethasone ، triamcinolone ، flumetasone pivalate ، betamethasone والتي تتصف جميعها بازدياد الفعالية القشرانية السكرية مع آثار جانبية تكاد تكون معدومة فيما يتعلق بالفعالية القشرانية المعدنية.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

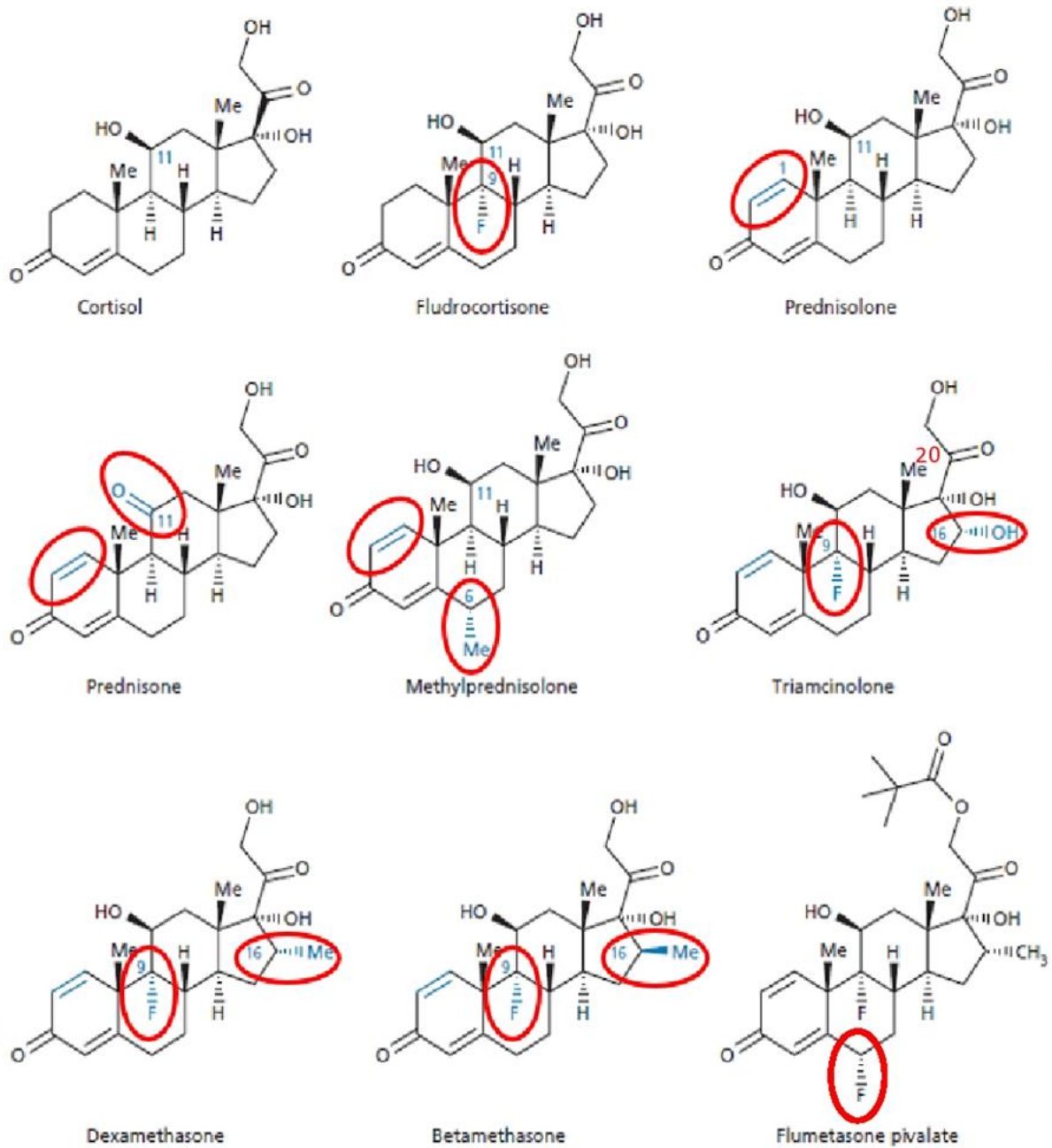


FIGURE CS6.3 Analogues of cortisol.

2. القشرانيات السكرية الموضعية كعوامل مضادة للالتهاب

3. 1. مضاهئات الكورتيزول



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

يتم تطبيق القشرانيات السكرية عادة موضعيا بعلاج التهابات الجلد، يعد triamcinolone acetonide أحد أهم هذه العوامل.
تحسين الامتصاصية:

- تقوم مجموعة أستونيد acetonide group بربط المتبادلات الكحولية في الموضعين C-16 و C-17 ضمن بنية تريامسينولون مما يؤدي إلى إنقاص قطبية الجزيء، يؤدي هذا إلى امتصاص جلدي أفضل وازدياد الفعالية بمقدار 1000 ضعف مقارنة مع تريامسينولون نفسه. في حال تم حقن هذه المركبات تحت الجلد فإنها تتمتع بنفس الفعالية، من غير الواضح بعد فيما إذا كانت مجموعة الأستونيد تعمل كطليعة دواء وتستقلب بسرعة فور وصولها إلى الأنسجة أو أنها تعمل على زيادة الارتباط مع المنطقة الكارمة للماء ضمن مستقبلات القشرانيات السكرية.
من العوامل المستعملة سريريا: flunisolide ، flucinonide ، flucinolone acetonide.

