

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم :
أتدرون من المفلس؟
قالوا : المفلس فينا من لا درهم له ولا متاع
فقال: إن المفلس من امتي من يأتي يوم القيامة بصلاة
وصيام وزكاة
ويأتي قد شتم هذا وقذف هذا وأكل مال هذا وسفك دم هذا
وضرب هذا
فيعطي هذا من حسناته وهذا من حسناته
فإن فنيت حسناته قبل أن يقضى ما عليه
أخذ من خطاياهم فطرحت عليه ثم طرح في النار



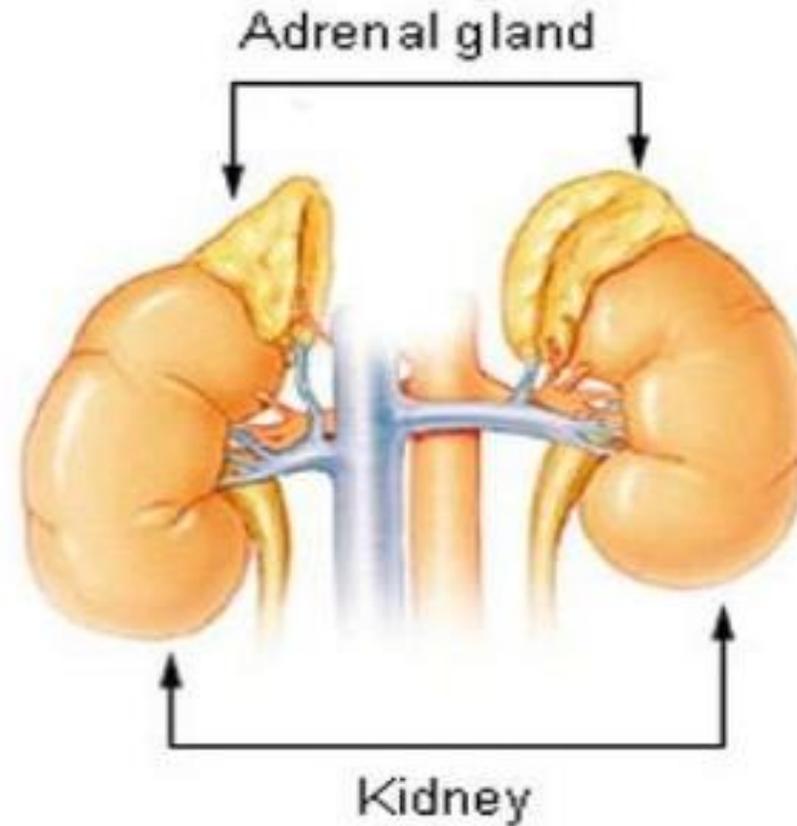
علم تأثير الأدوية 3

المحاضرة الثانية

د. طلة الملي

الجهاز الغدّي الصماوي Endocrine system
هرمونات قشرة الكظر adrenocortical hormones

Adrenal Gland





The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950



جائزة نوبل في الفيزيولوجيا أو الطب 1950
إدوارد كندال، تاديوس رايشتاين وفيليب هنش

"for their discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects"

تم توزيع جائزة نوبل في الفيزيولوجيا
أو الطب لعام 1950 بين إدوارد كندال،
تاديوس رايشتاين وفيليب هنش
"لاكتشافاتهم المتعلقة بهرمونات قشر
الكظر، بنيتها وتأثيراتها الحيوية".

مجال: الفيزيولوجيا أو الطب



**Edward Calvin
Kendall**

Mayo Clinic
Rochester, MN, USA



Tadeus Reichstein

Basel University
Basel, Switzerland



**Philip Showalter
Hench**

Mayo Clinic
Rochester, MN, USA

هرمونات قشرة الكظر Adrenocortical hormones

• يتألف قشر الكظر من 3 مناطق تشريحية يقوم كل منها باصطناع وإفراز مجموعة مختلفة من الهرمونات القشرية:

– المنطقة الكُبيبيّة Zona Glomerulosa:

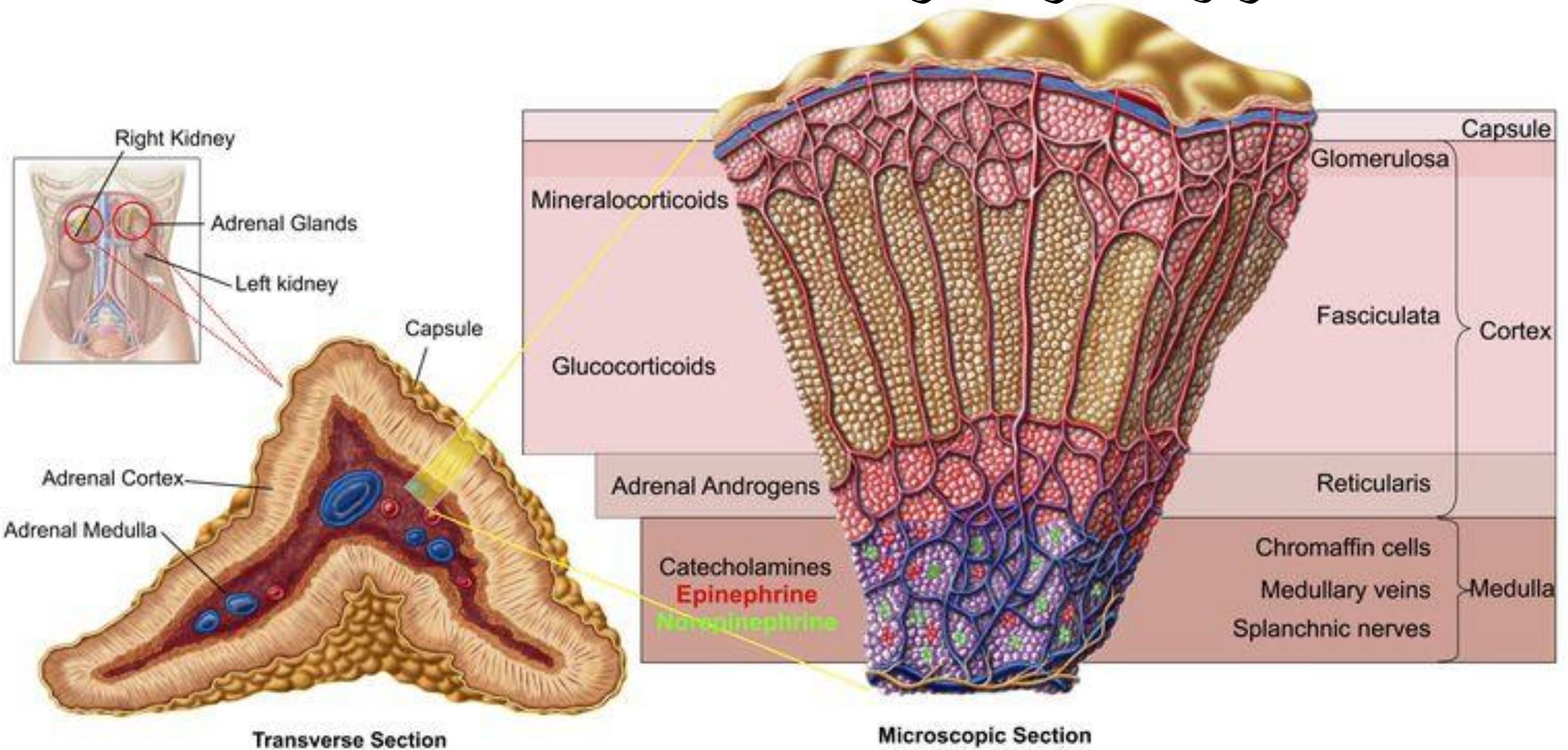
مسؤولة عن إنتاج الهرمون القشري المعدني Mineralocorticoid الألدوسترون Aldosterone وهي تحت سيطرة الأنجيوتنسين II وتركيز شوارد البوتاسيوم (K^+) في البلازما.

– المنطقة الحزمية Zona Fasciculata:
مسؤولة عن إنتاج الهرمون القشري السكري Glucocorticoid الكورتيزول Cortisol.

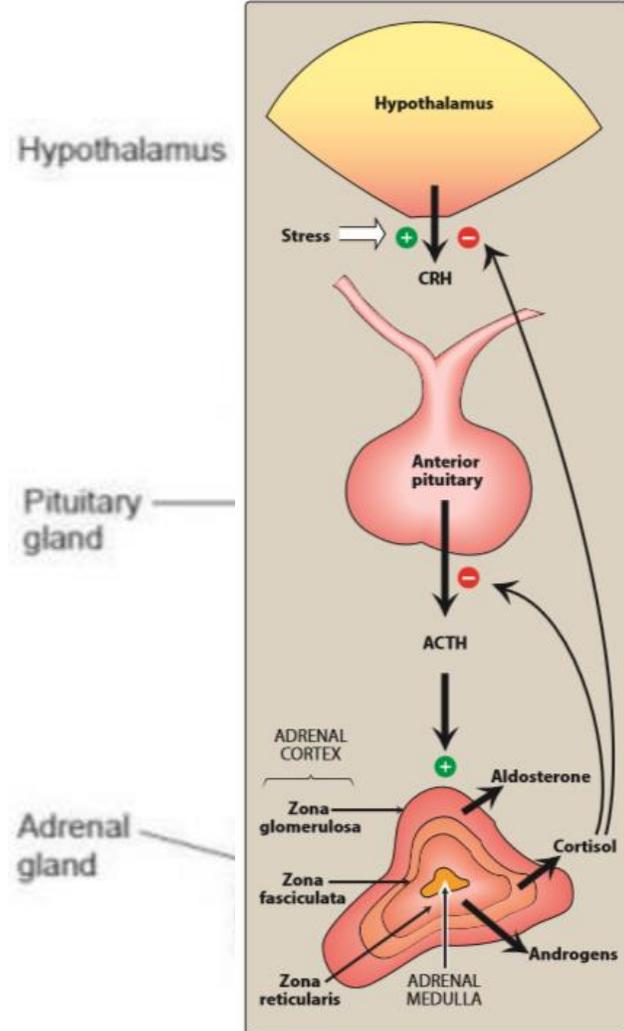
– المنطقة الشبكية Zona Reticularis:
مسؤولة عن إنتاج الأندروجينات Androgens.

• المنطقتان الحزمية والشبكية تخضعان لسيطرة هرمونات الهيبوثلاموس CRH والنخامي الأمامية ACTH.

هرمونات قشرة الكظر Adrenocortical hormones



الستيروئيدات القشرية (الكورتيكويدات) السكرية - الكورتيزول Glucocorticoidal Hormones (Cortisol)



محور الهيبوثلاموس - النخامى الأمامية - قشر الكظر

محفزات هذا المحور:

- يفرز الهيبوثلاموس الهرمون المحرر لموجّهة قشر الكظر CRH الذي يحرض النخامى الأمامية على إفراز هرمون موجّهة قشر الكظر ACTH.
- يحفز ACTH بدوره قشر الكظر على اصطناع وإفراز الهرمونات الستيروئيدية القشرية (السكرية والأندروجينية بشكل أساسي والمعدنية بدرجة أقل).
- السيتوكينات المناعية لها تأثير محفز للهيبوثلاموس والنخامى الأمامية على إفراز هرموناتها.

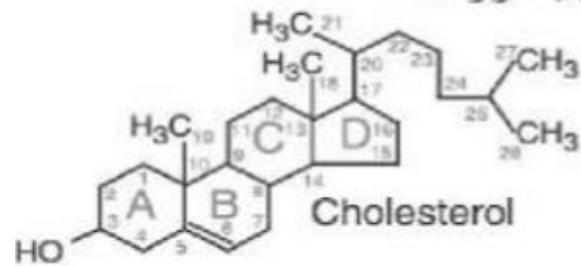
متبّطات هذا المحور:

- ↑مستويات الكورتيزول ← تثبيط إفراز CRH من الهيبوثلاموس و ACTH من النخامى الأمامية.

الستيروئيدات القشرية (الكورتيكويدات) السكرية - الكورتيزول

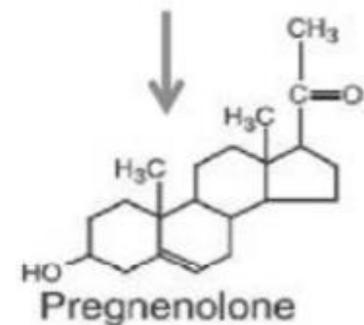
Glucocorticoidal Hormones (Cortisol)

ملاحظة (1): جميع هرمونات قشر الكظر هي عبارة عن ستيروئيدات يبدأ اصطناعها من الكوليسترول.



ملاحظة (2): تتواسط أنزيمات السيتوكروم المؤكسدة الموجودة في الميتوكوندريا داخل الخلايا كل خطوة من خطوات الاصطناع التالية. بعض هذه الأنزيمات يكون نوعياً لكل منطقة تشريحية في قشر الكظر بحيث توجه الاصطناع باتجاه الهرمونات القشرية السكرية أو المعدنية أو الأندروجينية وبعضها الآخر يكون مشتركاً بين أكثر من مسار وحدث أي خلل فيه يؤثر على كل المسارات التي يتداخل بها.

اصطناع الكورتيزول واستقلابه:



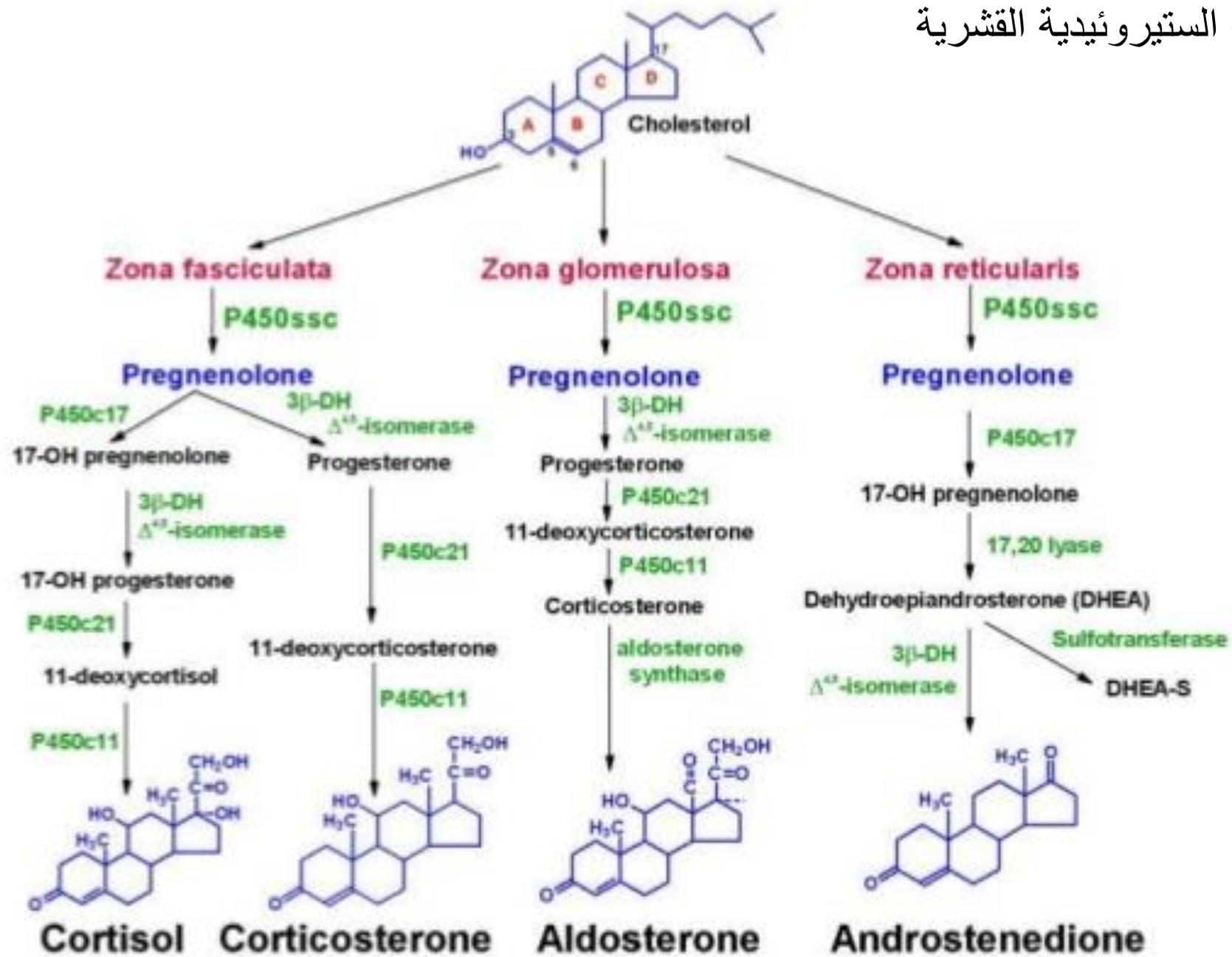
1. الخطوة الأولى والأهم في اصطناع جميع هرمونات قشر الكظر هي تحويل الكوليسترول إلى بريغنينولون Pregnenolone، المركب الذي ينطلق منه اصطناع الأنماط الهرمونية الثلاثة بسلوك 3 مسارات Pathways مختلفة.

2. تجري سلسلة من تفاعلات الأكسدة عبر أنزيمات السيتوكروم ينتج عنها على التوالي بروجسترون ← هدروكسي بروجسترون ← ده أوكسي كورتيزول.

3. كخطوة نهائية يقوم أحد نظائر أنزيم ستيروئيد 11 بيتا هيدروكسيلاز (Steroid 11β-hydroxylase) النوعي بمسار اصطناع الكورتيزول بأكسدة ده أوكسي كورتيزول إلى كورتيزول.

4. 90% من الكورتيزول الموجود في الدوران يكون مرتبطاً بأحد البروتينين الألبومين أو الغلوبولين الرابط للستيروئيدات القشرية Corticosteroid Binding Globulin (CBG).

مراحل اصطناع الهرمونات الستيرويدية القشرية



الهرمون القشري السكري

الهرمون القشري المعدني

طليعة الأندروجينات

الستيرويدات القشرية (الكورتيكويدات) السكرية - الكورتيزول

Glucocorticoidal Hormones (Cortisol)

5. فقط الكورتيزول الحر Free fraction يكون متوافراً حيوياً أي قادر على الانتشار عبر الأغشية الخلوية إلى داخل الخلايا وهكذا فإن البروتينات الرابطة للكورتيزول تلعب دوراً هاماً في تنظيم توافره الحيوي وبالتالي فعاليته.

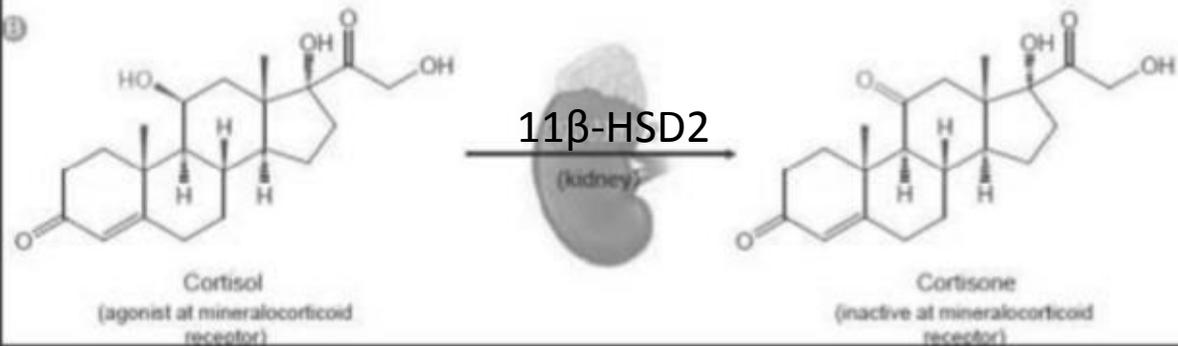
6. الأعضاء الأساسية المسؤولة عن استقلاب الكورتيزول هي الكبد والكلية، فمن خلال تفاعلات الإرجاع ثم الضم إلى حمض الغلوكوروني يكون الكبد مسؤولاً عن نزع فعالية كورتيزول البلازما وجعله أكثر انحلالاً بالماء وبالتالي يسهل إطراره الكلوي.

7. يقوم أنزيم 11β -HSD-1 هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز (11β -HSD) الموجود بشكل أساسي في الكبد والكلية بتنظيم فعالية الكورتيزول، حيث يوجد متماكبان من هذا الأنزيم يتفاعلان متعاكسين:



11β -HSD1 الموجود في الكبد (بالإضافة إلى النسيج الشحمية و CNS) يقوم بتحويل الكورتيزون إلى كورتيزول (أو هيدروكسي كورتيزون).

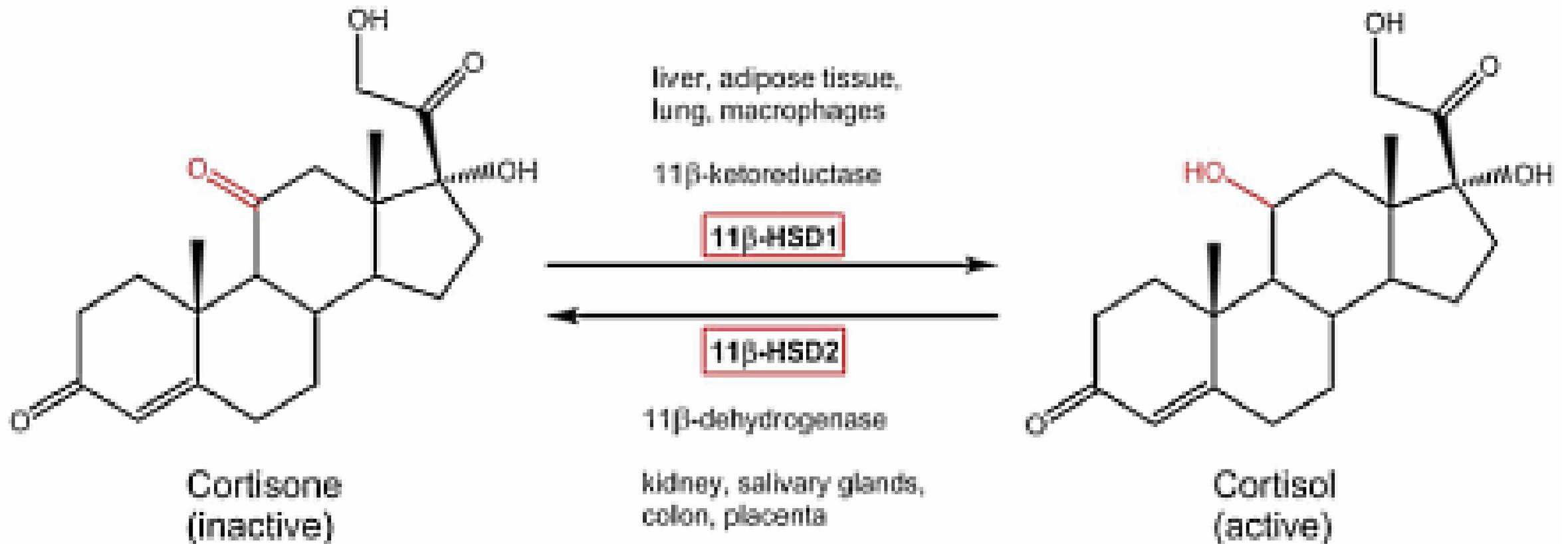
11β -HSD2 الموجود في خلايا القناة الجامعة في الكلية (بالإضافة إلى الكولون، المشيمة والغدد اللعابية) ويقوم بتحويل الكورتيزول إلى كورتيزون غير فعال حيوياً.



تحدد الفعالية النهائية للهرمونات القشرية السكرية من خلال هذين التفاعلين.

إن فعالية هذين الأنزيمين تلعب دوراً هاماً في دراسة وتطوير أدوية الهرمونات القشرية السكرية.

دور أنزيم 11 β -HSD في تنظيم فعالية الكورتيزول



الستيرويدات القشرية (الكورتيكويدات) السكرية - الكورتيزول Glucocorticoidal Hormones (Cortisol)

مستقبلات الستيرويدات القشرية السكرية:

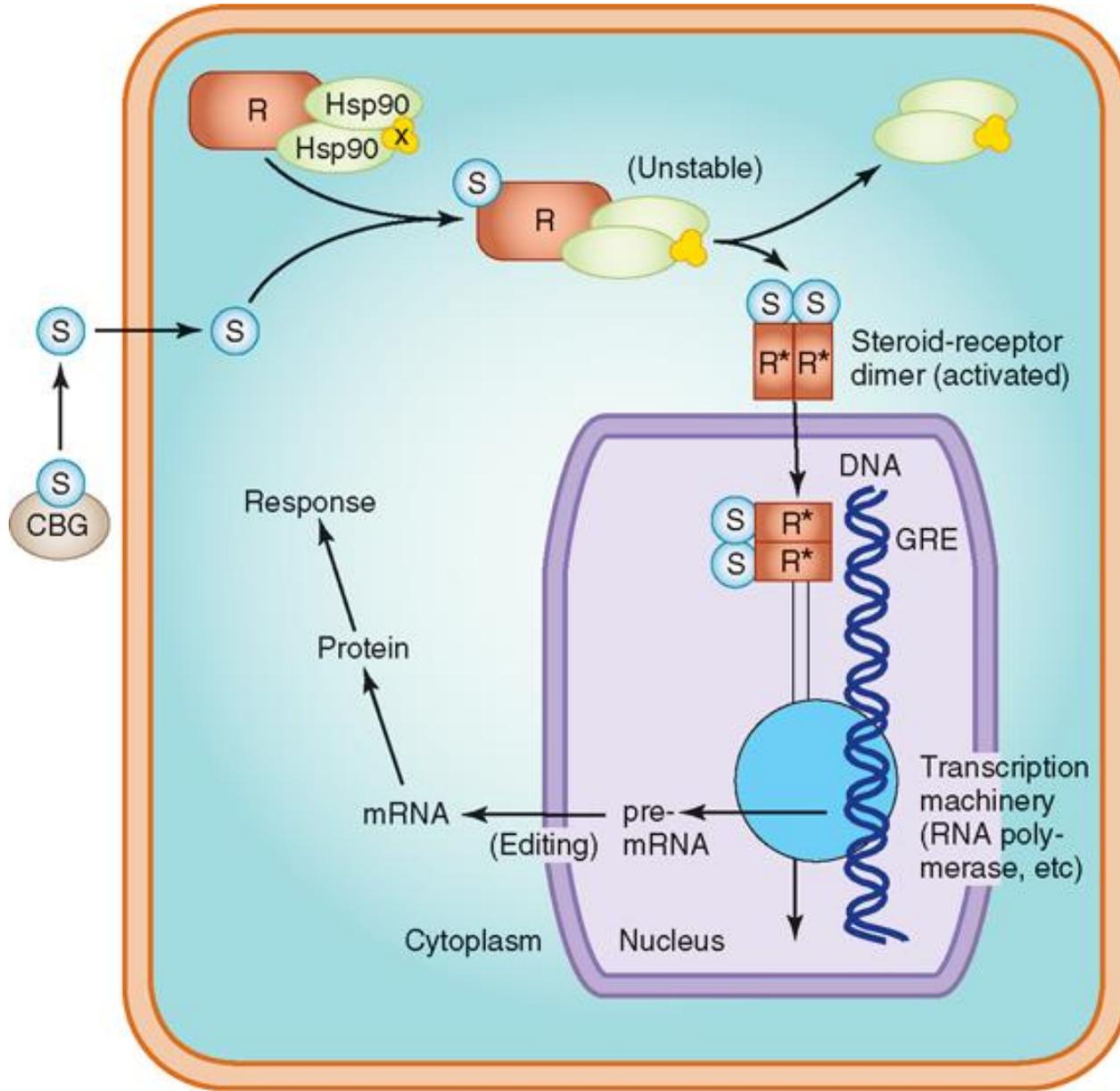
- لفهم التأثيرات الفيزيولوجية للكورتيزول من المهم معرفة المستقبلات التي يرتبط بها وآلية عمله من خلالها.
- هنالك **نمطان** من مستقبلات الستيرويدات القشرية السكرية:
 - مستقبلات النمط **الأول** وهي أساساً مستقبلات للستيرويدات القشرية **المعدنية** Type I Mineralocorticoids Receptors. توجد هذه المستقبلات في أعضاء الإطراح مثل الكلية، الكولون، الغدد اللعابية والعرقية بالإضافة للحصين Hippocampus.
 - مستقبلات النمط **الثاني** وهي مستقبلات للستيرويدات القشرية **السكرية** Type II Glucocorticoids Receptors. لهذه المستقبلات توزيع واسع في مختلف أعضاء الجسم.

• آلية عمل الكورتيكويدات السكرية:

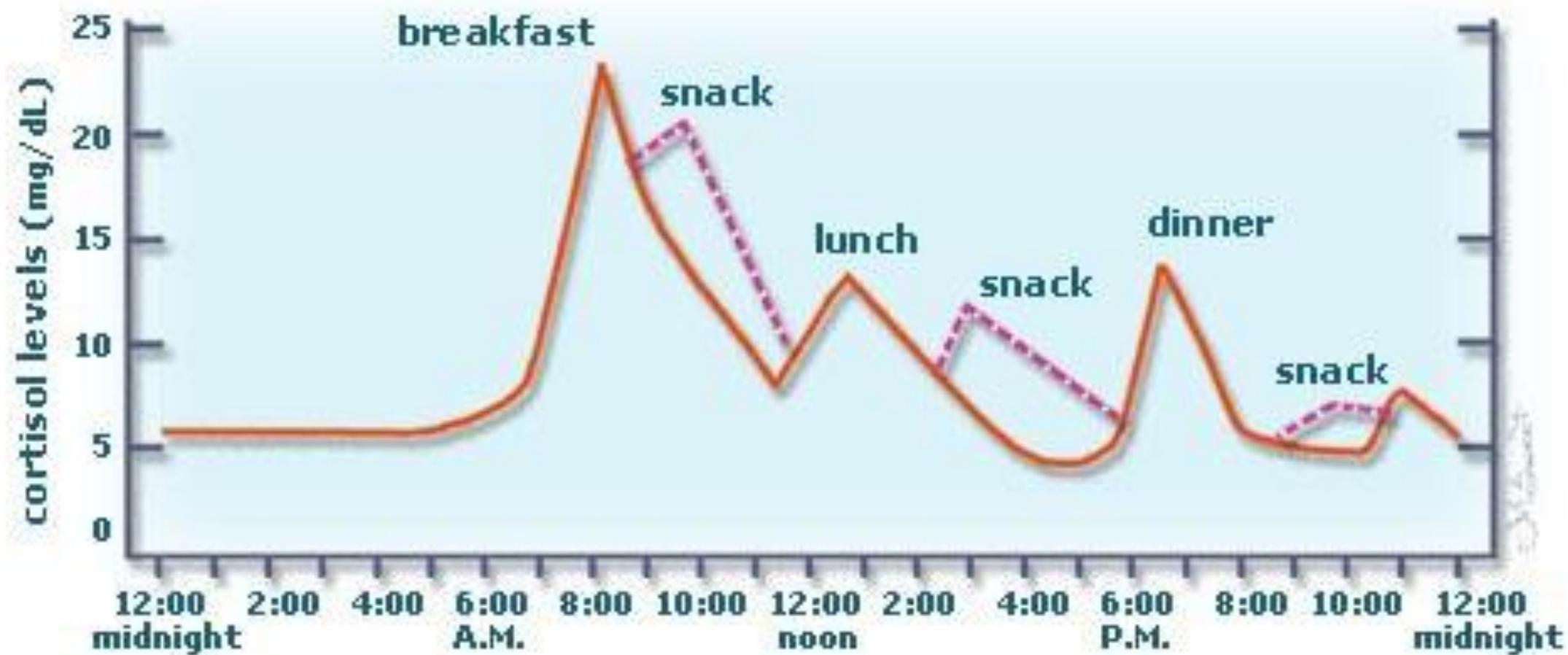
1. يرتبط الكورتيزول بمستقبله **داخل الخلية** ويشكل معه معقد هرمون - مستقبل.
2. يقوم المعقد السابق بالديمر أو التزاوج مع معقد آخر هرمون - مستقبل ليتم نقل المعقدين المتزاوجين بعدها إلى النواة.
3. في النواة يتم الارتباط مع الـ DNA في منطقة الجينات المسؤولة عن الاستجابة للكورتيكويدات السكرية والتي تسمى **Glucocorticoid Response Elements (GREs)**.
4. يؤدي هذا الارتباط إما إلى تفعيل أو إلى تثبيط التعبير عن جينات معينة.

ملاحظة هامة: نظراً إلى أن منطقة الـ GREs مسؤولة عن تنظيم التعبير عن عدد كبير من الجينات بتثبيطها أو تفعيلها ← للكورتيزول تأثيرات فيزيولوجية تشمل معظم الأنسجة والأعضاء وهذا يؤدي إلى طيف علاجي واسع + تأثيرات جانبية كثيرة ومتنوعة.

آلية عمل الهرمونات الستيرويدية - الكورتيزول



Circadian rhythm and your cortisol cycle



الستيروئيدات القشرية (الكورتيكويدات) السكرية – الكورتيزول Glucocorticoidal Hormones (Cortisol)

التأثيرات الفيزيولوجية للكورتيزول:

• تتجلى بشكل أساسي في التأثيرات الاستقلابية Metabolic والمضادة للالتهاب Anti-inflammatory.