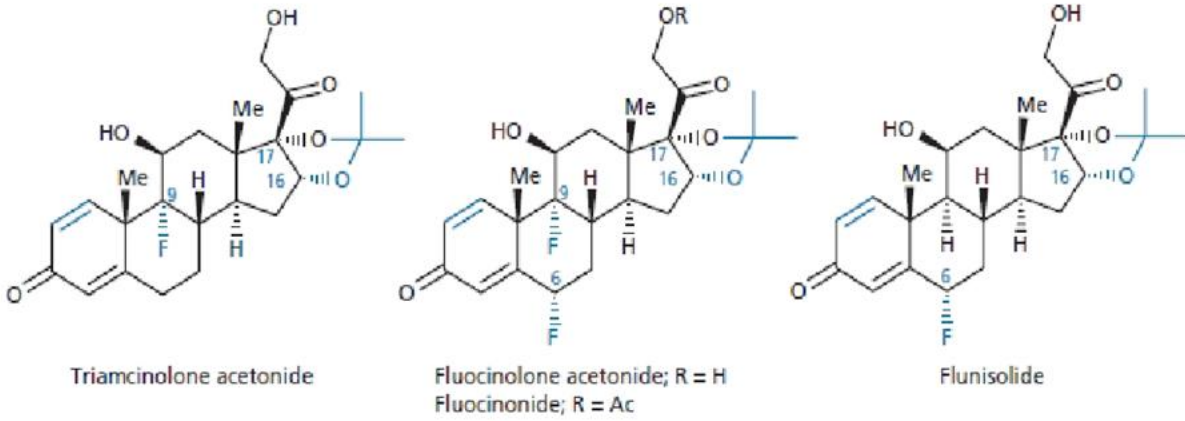


FIGURE CS6.4 Steroid acetonides used as topical agents.

- يمكن أيضا تحسين الامتصاصية عبر الجلد عبر أسترة واحدة أو أكثر من المجموعات الكحولية. تعد الاسترات الفوسفاتية الموافقة أقل فعالية، مما يقدم دليل على أهمية الخاصة الكارمة للماء بالنسبة إلى فعالية العوامل الموضعية المضادة للالتهاب. استعملت شركة Glaxo هذه الاستراتيجية لتطوير العوامل الفعالة سريريا والمعروفة بـ betamethasone 17-valerate ، beclomethasone dipropionate ، betamethasone dipropionate



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

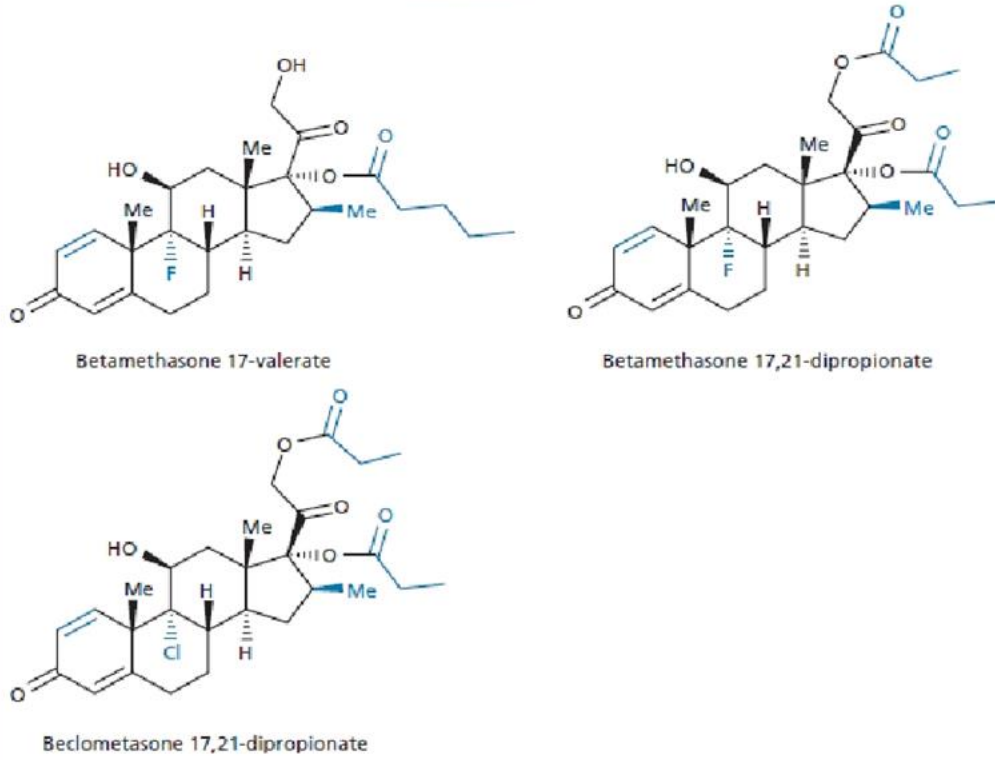


FIGURE CS6.5 Clinically useful esters and analogues of betamethasone.