التأثيرات الاستقلابية Metabolic Effects:

1. ↑ غلوكوز الدم عن طريق معاكسة تأثير الإنسولين وتحفيز استحداث السكر Gluconeogenesis في حالة الصيام ← المحافظة على حالة من التوازن الطاقي لضمان وصول المواد المغذية إلى الأعضاء الهامة كالدمغ حتى في حالات الشدة. لكن استخدامه لمدة طويلة في العلاج يمكن أن يؤدي إلى الإصابة بالداء السكري Diabetes Mellitus .

2. ↑ تقويض Catabolism البروتين في العضلات ← ↑ مستويات الحموض الأمينية التي يمكن استخدامها من قِبل الكبد في استحداث السكر. ومن ناحية أخرى، فإن المعالجة به لفترة طويلة يمكن أن تؤدي إلى ضمور Atrophy عضلي وجلدي.

3. ↑ تحلل الشحم Lipolysis وتحرر الحموض الدسمة الحرة من خلال تقوية فعل هرمون النمو في الخلايا الشحمية.

ملاحظة: ترتفع مستويات الكورتيزول في حالات الشدة مثل التمارين القاسية، الشدة النفسية، الرضوح الحادة، الجراحة، الخوف، الخمج القوي، انخفاض السكر والألم.

الستيروئيدات القشرية (الكورتيكويدات) السكرية - الكورتيزول

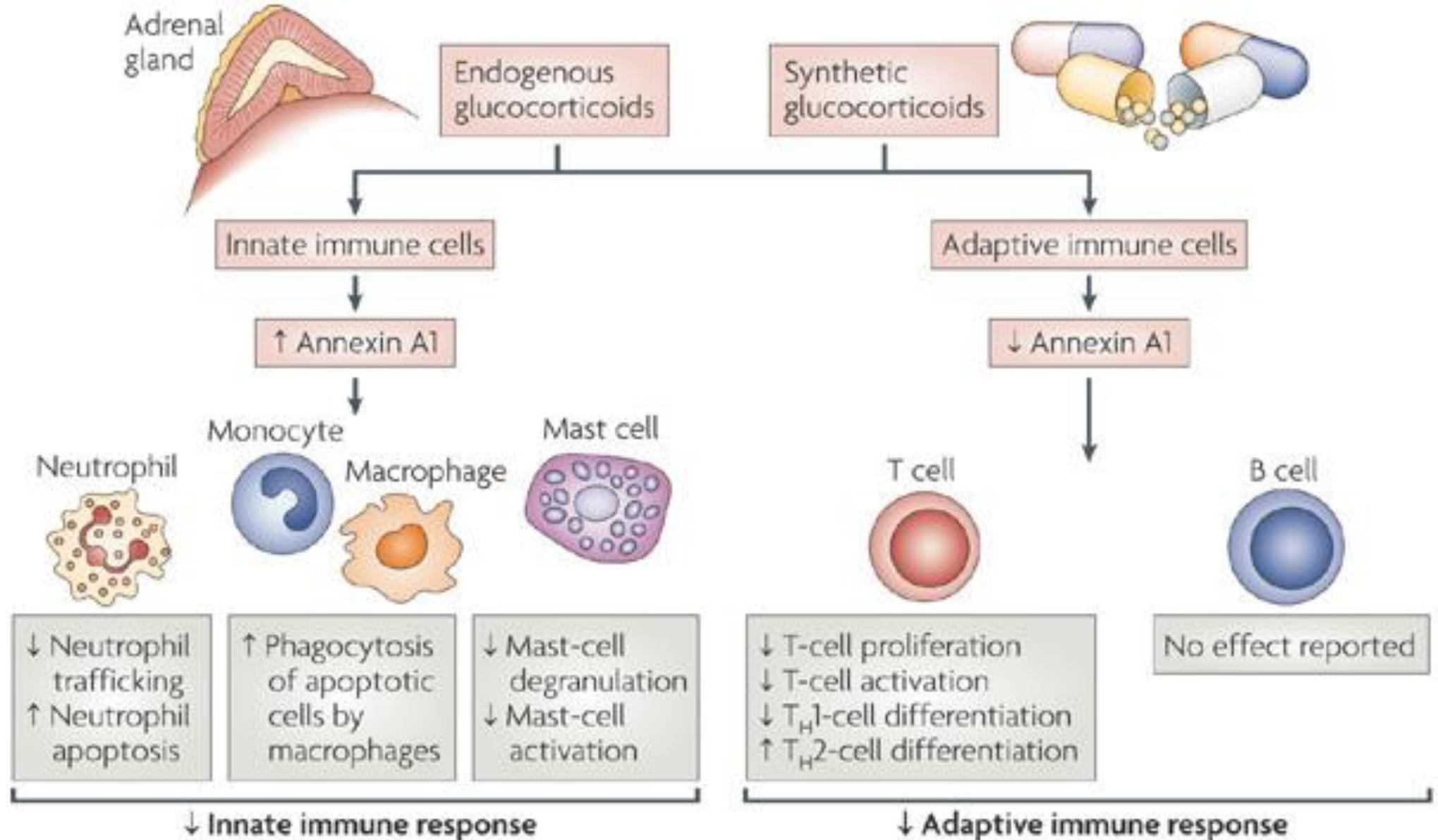
Glucocorticoidal Hormones (Cortisol)

التأثيرات الفيزيولوجية للكورتيزول:

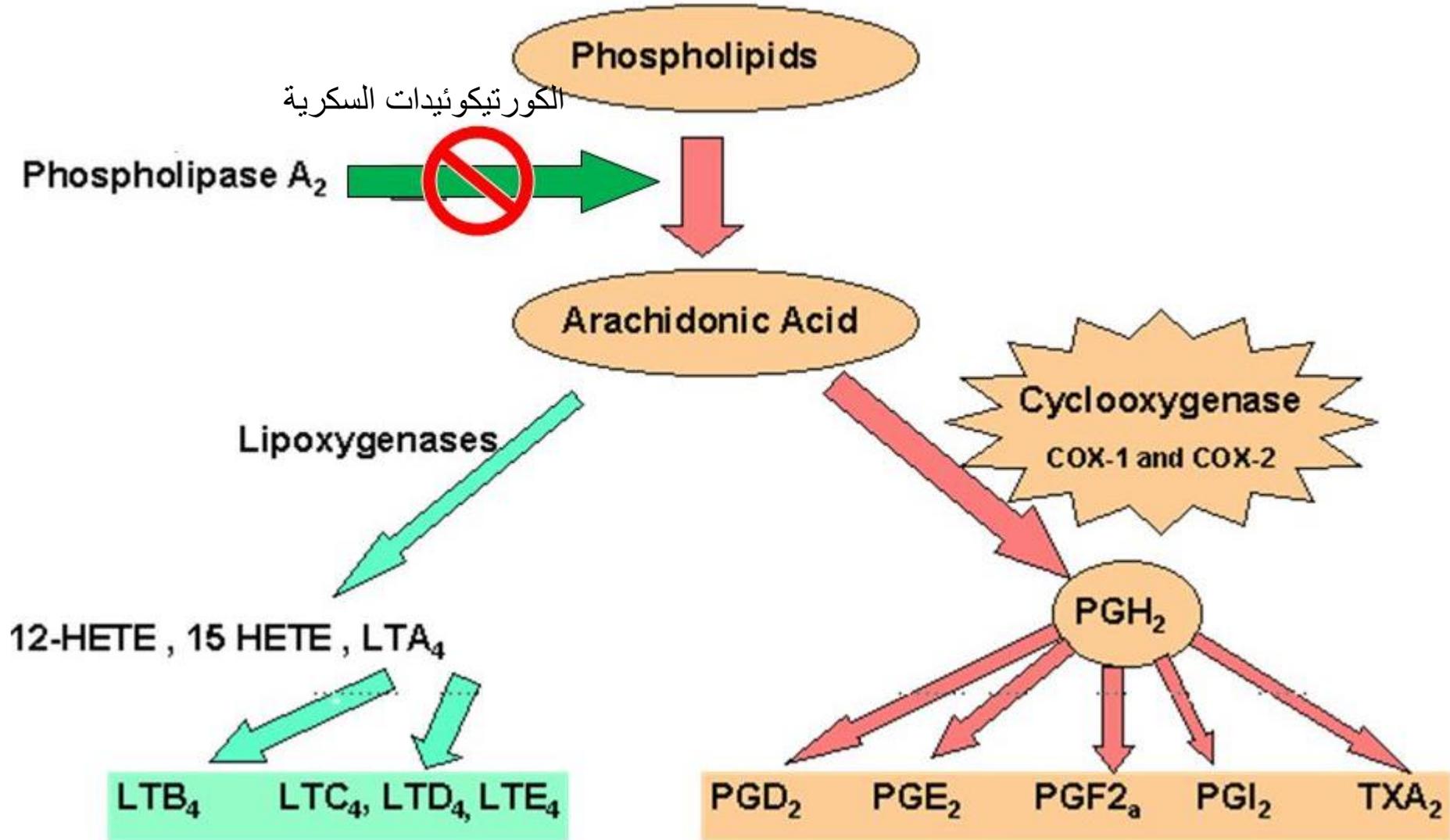
التأثيرات المضادة للالتهاب **Anti-inflammatory Effects**:

1. يثبّط الكورتيزول العديد من الوسائط الالتهابية (الإيكوزانويدات، السيروتونين، العامل المفعّل للصفائح PAF والبراديكينين) ← للكورتيزول تأثير قوي مثبّط للمناعة.
2. يثبّط الكورتيزول تحرُّر عدد من السيتوكينات (الإنترلوكينات 1، 2، 6 و TNF- α) من البالعات macrophages ← الحدّ من شدّة الاستجابة المناعية وتنظيم الإستجابة الالتهابية، ومن جهة أخرى تقوم هذه السيتوكينات الالتهابية بتحفيز تحرر CRH من الهيبوثلاموس ← تحرر ACTH ← \uparrow مستويات الكورتيزول ← يُعتقَد بأن زيادة مستويات الكورتيزول المحدثة بالشدّة تحدّ من شدّة وامتداد الإستجابة الالتهابية.
3. من خلال تنشيطه لعمل أنزيم فوسفوليباز A_2 (PLA_2) يثبّط الكورتيزول اصطناع مستقبلات حمض الأراشيدي مثل الثرومبوكسانات Thromboxanes والبروستاغلاندينات Prostaglandins واللوكوترينات Leukotrienes التي تتواسط الخطوات المبكرة في التفاعل الالتهابي، بما فيها النفوذية الوعائية، تكدُّس الصفائح والتقبُّض الوعائي.
4. يلعب تنشيط الاستجابة الالتهابية من قِبَل الكورتيزول دوراً هاماً في التدبير العلاجي لحالات سريرية متنوعة مثل زرع الأعضاء، التهاب المفاصل الرثياني والربو.

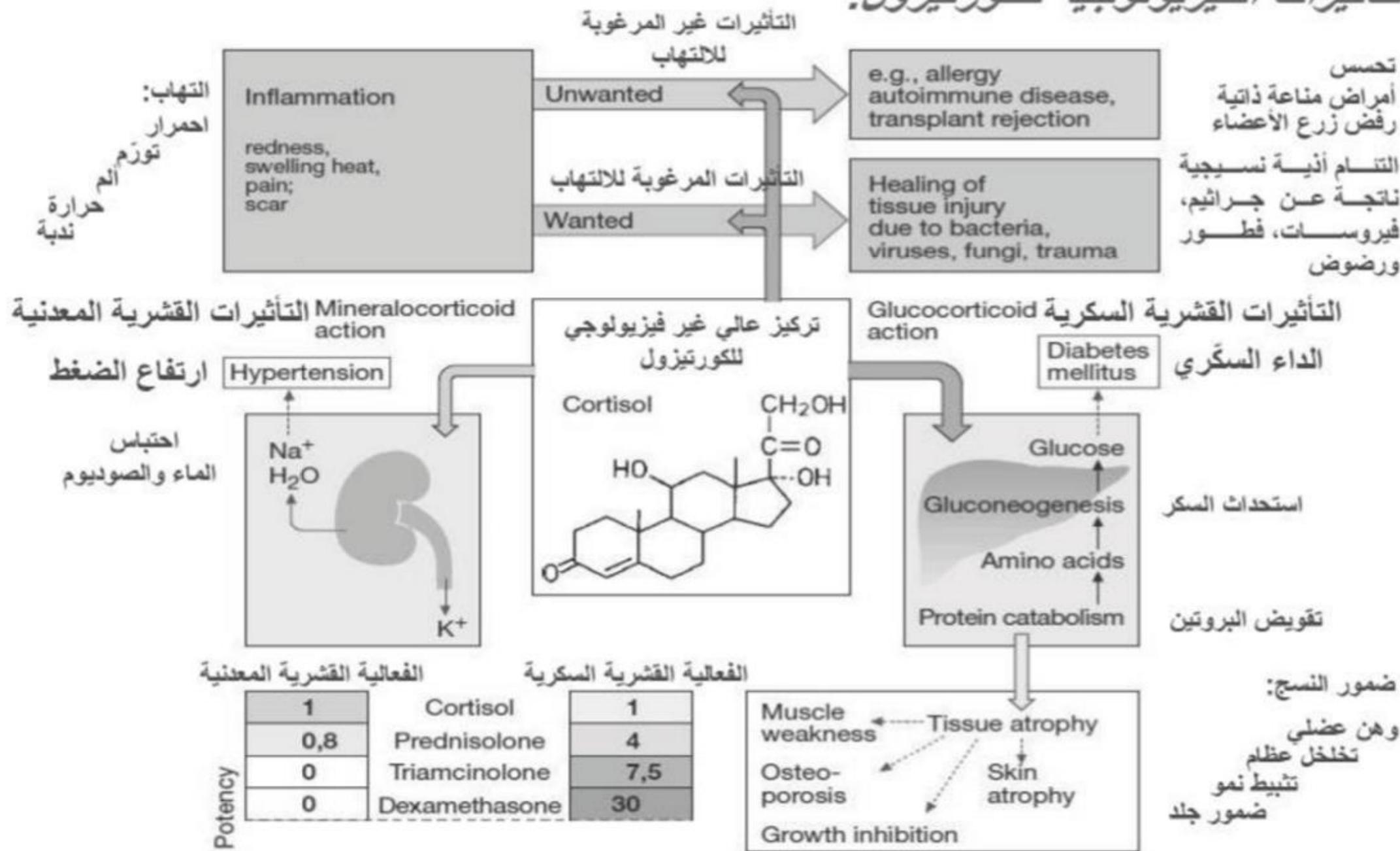
تأثير الكورتيكوئيدات السكرية على الاستجابة المناعية



تأثير الكورتيكويدات السكرية على تثبيط التفاعل الالتهابي

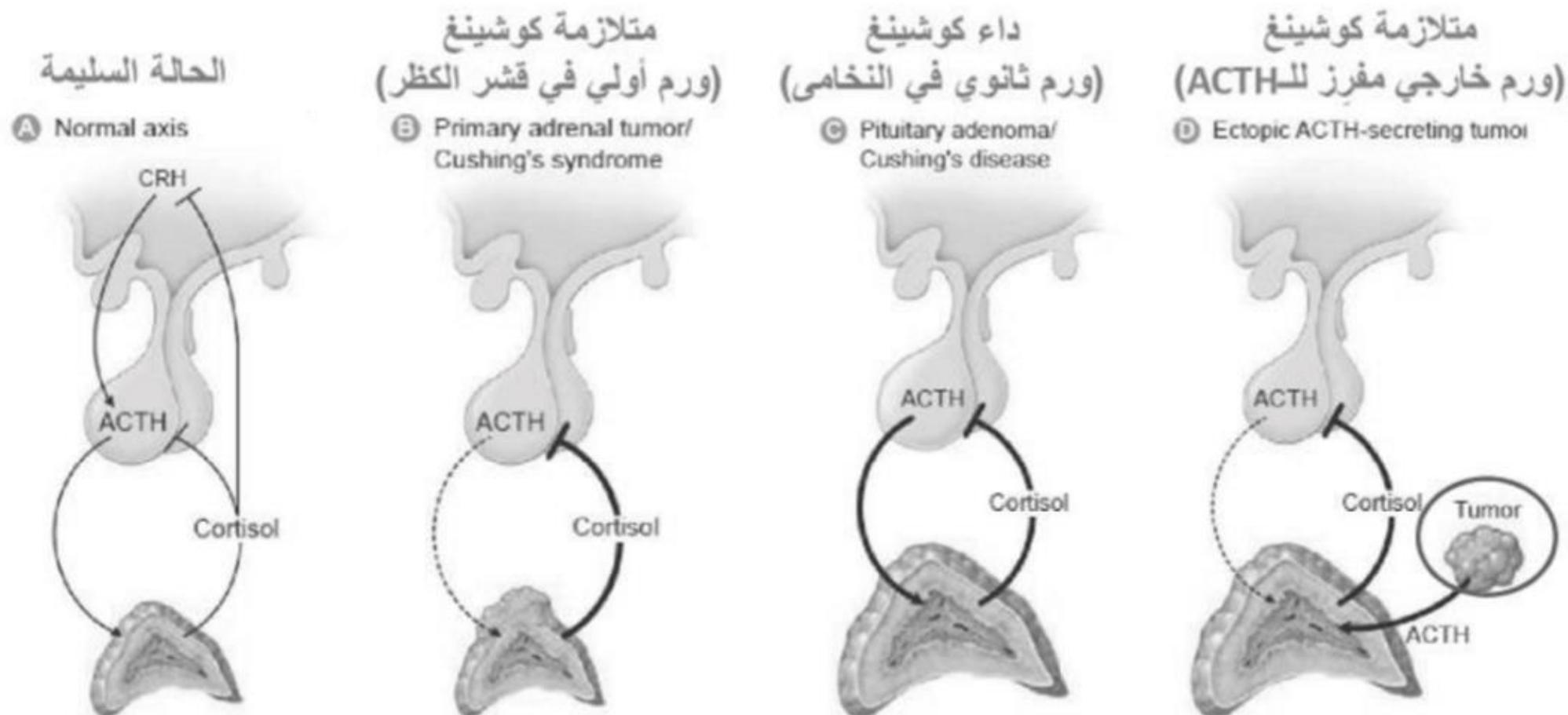


التأثيرات الفيزيولوجية للكورتيزول:



الأمراض المتعلقة بقشر الكظر وهرمونات

أولاً: فرط الكورتيكويدات السكرية Glucocorticoid Excess



ملاحظة: يُطلق اسم متلازمة كوشينغ (Cushing's Syndrome) على أي مرض يؤدي في النهاية إلى زيادة في إنتاج الكورتيزول وإفرازه: في الحالة (B) ورم قشر الكظر الأولي المفرز للكورتيزول، (C) ورم النخامي المفرز للـACTH وهو ما يُسمى حصراً بـداء كوشينغ (Cushing's Disease)، (D) ورم خارجي عن محور النخامي - قشر الكظر المفرز للـACTH.

الأمراض المتعلقة بقشر الكظر وهرموناته

أولاً: فرط الكورتيكويدات السكرية Glucocorticoid Excess

• يمكن تقسيم الأمراض التي تصيب قشر الكظر إلى أمراض بنقص هرمون قشر الكظر وأمراض بارتفاعه:

متلازمة كوشينغ (Cushing's Syndrome):

✓ تُطلق على الاعتلالات التي تؤدي في النهاية إلى زيادة في إنتاج الكورتيزول وإفرازه.

✓ الأسباب الممكنة لهذه المتلازمة:

1. داء كوشينغ Cushing's Disease وهو ناتج حصراً عن أورام الغدة النخامية المفرزة للـ ACTH (-ACTH) (Secreting Pituitary Adenoma) والذي يؤدي إلى زيادة في إنتاج الكورتيزول.

2. الإفراز الهاجر Ectopic secretion للـ ACTH من قبل أعضاء خارج محور النخامي - قشر الكظر، أكثرها شيوعاً سرطان الرئة صغير الخلية Small cell lung cancer.

3. أورام قشر الكظر الأولية المفرزة للكورتيزول.

4. السبب الأهم والأكثر شيوعاً حتى الآن هو العلاج بالستيروئيدات القشرية السكرية.

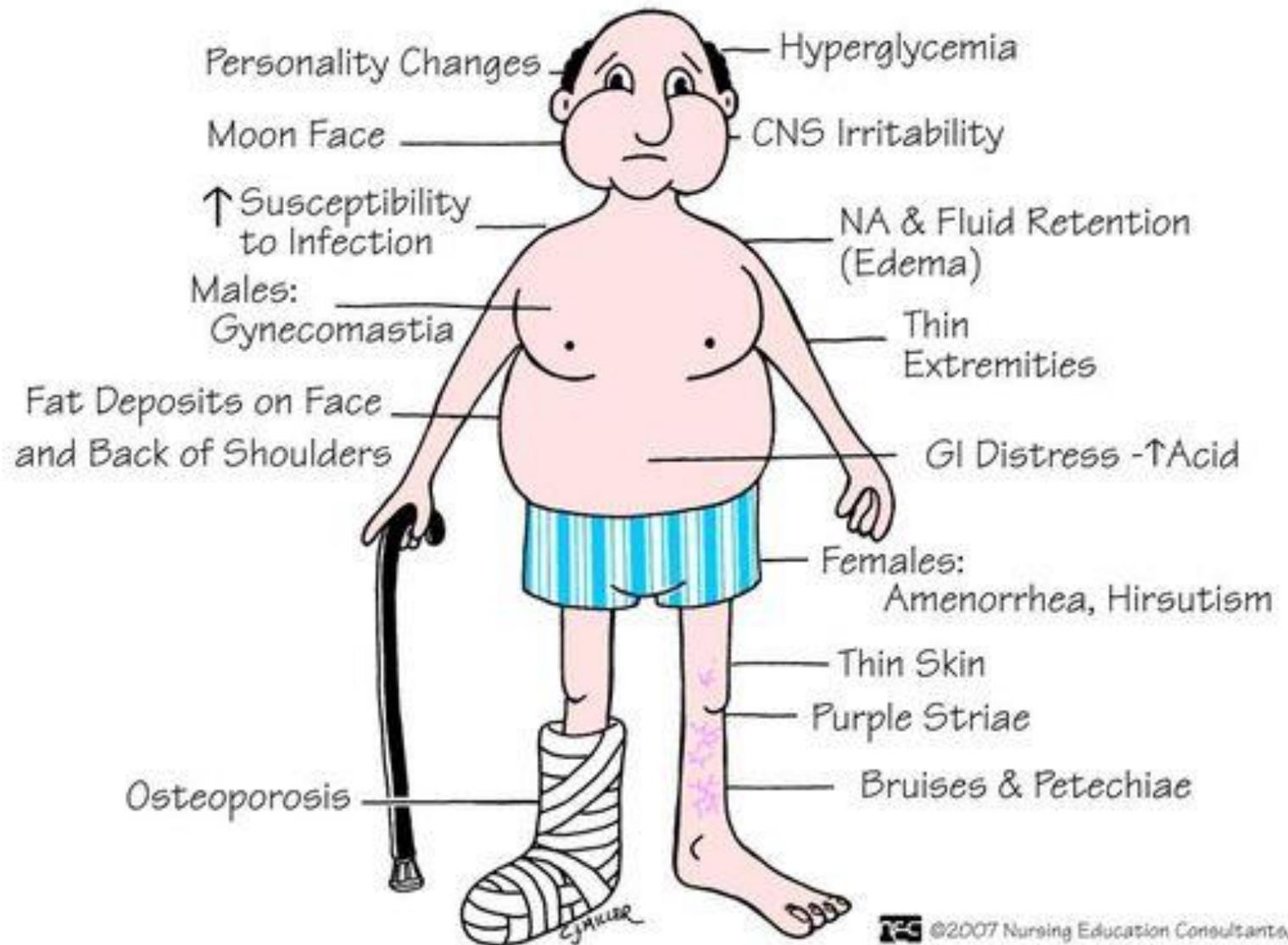
✓ تنتج التظاهرات السريرية لمتلازمة كوشينغ عن التنبيه والتحفيز المزمن للأعضاء الهدف من قبل الستيروئيدات القشرية السكرية (خارجية علاجية أو داخلية المنشأ).

✓ تتجلى هذه التظاهرات بشكل أساسي بـ: الخلل في توزيع الشحوم في أعضاء معينة في الجسم (وجه بدري وسمنة مركزية)، ↑ ضغط الدم، ضمور عضلي، تخلخل عظام، تثبيط مناعي والداء السكري.

✓ تعكس هذه التظاهرات تضخيم للتأثيرات الفيزيولوجية الطبيعية للستيروئيدات القشرية على الأعضاء الهدف.



CUSHING'S SYNDROME



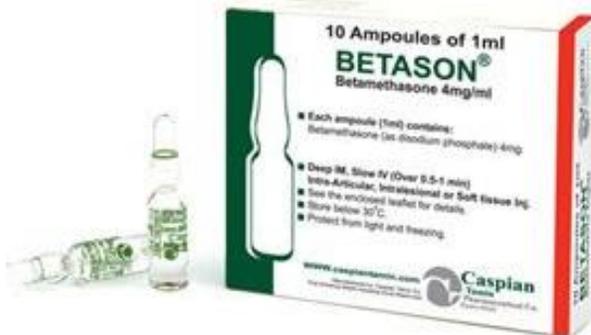
الستيرويدات القشرية



Prednisolone



Methylprednisolone



betamethasone



Triamcinolone



Budesonide



المقاربات العلاجية لفرط الكورتيكويدات السكرية

• تُقسّم إلى مثبطات اصطناع هرمونات قشر الكظر وحاصرات مستقبلات هرمونات قشر الكظر.

1. مثبطات اصطناع هرمونات قشر الكظر **Inhibitors of Adrenocortical Hormone Synthesis**:

✓ معظمها يعمل بتثبيط أحد أنزيمات السيتوكروم P450 المتقدّرية التي تتواسط اصطناع هذه الهرمونات ← لها

تأثيرات سمية ناتجة عن تثبيطها لأنزيمات السيتوكروم الكبدية.

✓ على الرغم من نوعية بعض المركبات إلا أن تداخل مسارات اصطناع الهرمونات القشرية السكرية والمعدنية

والأندروجينية غالباً ما يؤدي إلى تأثيرات جانبية لا يمكن تجنبها.

✓ يمكن تقسيم هذه المثبطات بشكل عام إلى مركبات مثبطة لمرحلة مبكرة ومركبات مثبطة لمرحلة متأخرة من

الاصطناع، مع العلم بأنه كلما كان التثبيط لمرحل مبكرة أكثر كلما كانت التأثيرات أعمّ في حين أن مثبطات المراحل

المتأخرة تكون أكثر نوعية.

المقاربات العلاجية لفرط الكورتيكويدات السكرية

✓ من مثبطات المراحل المبكرة: Mitotane، Aminoglutethimide، Ketokonazole.

✚ **Mitotane** (Lysodren®): يثبط الاصطناع من خلال تأثيره السمي على الميتوكوندريا (التي تحوي أنزيمات السيتوكروم المؤكسدة) في خلايا قشر الكظر. يُعطى فموياً (3-4 مرّات/يوم عادةً) في علاج سرطان قشر الكظر ومتلازمة كوشينغ.

✚ **Aminoglutethimide** (Cytadren®): يثبط الأنزيم القاطع للسلسلة الجانبية في الكولسترول فلا يتحول إلى بريغنينولون. يُعطى فموياً (مرّة كل 6 ساعات/يوم عادةً) في علاج متلازمة كوشينغ.

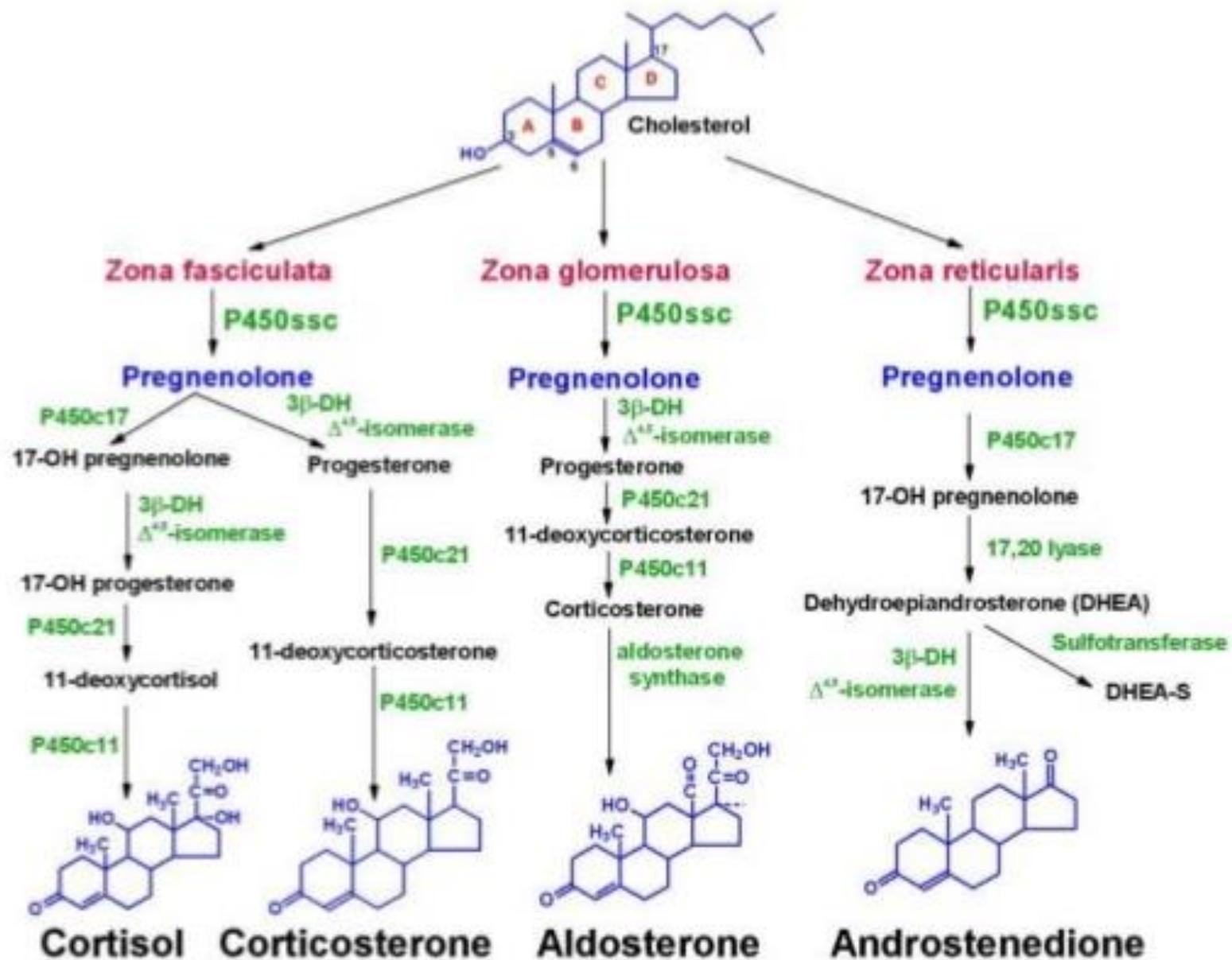
✚ **Ketokonazole** (Nizoral®): مضاد فطري (مثبط لأنزيمات السيتوكروم P450 عند الفطور)، يثبط بشكل أساسي أنزيمات تدخل في مسار اصطناع الأندروجينات لكن بتركيز عالية يؤدي إلى تثبيط الأنزيم القاطع للسلسلة الجانبية في الكولسترول. يُعطى فموياً (مرة يومياً عادةً) في علاج متلازمة كوشينغ (تناوله مع الطعام يساعد في التخفيف من الإنزعاج المعدي).

✓ من مثبطات المراحل المتأخرة (أكثر نوعية): Metyrapone، Trilostane.

✚ **Metyrapone** (Metopirone®): مثبّط لأنزيم **11 β -hydroxylase** ← اصطناع الكورتيزول والألدوستيرون. يُعطى في علاج متلازمة كوشينغ فموياً (مرّة كل 4 ساعات/يوم عادةً) ويُفضّل تناوله مع الحليب أو الطعام للتخفيف من الإنزعاج الهضمي.

✚ **Trilostane**: مثبّط عكوس لأنزيم **3 β -HSD** ← إنتاج الكورتيزول في قشر الكظر ويُستخدَم في علاج داء كوشينغ عند الكلاب. وهو غير مصرّح به عند البشر.

مراحل اصطناع الهرمونات الستيرويدية القشرية



الهرمون القشري السكري

الهرمون القشري المعدني

طليعة الأندروجينات

المقاربات العلاجية لفرط الكورتيكويدات السكرية

2. حاصرات مستقبل الهرمونات القشرية السكرية **Glucocorticoid Receptor Antagonists**:

❖ **Mifepristone** (Mifeprex®): حاصر مستقبل بروجسترون، يُعطى فموياً لإحداث الإجهاض مبكراً في الحمل (أي حتى الأسبوع 7 من الحمل).

■ يؤثر هذا الدواء بتركيز عالية كحاصر لمستقبل الستيروئيدات القشرية السكرية ← يمكن إعطاؤه فموياً في التحكم بفرط سكر الدم التالي لمتلازمة كوشينغ عند مرضى الداء السكري النمط II.