3.2. الستيروئيدات منزوعة الاكسجين عند الموضع 21

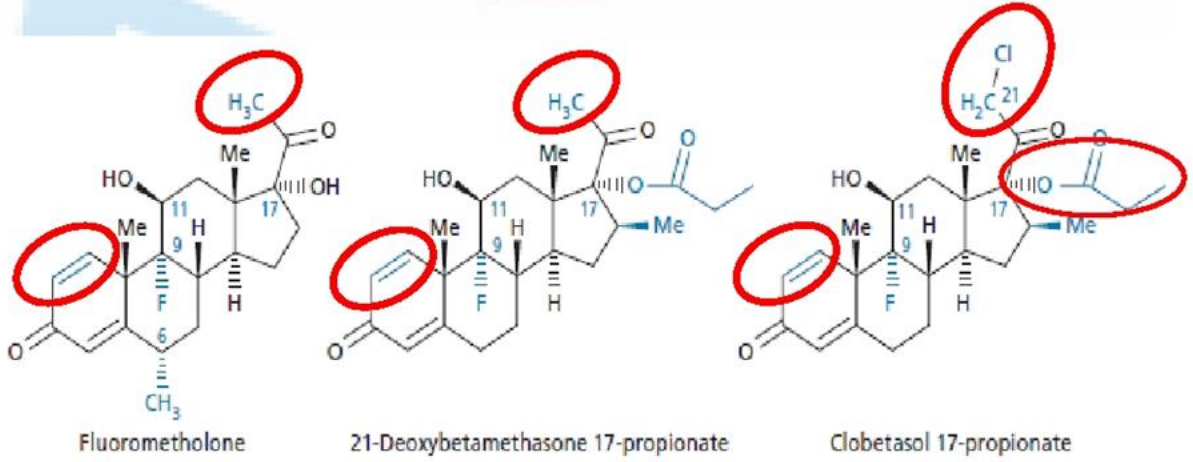
يؤدي نزع مجموعة الهيدروكسي عند الموضع 21 من بنية الكورتيزول إلى إزالة الفعالية، لكن يمكن استعادة الفعالية عبر إضافة متبادلات مشابهة لما ذكر سابقاً.

- إدخال رابطة مضاعفة إضافية إلى الحلقة A إلى جانب المتبادلات على ذرتي الكربون C-6 و C-7 أدى إلى الحصول على مركب fluometholone.
- تؤدي أسترة المجموعة الكحولية عند الموضع 17 (17-OH) إلى امتصاص أفضل عن طريق الجلد وازدياد الفعالية الموضعية مثال: 21-deoxybetamethasone 17- propionate
- تم الحصول على أفضل فعالية عند إضافة كلور أو فلور مع استر قصير السلسلة عند C-17 مثال clobetasol propionate

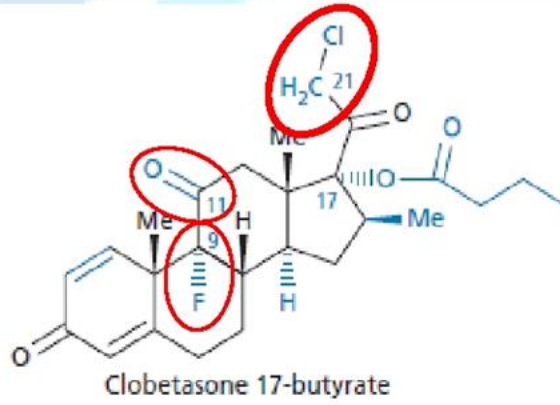
المنارة



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



3.3 . الستيروئيدات الكيتونية عند الموضع 11



4.3 . المضاهرات التي تم فيها تعديل السلاسل الجانبية عند الموضع C-17

تعد سلسلة الكربون المكونة من ذرتي كربون عند الموضع 17 مهمة بالنسبة للفعالية. المركب الحامل لمجموعتي استر سوف يكون فعالاً عند موضع التطبيق لكن عند وصوله إلى الدوران الدموي سوف تتحلله مائتان المجموعتين لينتج مركب غير فعال مما يقلل فرصة ظهور آثار جانبية غير مرغوبة.

- الاسترات المثالية كانت α 17- propionate و β 17- fluoromethyle ثم تم اكتشاف فائدة التيو استر (β 17-fluoro, ethyle) مما أدى إلى الحصول على **Fluticasone propionate** وهو مركب مهم سريريًا يتمتع بألفة شديدة تجاه المستقبلات الهدف كما يتمتع بفعالية عالية وتوافر بيولوجي فموي ضعيف (1%) بسبب ضعف ذوبانه وسرعة استقلابه بالكبد.