الأمراض المتعلقة بقشر الكظر وهرموناته

ثانياً: نقص الكورتيكوئيدات السكرية Glucocorticoid Insufficiency

أسباب نقص الكورتيكوئيدات السكرية:

1. قصور كظر أولي Primary adrenal insufficiency والمثال التقليدي عنها هو: داء أديسون (Addison's disease) الناتج عن أذية تصيب قشر الكظر ← إاصطناع كل هرموناته بما فيها الكورتيزول. قد تنتج هذه الأذية عن: مرض مناعي ذاتي تسببه اللمفاويات T المناعية التي تهاجم قشر الكظر وتقوم بتخريبه (الأكثر شيوعاً)، أخماج مثل السل أو HIV أو أخماج فطرية، نزف الغدد الكظرية، السرطانات المنتشرة إلى الغدد الكظرية.

2. قصور كظر ثانوي Secondary adrenal insufficiency ناتج عن اضطرابات في الغدة النخامية أو الهيبوثلاموس ← إفراز هرموناتها المؤثرة على الكورتيزول.

3. قصور كظر ثانوي ناتج عن علاج عالي الجرعة وطويل الأمد بالستيروئيدات القشرية السكرية، ولتجنب هذه الحالة يجب إنقاص جرعة الهرمون العلاجي ببطء و**بالتدرج** قبل قطع العلاج وذلك لإعطاء الوقت الكافي لمحور هيبوثلاموس - نخامي - كظر (HPA axis) للتعافي واستعادة فعاليته من جديد (قد يتطلب الأمر سنة من الزمن حتى يتحقق ذلك).

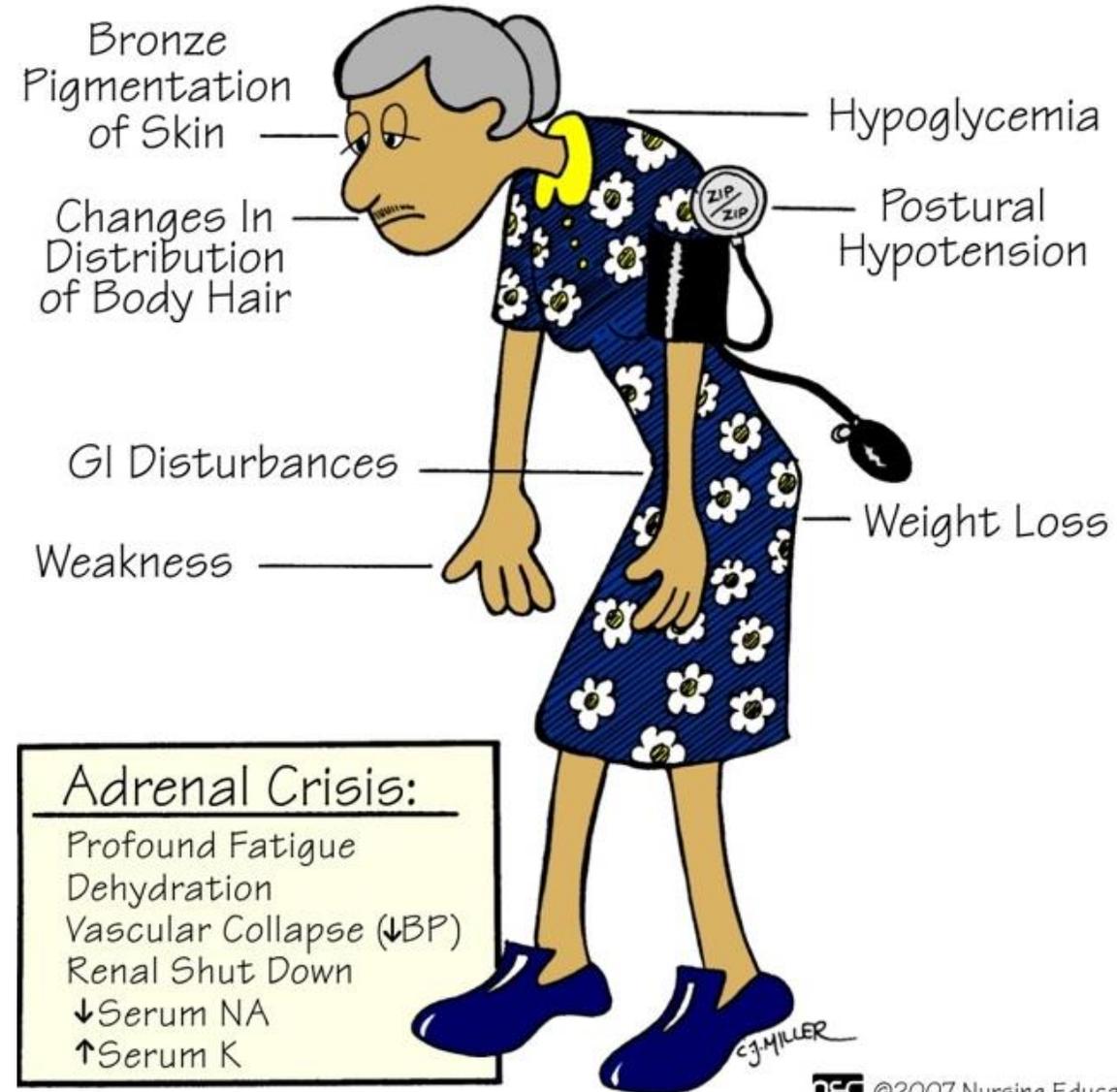
ملاحظة: بغض النظر عن السبب المؤدي إلى نقص هرمونات قشر الكظر، إذا لم يُعالج يمكن أن يؤدي إلى نتائج خطيرة ومهددة للحياة.

أهم أعراض داء أديسون:

- فقدان شهية وفقدان وزن
- فرط تصبُّع الجلد
- وهن وآلم عضلي
- تعب شديد
- ↓ ضغط الدم
- ↓ سكر الدم
- اضطرابات هضمية (غثيان، إقياء، ألم بطني، إسهال)

ADDISON'S DISEASE

Adrenocortical Insufficiency



Symptoms:

Fatigue, lassitude, malaise, weakness, anorexia

Postural dizziness, syncope

Gastrointestinal Symptoms

- Nausea
- Vomiting
- Abdominal Pain
- Diarrhea
- Constipation

Myalgias, arthralgias, rarely flexion contractures

Decreased libido, amenorrhea



Signs:

Weight loss

Hyperpigmentation

Hypotension

Thinning of axillary and pubic hair

Vitiligo

المقاربات العلاجية لنقص الكورتيكوئيدات السكرية

✓ تكون باستخدام مركبات ستيروئيدية سكرية مشابهة للكورتيزول (Cortisol Analogues) تهدف:

– إما إلى معاوضة الهرمون الناقص لاسترجاع وظائف قشر الكظر

– أو إلى تثبيط الالتهاب والاستجابات المناعية المرافقة لأمراض معينة مثل الربو، الرثية المفصالية ورفض زرع الأعضاء.

✓ نظراً للتأثيرات الفيزيولوجية واسعة الطيف (المرغوبة وغير المرغوبة) للكورتيزول عند إعطائه جهازياً، فقد تم التركيز على تطوير أدوية موضعية التأثير للتخفيف قدر الإمكان من التأثيرات الجانبية للعلاج.

✓ أمثلة: إعطاؤها عن طريق الاستنشاق لعلاج الربو، أو تطبيق موضعي على الجلد في مواضع الالتهاب، أو حقن داخل المفصل Intra-articular في علاج التهاب المفاصل.

المبادئ الأساسية المراعاة في اصطناع مشابهاة الكورتيزول واستخدامها في العلاج

1. البنية والفاعلية Structure and Potency:

➤ تُصنف الكورتيكوستيرويدات السكرية إلى صنفين اعتماداً على المجموعة الوظيفية الموجودة على ذرة الكربون 11:

1. المركبات التي تحوي مجموعة هيدروكسيلية (-OH) مثل الكورتيزول وهي الشكل الفعال فيزيولوجياً.

2. المركبات التي تحوي مجموعة كربونيلية (C=O) مثل الكورتيزون وهي غير فعالة فيزيولوجياً كما هي، حيث

تُعدّ طلائع دوائية Prodrugs تحتاج إلى تفعيل في الكبد عن طريق الأنزيم 11 β -HSD1 الذي يُرجع المركب إلى

شكله الهيدروكسيلي الفعال.

➤ يجب مراعاة هذه الناحية بشكل خاص بالنسبة للأدوية ذات التطبيق الموضعي على الجلد والتي يجب أن تكون

بشكلها الفعال على اعتبار أنها لن تُفعل عن طريق الكبد وأن الجلد لا يحوي على كميات معتبرة من أنزيم 11 β -

HSD1 اللازم للتفعيل.

➤ كما أنه من المفضل إعطاء هذه الأدوية بشكلها الفعال للمرضى الذين لديهم خلل كبدى يمكن أن يؤدي إلى عجز

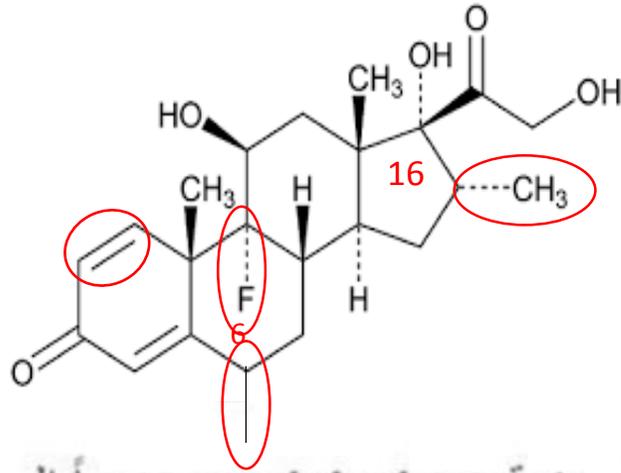
في تفعيل طليعة الدواء إلى شكله الفعال.

➤ بناءً على ذلك، فإن كل الكورتيكوستيرويدات السكرية الصناعية هي مشابهاة لبنية الكورتيزول ذات الشكل الفعال.

المبادئ الأساسية المراعاة في اصطناع مشابهاة الكورتيوزول واستخدامها في العلاج

1. البنية والفاعلية :Structure and Potency

أمثلة:



➤ **Prednisolone** ناتج عن إضافة رابطة مضاعفة بين الكربونين 1 و 2 في

بنية الكورتيوزول ← فاعليته كمضاد التهاب أقوى بـ 4 - 5 مرات من الكورتيوزول.

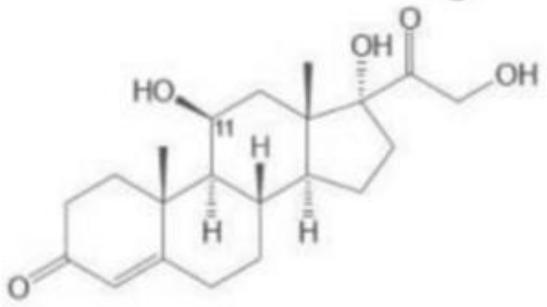
➤ **Methylprednisolone** ناتج عن إضافة وظيفة α -مethyl إلى الكربون 6 في بنية **prednisolone** مؤدياً إلى فاعلية أقوى بـ 5 - 6 مرات من الكورتيوزول.

➤ **Dexametasone** ناتج عن إضافة ذرة α -فلور إلى الكربون 9 في بنية **prednisolone** ← الفاعلية ↑ القشرية السكرية للمركب حيث أنه أقوى فاعلية من الكورتيوزول بحوالي 25 مرة.

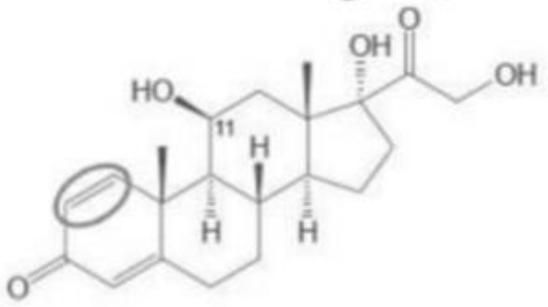
➤ من الناحية السريرية، من المهم جداً مراعاة فاعلية كل مركب بالنسبة إلى الكورتيوزول، خاصة عند تغيير العلاج من مركب إلى مركب آخر يتمتع بفاعلية نسبية قشرية سكرية وقشرية معدنية مختلفة.

A

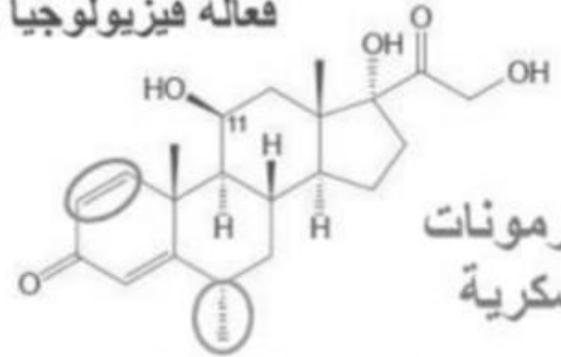
فعالة فيزيولوجياً لاحتوائها على زمرة هيدروكسيل -OH على الكربون 11



Cortisol

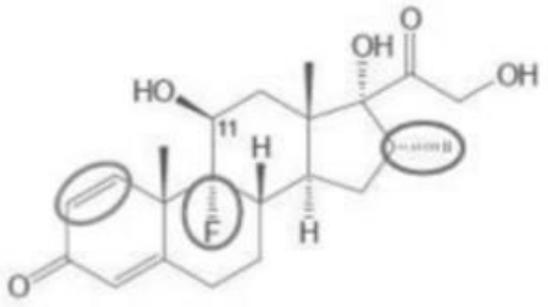


Prednisolone

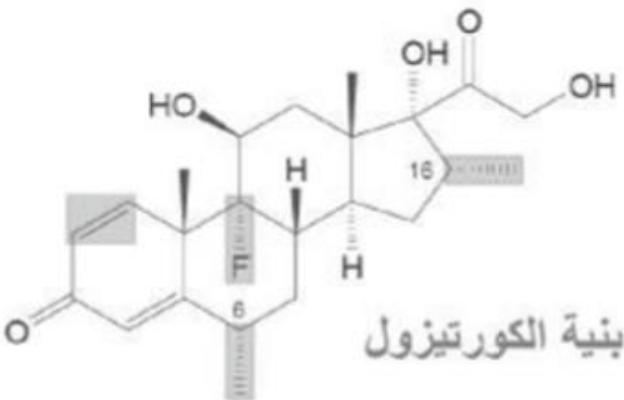


Methylprednisolone

مشابهات الهرمونات القشرية السكرية



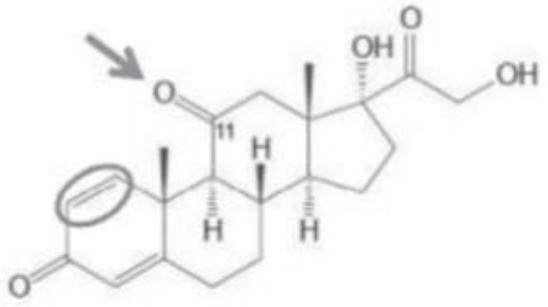
Dexamethasone



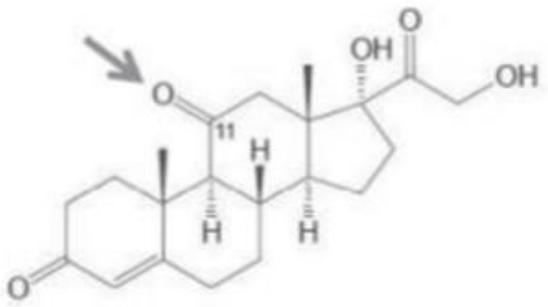
التعديلات الصناعية على بنية الكورتيزول

غير فعالة فيزيولوجياً لاحتوائها على زمرة كربونيل C=O على الكربون 11

B



Prednisone



Cortisone

المبادئ الأساسية المراعاة في اصطناع مشابهات الكورتيكوزول واستخدامها في العلاج

II. مدّة التأثير **Duration of Action**: وتختلف بحسب

1. الجزء الحر من الدواء وغير المرتبط ببروتينات البلازما الذي يُستقلب ويعطي تأثيراً فيزيولوجياً.
2. ألفة الدواء لأنزيم **11 β -HSD2** (الذي يحوّل المركب من شكله الهيدروكسيلي الفعّال إلى الكربونيلي غير الفعّال)، فالأدوية ذات الألفة المنخفضة لهذا الأنزيم يكون عمرها النصفى في البلازما أطول لأنه لا يتم تحويلها بسرعة إلى مستقلبات غير فعّالة.
3. كون الدواء محبباً للدهن **Lipophilicity**، فعندما تزداد انحلالية الدواء في الدهن تزداد قدرته على اجتياز النسيج الشحمية ← ↓ استقلابه وإطراحه ← ↑ عمره النصفى في البلازما.
4. ألفة الدواء لمستقبل الهرمونات القشرية السكرية، فكلما زادت الألفة للمستقبل تزداد مدة تأثير الدواء لأن جزء الدواء المرتبط بالمستقبل يستمر في تأثيره حتى ينفصل عن المستقبل.

✓ اعتماداً على هذه المتغيرات الأربعة يمكن تصنيف الكورتيكوستيرويدات السكرية إلى
❖ مركبات قصيرة الأمد (عمرها النصفى في النسيج < 12 ساعة) مثل **cortisol** و **prednisolone** و **methylprednisolone**.

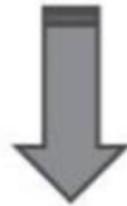
❖ مركبات طويلة الأمد (عمرها النصفى في النسيج < 48 ساعة) مثل **Dexamethasone**.

✓ بشكلٍ عام، الكورتيكوستيرويدات السكرية ذات الفاعلية الأقوى كمضادات التهاب تتمتع بمدّة التأثير الأطول.

المبادئ الأساسية المراعاة في اصطناع مشابهات الكورتيكوزول واستخدامها في العلاج

III. سحب أو قطع العلاج بالكورتيكوستيرويدات السكرية Withdrawal from Glucocorticoid Treatment:

1. تؤدي المستويات العالية للكورتيكوستيرويدات السكرية خلال العلاج طويل الأمد بها إلى تثبيط تحرر ACTH من النخامى الأمامية و CRH من الهيبوثلاموس. ونظراً إلى التأثيرات المنمّية للـACTH على قشر الكظر فإن تثبيط تحرره خلال العلاج يؤدي إلى ضمور قشر الكظر ← إيقاف العلاج بشكل مفاجئ يمكن أن يؤدي إلى قصور كظر حاد لأنه قد يتطلب الأمر عدة أشهر حتى يعود تفعيل محور هيبوثلاموس - نخامى - كظر، ثم أشهر إضافية حتى يعود إفراز الكورتيكوزول من قشر الكظر إلى مستوياته الفيزيولوجية.
2. يمكن أن تسوء أعراض الالتهاب المستهدفة بالعلاج عند قطعه بسبب عودة الاستجابة المناعية التي كانت مثبّطة خلال العلاج إلى فعاليتها.



أمر بالغ الأهمية ألا يتم قطع العلاج طويل الأمد بالكورتيكوستيرويدات السكرية بشكل مفاجئ بل ببطء وذلك بتخفيف الجرعة تدريجياً مما يسمح للهيبوثلاموس والنخامى الأمامية وقشر الكظر باستعادة وظائفها الطبيعية تدريجياً وبالتالي تجنب قصور قشر الكظر وتفاقم أعراض الالتهاب.

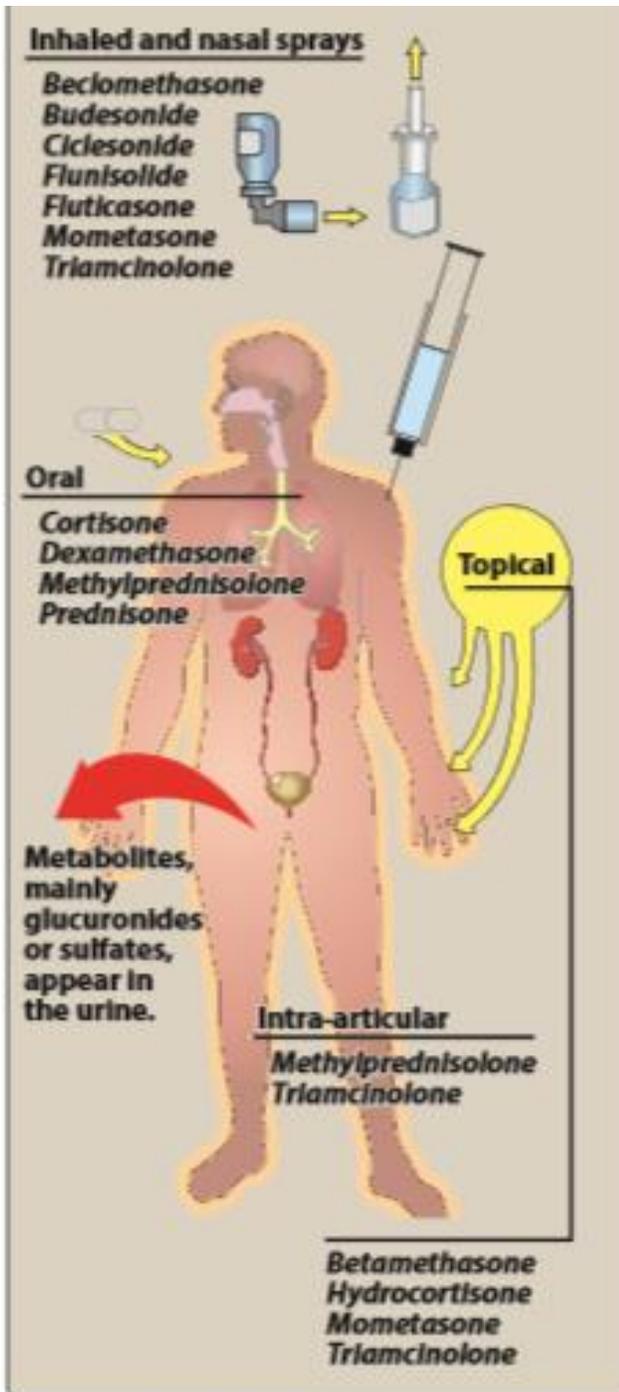
أهم مجالات استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية

➤ علاج عدد من الأمراض الإلتهابية inflammatory والمناعية الذاتية autoimmune، وأهمها:

1. الربو asthma
2. التهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis
3. داء كرون Crohn's disease
4. التهاب الشرايين العقيد polyarteritis nodosa
5. التهاب الشريان الصدغي temporal arteritis
6. الرفض المناعي بعد زراعة الأعضاء immune rejection following organ transplantation

ملاحظة هامة: لا يهدف استخدام الكورتيكوئيدات السكرية إلى تصحيح الخلل المسبب لمرض معين وإنما إلى الحد من تأثيرات التفاعل الالتهابي المرافق لهذا المرض على الجسم ←
إن قطع العلاج طويل الأمد بالكورتيكوئيدات السكرية غالباً ما يؤدي إلى تفاقم أعراض الالتهاب إلا إذا كان الخلل الأساسي المسبب للمرض قد تم علاجه بشكل جذري وصحيح.

طرق إعطاء الكورتيكوئيدات السكرية



IM
<i>Triamcinolone</i>
IV, IM
<i>Betamethasone</i>
<i>Dexamethasone</i>
<i>Hydrocortisone</i>
<i>Methylprednisolone</i>
<i>Prednisolone</i>

طرق إعطاء الكورتيكوئيدات السكرية Routes of Administration

1. الكورتيكوئيدات السكرية الاستنشاقية Inhaled Glucocorticoids:

➤ هدف العلاج بهذا الشكل الصيدلاني هو الحصول على أعلى تركيز موضعي (نسبةً إلى الجهازى) يمكن الوصول إليه من الستيروئيد القشري السكرى.

➤ وبما أنه يتم إيصال الكورتيكوئيد السكرى الاستنشاقى مباشرةً إلى المنطقة الملتهبة (ليس عن طريق الدوران الجهازى) ← كمية الدواء اللازم إعطاؤها استنشاقياً ستكون أقل من الكمية اللازم إعطاؤها فموياً للتحكم بالتهاب مجرى التنفس ← طريق الإعطاء الاستنشاقى يجعل من الكورتيكوئيدات السكرية أكثر أماناً للتجريع طويل الأمد خاصةً لدى الأطفال.

➤ تُعدّ الشكل الصيدلاني المفضّل للعلاج طويل الأمد للربو asthma بهدف تحسين الأعراض من خلال تثبيط الاستجابات الالتهابية في مجرى التنفس (غالباً بتثبيط تحرر السيتوكينات الالتهابية ← تثبيط الشلال الإلتهابى).

➤ أهم الكورتيكوئيدات السكرية المستخدمة استنشاقياً: *Fluticasone* (Flovent®)، *Beclomethasone* (Qvar®)، *Flunisolide* (Aerospan®)، *Budesonide* (Pulmicort®) و *Triamcinolone* (Nasacort®).

➤ ملاحظة: إضافة إلى الشكل الإستنشاقى، يوجد أشكال صيدلانية أخرى من *triamcinolone*: فموية (حبوب، محلول، معجون)، حقنية (عضلية، داخل المفصل، داخل الآفة)، موضعية (مرهم أو كريم).

طرق إعطاء الكورتيكوئيدات السكرية Routes of Administration

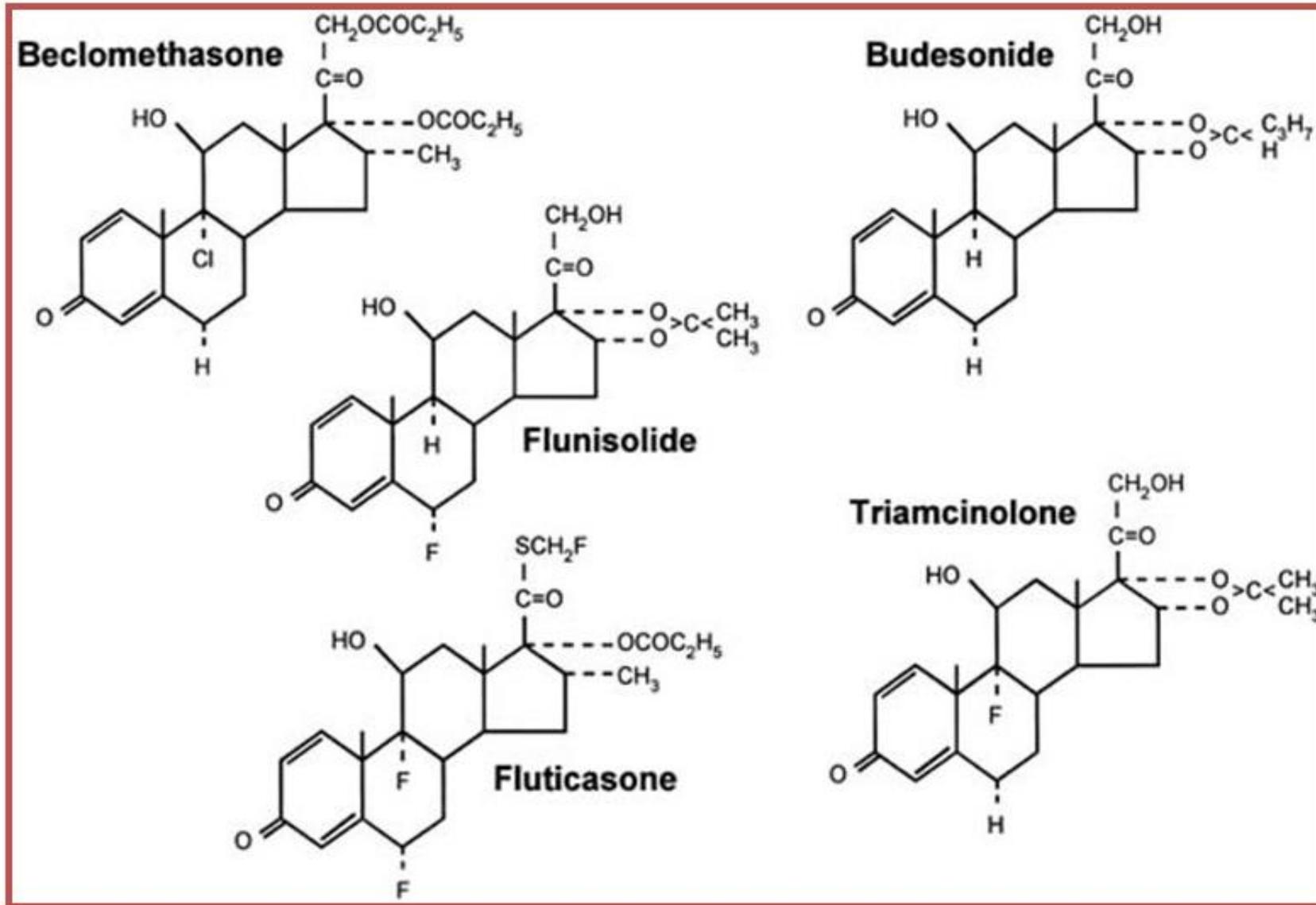
1. الكورتيكوئيدات السكرية الاستنشاقية Inhaled Glucocorticoids:

➤ ملاحظة (1): وسطياً، يصل من المستحضرات الاستنشاقية حوالي 20% من الجرعة المعطاة إلى الرئة في حين أن 80% من الجرعة يتم ابتلاعه. إلا أن الكورتيكوئيدات السكرية الاستنشاقية المتوافرة حالياً تتعرض لاستقلاب كبير بالمرور الكبدي الأول مما يؤدي إلى تحويل الجزء المبلوع إلى مستقلبات غير فعالة في الكبد. فمثلاً >1% من **Fluticasone** المبلوع يكون بشكله الفعال جهازياً.

➤ ملاحظة (2): إذا عولج المريض لمدة طويلة بكورتيكوئيدات سكرية جهازية ثم تم الانتقال إلى علاج بالاستنشاق، يجب أخذ الحيطة بعدم إيقاف العلاج الجهازية فجأة لأنه من الممكن أن يؤدي إلى قصور كظر حاد لأن الجرعة الجهازية التي يزودها العلاج بالاستنشاق تكون أقل منها في العلاج الجهازية. ويمكن أن يكون قصور الكظر الحاد مهدداً للحياة ← يجب إعطاء جرعة عالية فورياً من كورتيكوئيد سكري بالحقن الوريدي (مثل **hydrocortisone**).

➤ الإصابة بداء المُبَيضَات الفموي البلعومي Oropharyngeal candidiasis من الاختلاطات الوارد حدوثها عند استخدام الكورتيكوئيدات الاستنشاقية بسبب وصول بعض الكورتيكوئيد مباشرة إلى مخاطية الفم والبلعوم ← تثبيط مناعي موضعي ← السماح بالخمج بالعضويات الإنتهازية. ويمكن تجنبها بغسل الفم بالماء أو بتناول غسول فموي مضاد للفطور بعد كل جرعة استنشاق من الكورتيكوئيد.

صيغ بعض الكورتيكوستيرويدات السكرية الشائعة الاستخدام عن طريق الاستنشاق
 (معظمها مشابهات مهلجنة للكورتيزول ذات فعالية قشرية سكرية عالية وفعالية معدنية منخفضة)



طرق إعطاء الكورتيكوئيدات السكرية Routes of Administration

II. الكورتيكوئيدات السكرية الجلدية Cutaneous Glucocorticoids:

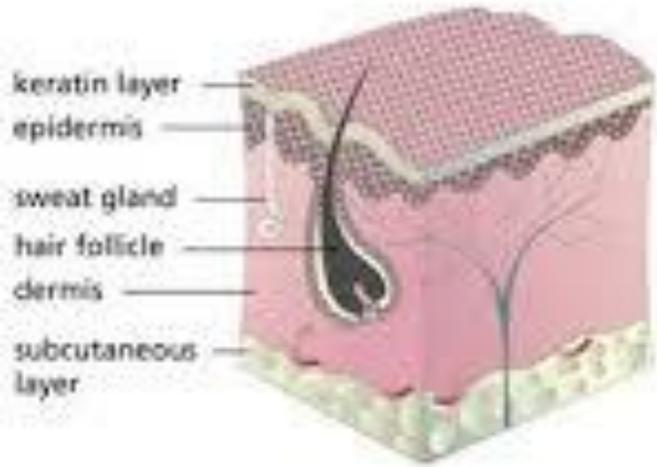
➤ المستحضرات الجلدية متوفرة لعدد من الاضطرابات الجلدية مثل الصُداف Psoriasis، الحزاز المسطح Lichen planus، التهاب الجلد (الإكزيما) التأتبي (Atopic dermatitis (Eczema)، التهاب الجلد التماسي Contact dermatitis، عضّات الحشرات Insect bites، الحروق وحروق الشمس Sunburns.

ملاحظة (1): يؤدي التطبيق الجلدي الموضعي إلى وصول نسبة قليلة جداً من الكورتيكوئيد إلى الدوران ← السماح بإعطاء جرعات بتراكيز أعلى بكثير مما يمكن تحقيقه بأمان عن طريق الإعطاء الجهازى للدواء.