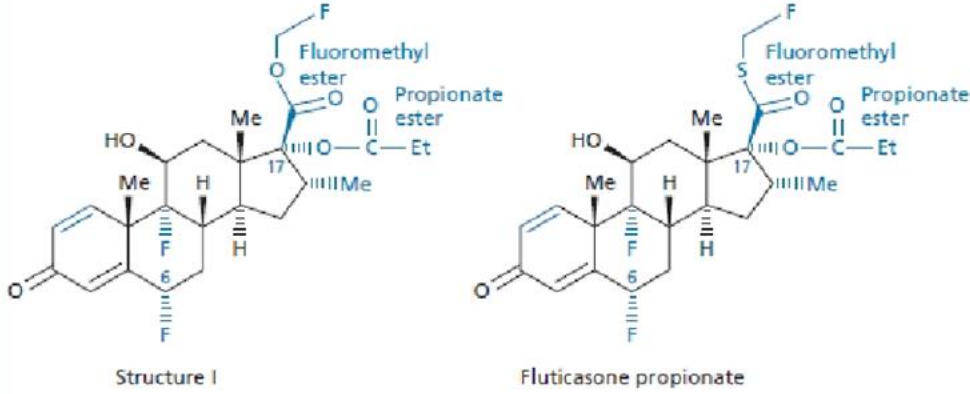


FIGURE CS6.8 Development of fluticasone propionate.

3 . 5 . القشرانيات السكرية المستعملة في الربو

تستعمل القشرانيات السكرية كعوامل مضادة للالتهاب في معالجة الربو، يتم إعطاؤها انشاقيا بهدف الحد من آثارها الجانبية الناجمة عن وصولها إلى الدوران الدموي. هذا الحد طبيعيا غير مطلق حيث يتم ابتلاع نسبة محددة ولكن تخضع معظم القشرانيات السكرية المستعملة في الربو إلى استقلاب سريع في الكبد والأهم هو الجرعة المستنشقة التي يتم امتصاصها عبر الرئتين وصولاً إلى الدوران الدموي لذلك من المهم أن تكون القشرانيات السكرية المستعملة في معالجة الربو حساسة تجاه عملية التعطيل الإنزيمية عند وصولها إلى الدم، على سبيل المثال بواسطة إنزيمات الإستراز.

- يعد دواء beclomethasone dipropionate أحد القفزات النوعية في معالجة الربو حيث يستعمل على شكل inhaler
- والأدوية budesonide, mometasone furoate, fluticasone propionate, ciclesonide.
- يعد budesonide مثالا عن الجيل الجديد من القشرانيات السكرية غير المهلجنة: على الرغم من اختفاء المتبادلات الهالوجينية إلا أن طبيعة الأستال هي صفة مفتاحية تمنح الجزيء فعالية موضعية شديدة مضادة للالتهاب. تزيد مجموعة الأستال من الطبيعة الكارهة للماء للمركب مؤدية إلى إطالة فترة بقائه ضمن نسيج الرئة، يتمتع بألفة شديدة تجاه المستقبلة كما أنه يتمتع بفعالية مضادة للالتهاب أعلى من فلوتيكازون- بروبيونات، على العكس من ذلك فإن فعاليته المجموعية أقل بـ 4-7 مرات نتيجة استقلابه الشديد بواسطة إنزيمات السيتوكروم P450 (CYP3A4) عبر المرور الكبدي الأول لتنتج مستقبلات أقل فعالية بكثير.
- Ciclosonide (soft steroid): طلبه دواء يتم تفعيلها بإنزيمات الإستراز ضمن أنسجة الرئة والتي تقوم بحلمهة الاستر عند C-17 لتحرر الكحول الموافق. المركب الناتج فعال يتمتع بمفعول مديد



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

- ضمن الرئة ولكنه تأثيراته الجهازية تكاد تكون معدومة رغم مقدرته على الوصول إلى الدوران وذلك بسبب استقلابه السريع في الكبد من قبل P450 إلى منتجات غير فعالة.
- أدى تخليق حلقات متغايرة عند الكربون 17 إلى الحصول على فعالية موضعية شديدة مضادة للالتهاب كما في مركب mometasone furoate