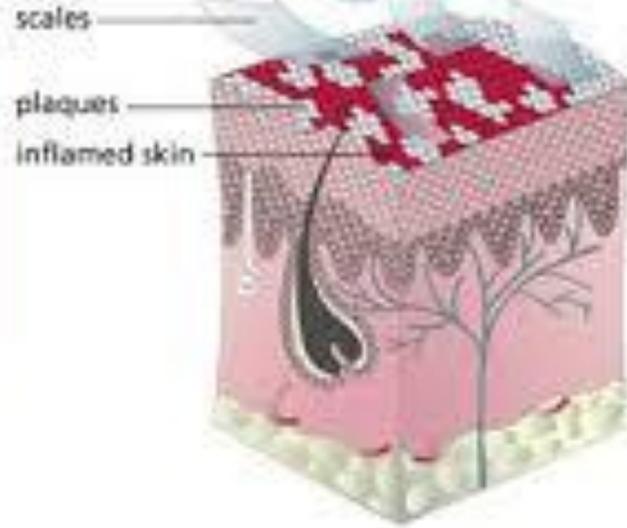
ملاحظة (2): يجب أن يكون الكورتيكوئيد المعطى بهذه الطريقة بشكله الفعّال لأن الكمية الموجودة من أنزيم 11β -HSD1 (الذي يحول طلائع أدوية الكورتيكوئيدات إلى شكلها الفعّال) في الجلد تكون قليلة جداً إن وُجدت.

➤ أهمها: *Dexamethasone*، *Methylprednisolone*، *Hydrocortisone*.

Healthy Skin



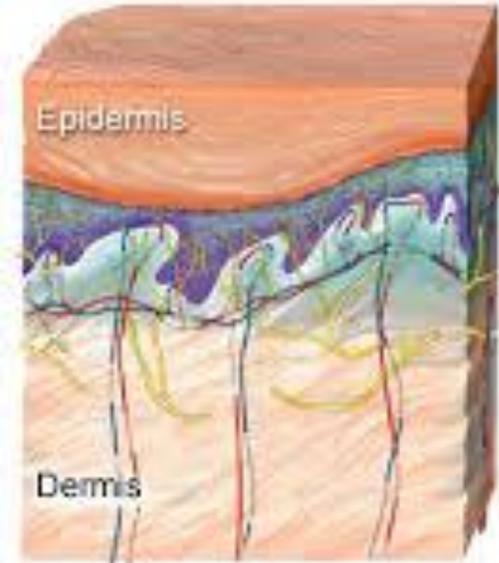
Psoriasis



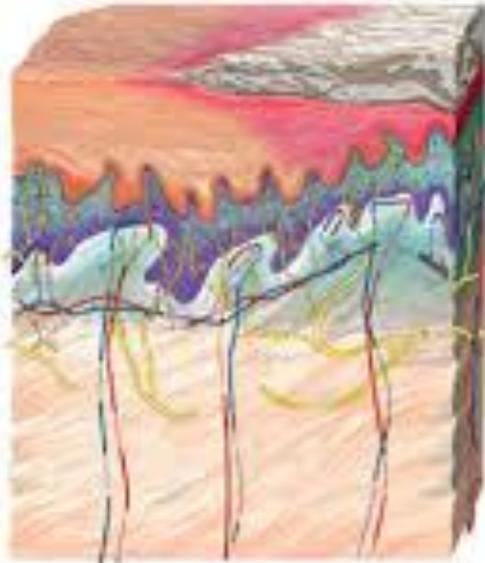
الصدفية psoriasis



thickened skin, flaky plaques



Normal



Psoriasis



الحزاز المنبسط lichen planus

التهاب الجلد التأتبي Atopic dermatitis



طرق إعطاء الكورتيكوئيدات السكرية Routes of Administration

II. الكورتيكوئيدات السكرية الجلدية Cutaneous Glucocorticoids:

■ **Hydrocortisone**: متوافر مع أو بدون وصفة. حيث تُستخدم المستحضرات (0.5% أو 1%) بدون وصفة من أجل التخفيف المؤقت لـ: (1) التهيجات الجلدية البسيطة والحكة itching والطفح rashes الناتجة عن الإكزيما، عضات الحشرات، مستحضرات التجميل، والحلي. (2) الحكة المستقيمية والشرجية. (3) حكة وتهيج جلدة الرأس. كما يُستخدم في تخفيف الأعراض المرافقة للآفات الفموية mouth sores. ويوصف من قبل الطبيب للتخفيف من: (1) أعراض الحكة، الإحمرار، الجفاف، التقشر، الإلتهاب والإنزعاج الناتجة عن حالات جلدية متنوعة. (2) الإلتهاب في التهاب القولون القرحي ulcerative colitis أو التهاب المستقيم proctitis. (3) التورم والإنزعاج المرافقين للبواسير hemorrhoids وغيرها من مشاكل المستقيم.

■ يوجد بأشكال موضعية topical متعددة:

– للاستخدام على الجلد: مرهم، كريم، غسول، سائل، جل أو بخاخ حيث يُطبَّق غالباً 1-4 مرات/يوم.

– للاستخدام المستقيمي: تحاميل، كريم، مرهم أو حقنة شرجية حيث يُطبَّق غالباً 1-2 مرة/يوم لمدة 2-3 أسابيع لعلاج التهاب المستقيم أو يُطبَّق مرتين/يوم (صباحاً ومساءً) لمدة 2-6 أيام لعلاج البواسير.

– للاستخدام الفموي: معجون يُطبَّق 2-3 مرات/يوم عادةً بعد الوجبات ووقت النوم لعلاج الآفات الفموية.

■ يمكن إعطاؤه فمويًا أو IV أو IM بجرعة 15-240 ملغ/يوم (كل 12 ساعة) كمضاد التهاب ومثبط مناعة. كما يمكن إعطاؤه IV لعلاج الحالة الربوية status asthmaticus لدى الأطفال. يُعطى فمويًا في علاج قصور الكظر المزمن، في حين يكون إعطاؤه IV أو IM في علاج قصور الكظر الحاد.

طرق إعطاء الكورتيكوئيدات السكرية Routes of Administration

II. الكورتيكوئيدات السكرية الجلدية Cutaneous Glucocorticoids:

- **Methylprednisolone (Medrol®)**: يُطبَّق مستحضره الموضعي (كريم أو مرهم) على المنطقة المصابة من الجلد مرة واحدة يومياً عادةً، على ألا تتجاوز مدة الاستخدام 12 أسبوعاً لدى البالغين و 4 أسابيع لدى الأطفال.
- يمكن أن يُعطى أيضاً فموياً أو IV أو IM كمضاد التهاب. كما يمكن إعطاؤه IV أو IM لعلاج الحالة الربوية، status asthmaticus. ويُعطى فموياً في علاج قصور قشر الكظر الأولي والثانوي، الإضطرابات الروماتيزمية، الأمراض الجلدية، الحالات التحسسية، الأمراض العينية والتنفسية والأمراض الهضمية مثل التهاب القولون القرصي.
- **Dexamethasone**: لا يُعطى بدون وصفة. تُطبَّق مستحضراته الموضعية (كريم، جل أو محلول إرذاذ) 2-4 مرات/يوم عادةً (1-2 مرة للأطفال) لعلاج الإلتهاب والطفح الجلدي. لكنه لا يُستخدم لعلاج حب الشباب، الحروق، الأخماج أو اضطرابات التصبغ.
- يُعطى فموياً (حبوب أو محلول) مع الطعام أو الحليب في علاج أشكال معينة من التهاب المفاصل، والاضطرابات الجلدية والعينية والهضمية (مثل التهاب القولون)، الحساسية الشديدة والربو. بالإضافة إلى بعض أنواع السرطان.
- كما أنه متوافر على شكل قطرات عينية وأذنية بالإضافة إلى إمكانية إعطائه IV أو IM.
- يمكن أن يُعطى فموياً أو IV كمضاد إقياء (قبل العلاج الكيميائي).

طرق إعطاء الكورتيكوئيدات السكرية Routes of Administration

III. الكورتيكوئيدات السكرية المدخّرية Depot Glucocorticoids:

➤ يدوم تأثير المستحضرات التي تُعطى بالحقن العضلي المدخّري لأيام أو أسابيع ويمكن الاستعاضة بها عن الكورتيكوئيدات السكرية الفموية المعطاة يومياً أو كل يومين لعلاج الأمراض الالتهابية.

➤ على الرغم من ذلك يندر استخدامها لعدم إمكانية معايرتها بشكل متكرر.

✦ يوجد مستحضرات *methylprednisolone* المعلق في بولي إيثيلين غليكول PEG يُستخدم بالحقن داخل المفصل intra-articular في حالات الالتهابات المفصالية مثل التهاب المفاصل الرثياني أو النقرس (مفيد في الحالات غير المستجيبة لـ *Colchicine* أو *Indomethacin*).

➤ بما أن النسيج المفصلي يفتقر إلى أنزيم 11β -HSD1 ← يجب استخدام كورتيكوئيد فعال حيويًا لإعطائه حقناً داخل المفصل.

ملاحظة: الحقنة المدخّرية depot injection هي حقنة لمادة دوائية غالباً ما تكون تحت الجلد أو عضلية، بحيث يتم تحرير المادة الفعالة فيها بشكل متجانس على مدى فترة طويلة من الزمن، وهي تساعد على التزام المريض بالعلاج، إنقاص التجريع والحصول على تراكيز بلازمية متجانسة.

الكورتيكوئيدات السكرية والحمل Glucocorticoids and Pregnancy

- يمكن إعطاء *prednisone* للأم خلال الحمل دون حدوث تأثيرات جانبية على الجنين.
- التفسير: يفعل كبد الأم *prednisone* إلى *prednisolone*، لكن أنزيم 11β -HSD2 الموجود في مشيمة الجنين قادر على إعادة تحويل *prednisolone* إلى *prednisone* غير فعال. وبما أن كبد الجنين لا يعمل خلال الحياة الجنينية ← لن يعيد الجنين تفعيل *prednisone* ← لا يؤدي استخدام *prednisone* خلال الحمل إلى إيصال كورتيكوئيد سكري فعال إلى الجنين.
- تحفز الكورتيكوئيدات السكرية تطور الرئة عند الجنين والدواء الأكثر شيوعاً هنا هو *dexamethasone* الذي يُعطى للأم. لأن هذا الدواء يُعد ركيزة ضعيفة لأنزيم 11β -HSD2 المشيمي ← يعبر المشيمة بشكله الفعال من دوران الأم إلى دوران الجنين ← يحفز على نضج الرئة لديه. وهنا يجب مراعاة ضبط الجرعة بدقة عالية لأن تعرّض الجنين لتراكيز عالية من الدواء يمكن أن يؤدي إلى جنين صغير الحجم أو خديج premature.
- ملاحظة هامة: تشير بعض الدراسات أن تناول الكورتيكوئيدات السكرية الفموية من قبل الأم خلال الثالث الأول من الحمل يمكن أن يؤدي إلى خطورة متزايدة في حصول شق فموي oral cleft لدى الجنين.
- كما تشير الدراسات إلى أن تناول الكورتيكوئيدات السكرية الفموية من قبل الأم بشكل مزمن خلال الحمل يمكن أن يؤدي إلى إنجاب طفل خديج/غير ناضج (يولد قبل الأسبوع 37 من الحمل) و/أو منخفض الوزن عند الولادة.
- يُعد كل من *prednisone* و *prednisolone* آمناً خلال الإرضاع على الرغم من مرور كمية قليلة منها إلى حليب الأم، وللحد من هذه الكمية يمكن الإنتظار 4 ساعات بعد إعطاء الدواء قبل أن يتم الإرضاع.



الحلق المشقوق Cleft palate



Cleft lip and cleft palate



الشفة المشقوقة والحلق المشقوق

الستيرونيديات القشرية (الكورتيكوئيدات) المعدنية – الألدوسترون

Mineralocorticoid Hormones - Aldosterone

الألدوسترون: هرمون ستيروئيدي مكون من 21 ذرة كربون (مثل الكورتيزول) يبدأ اصطناعه من الكولسترول والأنزيمات النوعية لاصطناعه موجودة في المنطقة الكُبيبيَّة لقشر الكظر ويتم تنظيمها من قبل جملة رنين – أنجيوتنسين والپوتاسيوم.

استقلابه: يرتبط في الدوران ببروتينات ناقلة (ترانسكورتين، ألبومين وبروتين رابط نوعي) بألفة منخفضة.

يُستقلب الألدوسترون الفموي بشدة عند المرور الكبدي الأول (75% في كل مرور كبدي) إلى شكله غير الفعال ← لا يُعطى فموياً في العلاج التعويضي Replacement therapy في حالات قصور قشر الكظر.

اصطناع الألدوسترون:

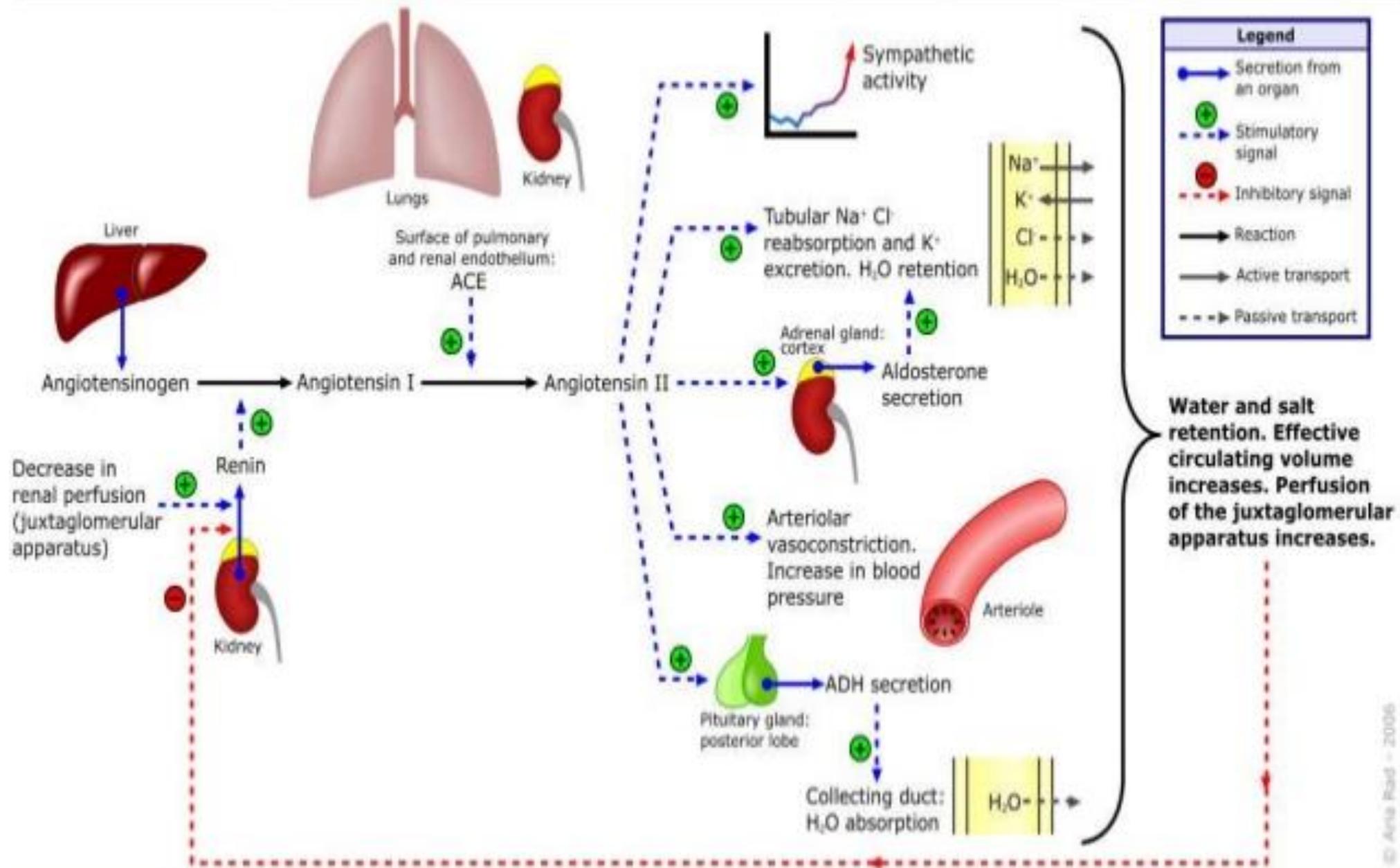
يتم تنظيم اصطناع الألدوسترون من خلال تآزر 3 أنظمة في الجسم:

– جملة رنين – أنجيوتنسين – الألدوسترون: وهي أساسية في تنظيم حجم السائل خارج الخلايا الذي يؤدي انخفاضه إلى انخفاض ضغط التروية في الشريينات الواردة إلى الكبيبات الكلوية، والتي تعمل كمستقبل للضغط Baroreceptor ← تحفيز الخلايا المجاورة للكبد على إفراز الرنين الذي يفك الأنجيوتنسين إلى أنجيوتنسين I والذي يتم تحويله إلى أنجيوتنسين II بفعل الأنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE). يحفز الأنجيوتنسين II اصطناع الألدوسترون من خلال الإرتباط بمستقبله في خلايا المنطقة الكُبيبيَّة لقشر الكظر.