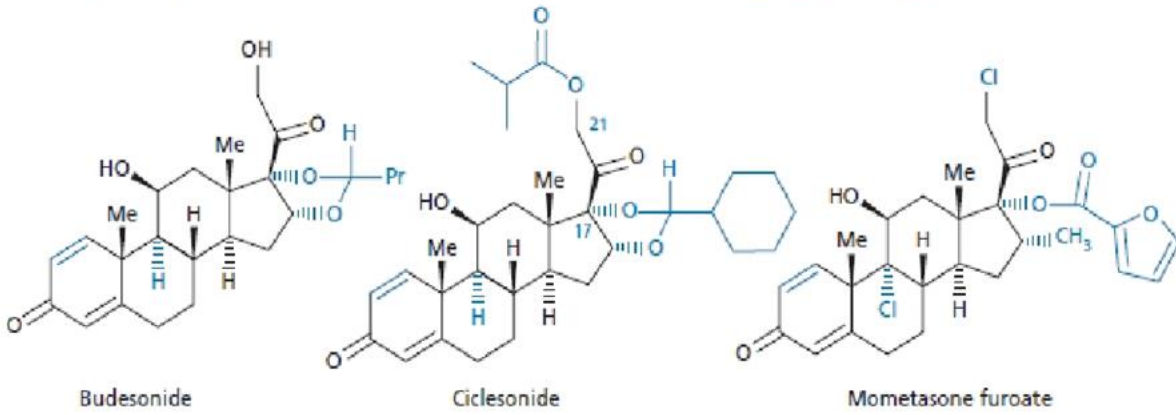


FIGURE CS6.9 Glucocorticoids used in the treatment of asthma.

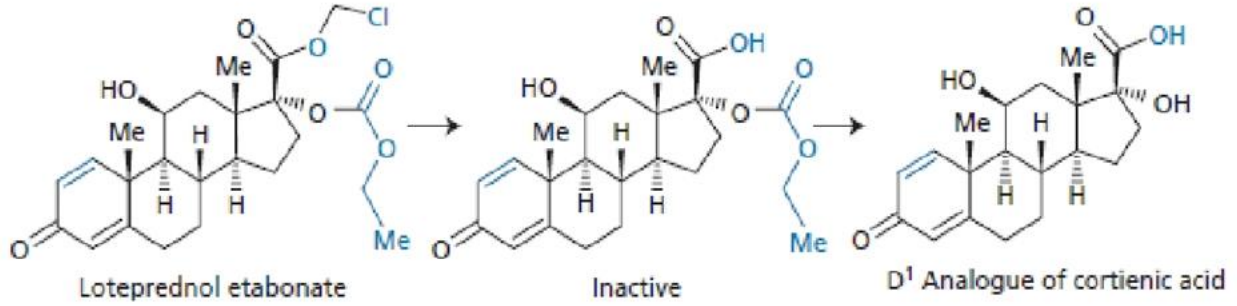
6.3 . القشرانيات السكرية المستعملة في طب العيون

من هذه الأدوية المستعملة موضعياً كمضادة للالتهاب في طب العيون: dexamethasone, prednisolone, hydrocortisone, betamethasone sodium phosphate, fluorometholone, rimexolone, prednisolone sodium phosphate, acetate

- من الآثار الجانبية الزرق وتشكل الساد ويعتقد ان سبب ذلك وجود الكيتون عند الكربون 20 والتي تؤدي إلى تشكل أسس شيفف schiff bases مع ثمالات الليزين ضمن بنية البروتينات، يتبعها تفاعل إعادة ترتيب يكتنف مجموعة الهيدروكسيل عند الموضع C-21 لينجم عن ذلك نواتج إضافة مرتبطة مع الأمين.
- للتغلب على هذه المشكلة تم تصميم مركبات لينة soft تستقلب بسرعة في الدوران الدموي لتشكل مركبات غير فعالة. (حمض الكورتينييك مستقلب غير فعال للكورتيزول واستخدم كمركب قائد لتصميم هذه الأدوية)
- مثال عن الجيل الأول للأدوية اللينة هو مركب loteprednol etabonate: قطرة عينية لتخفيف تورم العينين المسبب بالحساسية، بعض الالتهابات العينية.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



إذا: ماهي سمات الجيل الأول من القشرانيات السكرية؟

- ✓ رابطة مضاعفة إضافية في الحلقة A جيدة بالنسبة للفعالية
- ✓ تحتوي على استر كلورو ميتيل او فلوروميتيل عند الكربون $\beta 17$
- ✓ وجود مجموعة ايترا او استر كربوني عند الكربون $\alpha 17$
- ✓ الحلمهة تحدث على مرحلتين: حلماة استرية تعطي مستقلب غير فعال ثم حلمهة الاستر الكربوني الأقل تفاعلية لينتج مضاهئ حمض الكورتينييك
- ✓ استراتيجة استخدام استر كربوني بدل الاستر العادي كانت بهدف منع احتمالية حدوث تفاعل داخل الجزيء لتتشكل أنهيدرات سامة كما في الشكل التالي:

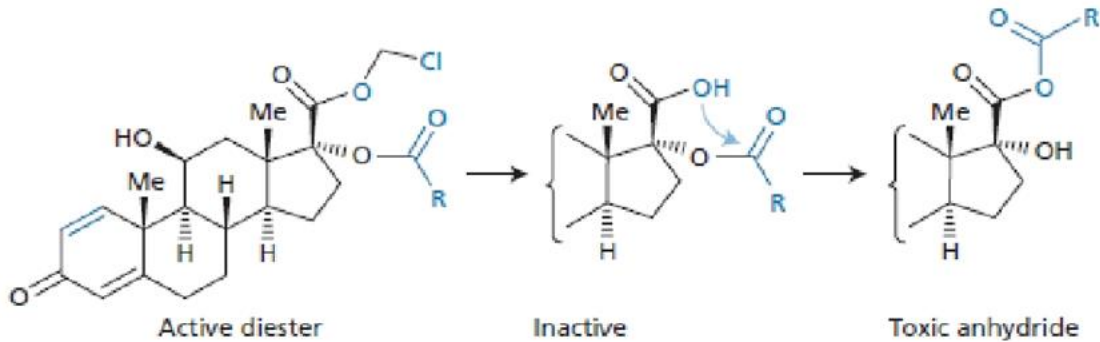


FIGURE CS6.13 Intramolecular reaction leading to toxic anhydrides.