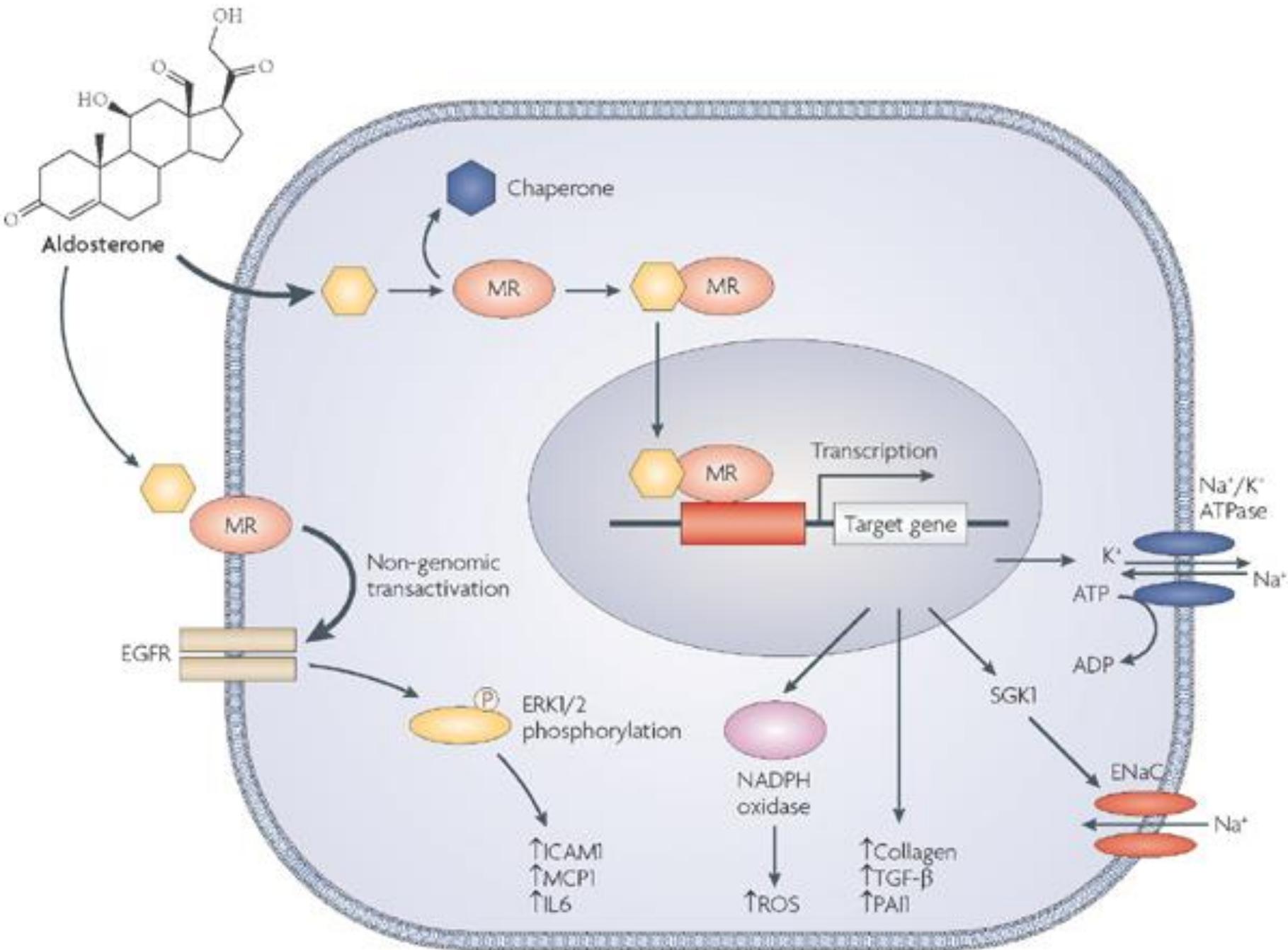
– ↑ اليوتاسيوم ← ↑ اصطناع الألدوسترون (بشكل مستقل عن فعل الرنين) الذي تزيد فعاليته في النفرونات البعيدة من إفراز اليوتاسيوم. لهذه الآلية دور في تنظيم توازن اليوتاسيوم في الجسم.

– هرمون ACTH يحفز اصطناع الألدوسترون في المنطقة الكُبيبيَّة بشكل كبير، لكن وعلى عكس الكورتيزول، فليس للألدوسترون تأثير تلقيم راجع مثبت لإفراز ACTH.

Renin-angiotensin-aldosterone system



آلية عمل الألدوستيرون



الأمراض المتعلقة بهرمون الألدوسترون

أولاً: نقص الألدوستيرونية (Hypoaldosteronism) Aldosterone Hypofunction

أ. قصور أولي: نتيجة نقص اصطناع الألدوسترون أو فعله.

ب. قصور ثانوي: نتيجة نقص في العوامل المنظمة للألدوسترون مثل الرنين.

➤ معظم الحالات تعود إلى نقص في اصطناع الألدوسترون نتيجة شذوذ في المورثة المرمزة لأنزيم ستيرونيد 21 هيدروكسيلاز الضروري لاصطناع الألدوسترون ← تضخم الكظر الخلقى وضياع الملح نتيجة نقص الألدوسترون.

داء أديسون Addison's disease (قصور الكظر الأولي): يؤدي إلى نقص في وظيفة الألدوسترون ناتج عن تدمير المنطقة الكُبيبية ← ضياع الملح + فرط K^+ الدم + الحماض. معظم حالات هذا المرض تنتج عن التهاب الكظر المناعي الذاتي.

ثانياً: فرط وظيفة الألدوسترون Aldosterone Hyperfunction

• فرط أولي: نتيجة الزيادة في إنتاج الألدوسترون في قشر الكظر. من أكثر أسبابه شيوعاً التضخم ثنائي الجانب للمنطقة الكُبيبية والورم المنتج للألدوسترون ← ↑ تركيز شوارد Na ← ↑ حجم السائل خارج الخلايا + تثبيط فعالية رنين البلازما + ضياع K^+ من الجسم ونقصه في الدم + ↑ ضغط الدم.

المقاربات العلاجية لنقص الألدوسترونية:

شاذات مستقبل الكورتيكوئيدات المعدنية **Mineralocorticoid Receptor Agonists**:

• تعتمد على تعويض الألدوسترون بجرعات علاجية، مع الأخذ بعين الاعتبار بأنه لا يُعطى فموياً نظراً لأن 75% منه يُستقلب بالمرور الكبدي الأول في الكبد ← كبديل يتم استخدام

✦ **Fludrocortisone** (Florinef®): من مشابهاة الكورتيوزول، استقلابه بالمرور الكبدي الأول ضعيف ويتمتع بفعالية كورتيكوئيدية معدنية عالية. تتعلق تأثيراته الجانبية بظهور أعراض شبيهة بأعراض فرط الكورتيكوئيدات المعدنية، كارتفاع الضغط ونقص K^+ الدم (يجب مراقبتهما باستمرار عند العلاج بـ **fludrocortisone**). يُعطى فموياً بجرعة 0.05-0.1 ملغ/يوم في علاج قصور قشر الكظر وداء أديسون.

المقاربات العلاجية لفرط الألدوسترون:

حاصرات مستقبل الكورتيكوئيدات المعدنية **Mineralocorticoid Receptor Antagonists**:

✦ **Spirolactone** (Aldactone®): حاصر تنافسي لمستقبل الكورتيكوئيدات المعدنية، لكنه يرتبط أيضاً بمستقبلات البروجسترون والأندروجين ← ظهور أعراض جانبية غير مرغوبة لدى بعض المرضى. يُعطى فموياً بجرعة 100-300 ملغ/يوم (يُفضل مع الطعام أو الحليب لتخفيف الإنزعاج الهضمي) في علاج فرط الألدوسترون.

✦ **Eplerenone** (Inspra®): حاصر نوعي لمستقبل الكورتيكوئيدات المعدنية ← مفضل على **spironolactone**. يُعطى فموياً بجرعة 50 ملغ/ 1-2 مرة/يوم عادةً (مع أو بدون طعام).

ملاحظة (1): يُستخدم كلا الدواءين كخافضات ضغط وفي حالات الفشل القلبي HF.

ملاحظة (2): يمكن أن تؤدي هذه الأدوية إلى فرط K^+ الدم. وبما أنه غالباً ما يوصف أحدهما لمعظم مرضى الفشل القلبي مع أحد ACEIs التي ترفع K^+ الدم أيضاً ← يجب مراقبة وضبط مستويات K^+ لدى هؤلاء المرضى.

لمحة عن الأندروجين

تُعرَفُ الأندروجينات بالهرمونات الذكورية أيضاً؛ ولكن لا تدع الاسم يخدعك، إذ يُنتج كلا الجسدين الذكري والأنثوي الأندروجينات، ويكمن الفرق بالكمية المنتجة فقط.

والأندروجينات الرئيسية هي التستسترون والأندروتستسترون ويوجدان بكميات أعلى بكثيرٍ عند الرجل، وهما مسؤولان عن الصفات الذكورية والوظيفة التكاثرية.

تتحول الأندروجينات لدى المرأة إلى هرمونات أنثوية تدعى الإستروجينات، وتُنتجُ عند النساء في المبيضين والغددتين الكظريتين والخلايا الشحمية، وتؤدي هذه الأندروجينات دوراً في التنظيم الوظيفي للقناة التناسلية والعظام والكلى والكبد والعضلات، كما تؤدي دوراً في الرغبة الجنسية والوقاية من ترقق العظام، ولها دور هام في مرحلة البلوغ، وهي المسؤولة عن ظهور الشعر في مناطق الإبط والعانة.

يخلق فرط إفراز الأندروجينات عند الإناث مشكلاتٍ تتعلق بالمظهر كالشعرانية والعدّ (حب الشباب) والصلع، وقد يولّد اضطرابات بالدورة الطمثية، ويستوجب ظهور مثل هذه الأعراض مراجعة الطبيب لنفي بعض الأمراض كالمبيض متعدد الكيسات.

الهرمونات القشرية الأندروجينية أو الأندروجينات القشرية Adrenal Androgens

ديهيدرو إبي أندروسترون (*Dehydroepiandrosterone; DHEA*): الستيروئيد الجنسي الأساسي المصطنع في قشر الكظر، وهو عبارة عن طليعة هرمون Prohormone يبدأ اصطناعه من الكولسترول ثم يتم تحويله في المحيط إلى أندروجينات أكثر فاعلية أهمها التستوسترون.

■ تُعد الأندروجينات القشرية مصدراً هاماً للتستوسترون عند الإناث، فهذه الهرمونات ضرورية لنمو الشعر في المناطق الأنثوية في مرحلة البلوغ، وذلك عند تفعيل إفراز الأندروجينات القشرية.

الأمراض المتعلقة بالأندروجينات القشرية

تضخم قشر الكظر الخلقى (*Congenital Adrenal Hyperplasia; CAH*): وهو مصطلح سريري يشير إلى نقص وراثي في العديد من أنزيمات قشر الكظر (أكثرها شيوعاً ستيروئيد 21 هيدروكسيلاز). تؤدي هذه الاضطرابات إلى شعرانية ومظاهر رجولة لدى الإناث كنتيجة لزيادة إنتاج الأندروجينات القشرية.

متلازمة المبيض متعدد الكيسات (*Polycystic Ovarian Syndrome; PCOS*): وهي متلازمة معقدة تتميز بعدم الإباضة وبمستويات عالية لأندروجينات البلازما. وهي مشكلة شائعة تصيب 3-5% من النساء في عمر الإنجاب، لها العديد من الأسباب أحدها تضخم قشر الكظر الخلقى. إن زيادة إفراز الأندروجين تؤدي إلى مظاهر الرجولة (أكثرها شيوعاً الصلع من النمط الذكوري والنمو الزائد لشعر الوجه).

المقاربات العلاجية المتعلقة بالأندروجينات القشرية:

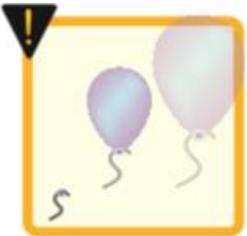
• ملاحظة: إن الأندروجينات المصنعة في قشر الكظر هي عبارة عن طلائع هرمونات وبالتالي فهي تحتاج إلى تحويلها إلى تستوسترون ومن ثم إلى دي هيدرو تستوسترون في النسيج المحيطية المستهدفة.

• ***Dehydroepiandrosterone (DHEA)***: يُستخدم عادة بدون وصفة طبية (OTC drug) ولم يتم ضبط استخدامه بشكل صارم من قِبَل الـ FDA. يمكن أن يوصف لبعض مرضى داء أديسون الذين لديهم نقص DHEA الحميد. نظراً إلى أنه يتحول إلى تستوسترون في الكبد، فقد شاع استخدامه لتأثيراته الإبتنائية Anabolic effects.

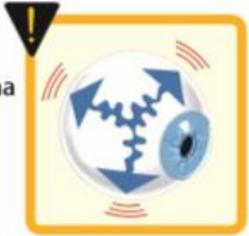
• **علاج PCOS**: يتألف عادةً من مانعات حمل بروجستين – إستروجين لتثبيط إنتاج المبايض للتستوسترون بالإضافة إلى مضاد للأندروجين مثل ***spironolactone*** لمعاكسة التأثيرات المحفزة للرجولة Masculinizing effects الناتجة عن زيادة التستوسترون في الدوران.

أهم التأثيرات الجانبية للستيروئيدات القشرية

Decreased growth in children



Glaucoma



Centripetal distribution of body fat



Negative calcium balance

Osteoporosis



Impaired wound healing

Increased risk of infection



Increased risk of diabetes



Increased appetite

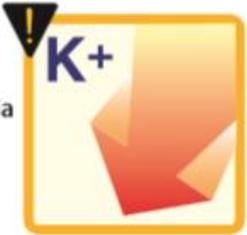


Euphoria
Depression

Emotional disturbances



Hypokalemia



Hypertension



Peripheral edema



TABLE 39–1 Some commonly used natural and synthetic corticosteroids for general use.

Agent	Activity ¹			Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
	Anti-Inflammatory	Topical	Salt-Retaining		
Short- to medium-acting glucocorticoids					
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	1	20	Oral, injectable, topical
Cortisone	0.8	0	0.8	25	Oral
Prednisone	4	0	0.3	5	Oral
Prednisolone	5	4	0.3	5	Oral, injectable
Methylprednisolone	5	5	0.25	4	Oral, injectable
Meprednisone ²	5		0	4	Oral, injectable
Intermediate-acting glucocorticoids					
Triamcinolone	5	5 ³	0	4	Oral, injectable, topical
Paramethasone ²	10		0	2	Oral, injectable
Fluprednisolone ²	15	7	0	1.5	Oral
Long-acting glucocorticoids					
Betamethasone	25–40	10	0	0.6	Oral, injectable, topical
Dexamethasone	30	10	0	0.75	Oral, injectable, topical
Mineralocorticoids					
Fludrocortisone	10	0	250	2	Oral
Desoxycorticosterone acetate ²	0	0	20		Injectable, pellets

¹Potency relative to hydrocortisone.²Outside USA.³Triamcinolone acetonide: Up to 100.

TABLE 39–2 Some therapeutic indications for the use of glucocorticoids in nonadrenal disorders.

Disorder	Examples
Allergic reactions	Angioneurotic edema, asthma, bee stings, contact dermatitis, drug reactions, allergic rhinitis, serum sickness, urticaria
Collagen-vascular disorders	Giant cell arteritis, lupus erythematosus, mixed connective tissue syndromes, polymyositis, polymyalgia rheumatica, rheumatoid arthritis, temporal arteritis
Eye diseases	Acute uveitis, allergic conjunctivitis, choroiditis, optic neuritis
Gastrointestinal diseases	Inflammatory bowel disease, nontropical sprue, subacute hepatic necrosis
Hematologic disorders	Acquired hemolytic anemia, acute allergic purpura, leukemia, lymphoma, autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, multiple myeloma
Systemic inflammation	Acute respiratory distress syndrome (sustained therapy with moderate dosage accelerates recovery and decreases mortality)
Infections	Acute respiratory distress syndrome, sepsis
Inflammatory conditions of bones and joints	Arthritis, bursitis, tenosynovitis
Nausea and vomiting	A large dose of dexamethasone reduces emetic effects of chemotherapy and general anesthesia
Neurologic disorders	Cerebral edema (large doses of dexamethasone are given to patients following brain surgery to minimize cerebral edema in the postoperative period), multiple sclerosis
Organ transplants	Prevention and treatment of rejection (immunosuppression)
Pulmonary diseases	Aspiration pneumonia, bronchial asthma, prevention of infant respiratory distress syndrome, sarcoidosis
Renal disorders	Nephrotic syndrome
Skin diseases	Atopic dermatitis, dermatoses, lichen simplex chronicus (localized neurodermatitis), mycosis fungoides, pemphigus, seborrheic dermatitis, xerosis
Thyroid diseases	Malignant exophthalmos, subacute thyroiditis
Miscellaneous	Hypercalcemia, mountain sickness

بعض الاستطبابات العلاجية للستيروئيدات
القشرية لاضطرابات غير متعلقة بالكظر