- المركب etiprednol dicloacetate من الجيل الثاني لهذه الأدوية اللينة يستخدم في الربو وداء كرون.
 - ✓ يحتوي مجموعتي استر تقليديتين
 - ✓ تزيد مجموعتا الكلور من سرعة حلمهة الاستر $\alpha 17$ مما يعني حدوث الحلمهة الأولى على هذه الاستر بدلاء من الاستر $\beta 17$ وبالتالي تجنب تشكل الانهيدريد

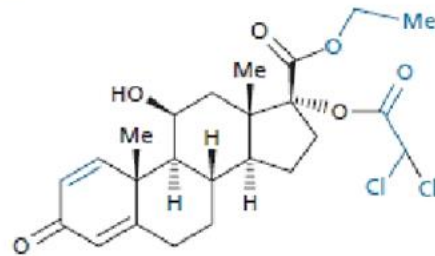
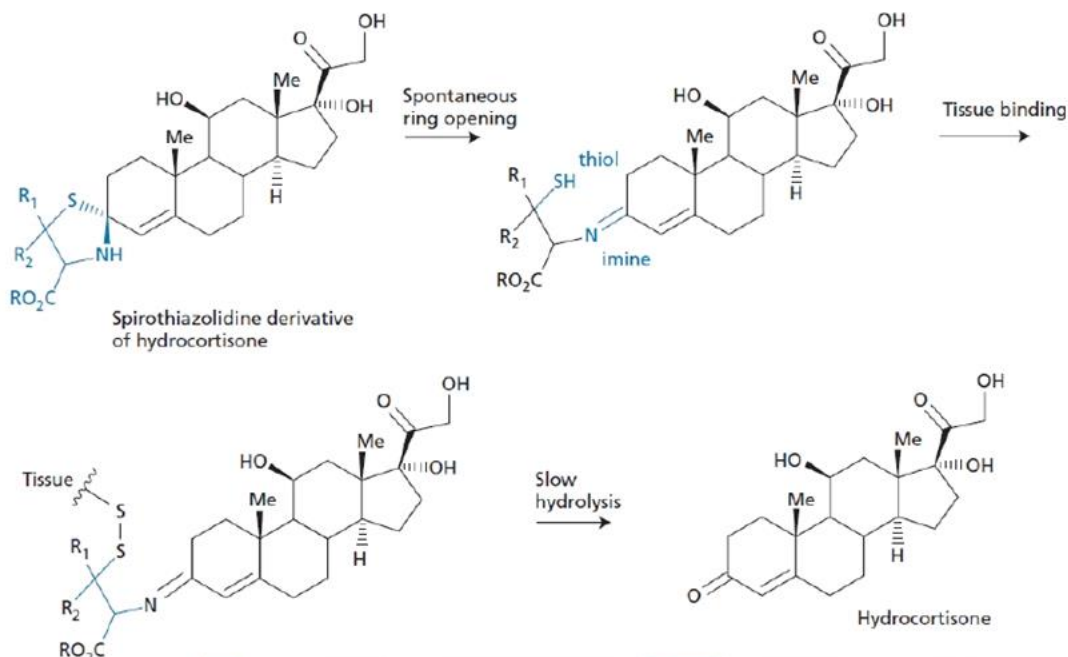


FIGURE CS6.14 Etiprednol dicloacetate.

7.3 . التحرر المستديم للعوامل الموضعية المضادة للالتهاب

باستخدام أسلوب طلائع الأدوية اللينة pro-soft drug approach تم تصميم نظام كيميائي مستديم التحرر للهيدروكورتيزون . عند تطبيق مشتق spirothiazolidine للهيدروكورتيزون موضعياً تبين أنه يخضع لفتح الحلقة بشكل عفوي تلقائي مما ينجم عنه تشكيل مجموعة إيمين ومجموعة تيول. تتفاعل مجموعة التيول هذه مع التيول العائدة لثمالات السيستين الموجودة في البروتينات حيث تصبح مقيدة مع النسيج الموضعي عبر جسر ثنائي السلفيد، في النهاية تتم حلمهة الإيمين ويتحرر الدواء. تبين أن هذا الدواء أشد فعالية من الكورتيزون نفسه حيث يعبر القليل منه فقط الأدمة وصولاً إلى مجرى الدم.



الاعتبارات السريرية

- ✓ يتم تطبيق القشرانيات السكرية سريريا وبشكل رئيسي في معالجة الالتهاب المترابط مع التهاب المفاصل الروماتويدي والربو والحساسية، يجب أن تكون الفعالية المعدنية قليلة إلى مهمة.
- ✓ تطبق موضعيا في الالتهابات الجلدية سواء بشكل كريم أو مرهم، وعلى شكل قطرات في التهابات العين والأذن والأنف أو على شكل أيروسولات aerosols في الربو.
- ✓ ممكن أن تعطى فمويد كما يمكن أن تحقن اسعافيا كما في نوبات الربو الشديدة والصدمة (ميدروكورتيزون لماذا؟؟؟) (لها تأثيرات على الضغط وعلى الوسائط الالتهابية).
- ✓ يدخل ديكساميثازون في بروتوكول علاج الأمراض السرطانية.
- ✓ ممكن حقنها مباشرة في المفصل أو الانسجة الرخوة بهدف علاج التهاب المفاصل من غير المفضل استعمالها المديد عند الأطفال لأنه يسبب كبت نمو عند الأطفال وزيادة التعرض للعدوى خاصة الحماق والحصبة وكبت الغدة التخيامية الوطائية
- ✓ الاعطاء الجهازى قد يسبب اعراض نفسية من كوابيس واكتئاب ونزعة للانتحار
- ✓ القشرانيات السكرية المستخدمة عن طريق الفم: cortisone acetate, cortisol, prednisolone, dexamethasone, methylprednisolone، والطلائع الدوائية الاسترية لكل من betamethasone و dexamethasone
- ✓ لا يتم إيقاف العلاج بشكل مفاجئ وإنما تدريجي حتى يتم تأميل الغدة الكظرية لإفراز ما يكفي من الكورتيزول في الدم (للكورتيزونات negative feedback على الوطاء والنخامى)
- ✓ تحفيز إنضاج الرئتين عند الجنين (Betamethasone). لماذا؟؟؟
- ✓ تؤخذ صباحا على اعتبار أن الكظر يصنعها صباحا بشكل طبيعي.
- ✓ مضادات الاستطباب: السكري، التهاب فيروسي، قرحة، الشهور الأولى بالحمل، ارتفاع الضغط وقصور القلب،

حاصرات الستيروئيدات القشرية السكرية:

- تم تطوير الميفبريستون والذي يشار إليه RU-486 في البداية كحاصر للبروجستيرون اللازم لاستمرار الحمل، كما أظهر فعالية شديدة حاصرة للستيروئيدات المعدنية. يستخدم الميفبريستون مع دواء آخر يسمى الميزوبروستول لإنهاء الحمل خلال عشرة أسابيع من الحمل. ميفبريستون بالجرعات المنخفضة يحصر البروجسترون بشكل انتقائي بينما بالجرعات العالية

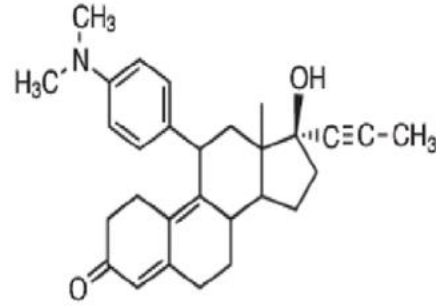


جَامِعَة
الْمَنَارَة
MANARA UNIVERSITY

يحصّر مستقبلات الكورتيزول وهذا يؤثر على Hypothalamic-pituitary-adrenal axis وبالتالي يزيد من الكورتيزول ويضبط Hyperglycemia عند بعض المرضى.

- تثبط عدة أدوية من مضادات الفطور الأزولية من الاصطناع الحيوي. للستيرويدات القشرية يعد الكيتوكونازول أحد الأمثلة على المثبطات الفعالة للاصطناع الحيوي. للستيرويدات الفطرية (ergosterol) مكون هام في الغشاء الخلوي للفطور) في تراكيز منخفضة، ولكنه بتراكيز عالية يثبط CYP3A4 المساهمة في الاصطناع الحيوي. للستيرويدات القشرية كالكورتيزول ولهذا يستخدم في متلازمة كوشينغ ويثبط الاصطناع الحيوي للتستسترون ولهذا يستخدم في علاج سرطان البروستات

Glucocorticoid
receptor
antagonists



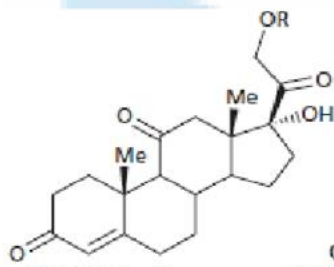
Mifepristone

جَامِعَة
الْمَنَارَة

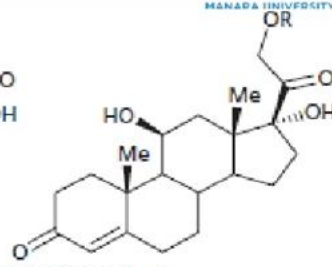
MANARA UNIVERSITY
Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy



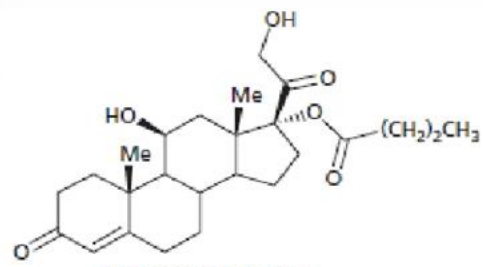
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



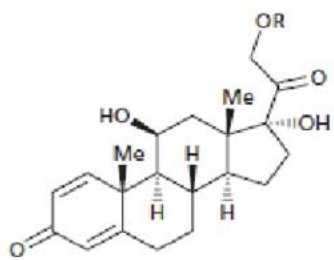
Cortisone; R = H
Cortisone acetate; R = Ac



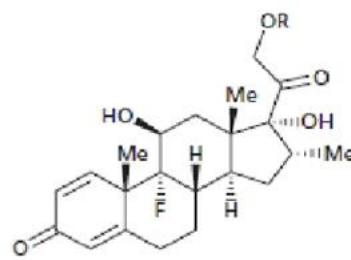
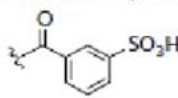
Hydrocortisone; R = H
Hydrocortisone acetate; R = Ac
Hydrocortisone phosphate; R = Phosphate
Hydrocortisone succinate; R = $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$



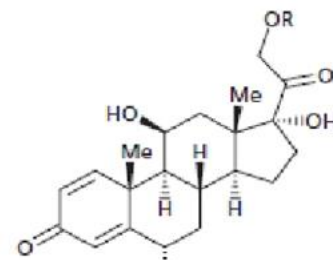
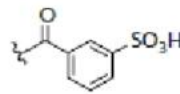
Hydrocortisone butyrate



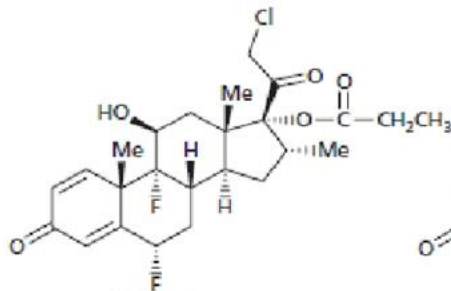
Prednisolone; R = H
Prednisolone acetate; R = Ac
Prednisolone sodium phosphate; R = PO_3Na_2
Prednisolone hexanoate; R = $\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
Prednisolone metasulphobenzoate
R =



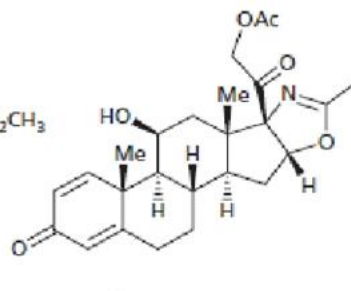
Dexamethasone; R = H
Dexamethasone acetate; R = Ac
Dexamethasone phosphate; R = PO_3^{2-}
Dexamethasone metasulphobenzoate;
R =



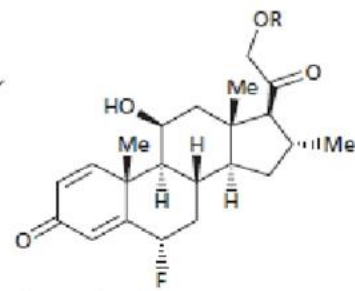
Methylprednisolone; R = H
Methylprednisolone acetate; R = Ac
Methylprednisolone succinate;
R = $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2^- \text{Na}^+$



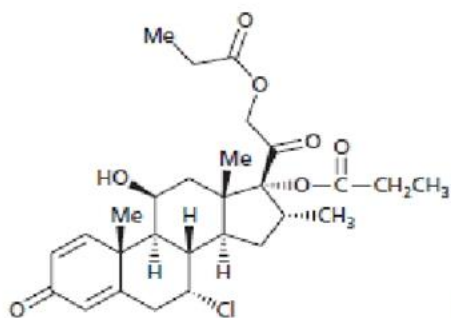
Halobetasol propionate



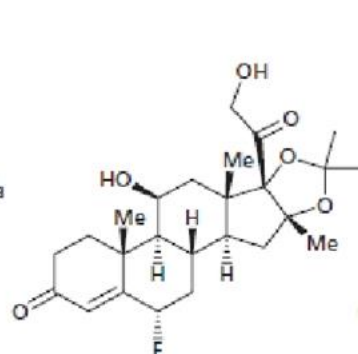
Deflazacort



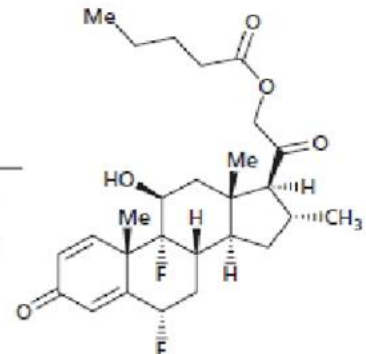
Flucortolone; R = H
Flucortolone pivalate; R = $\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Me}$
Flucortolone caproate; R = $\text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{Me}$



Aldometasone dipropionate



Fludrocortide



Diflucortolone valerate