

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



Compétition



Instructions

- 1 Question
- 1 Minute to answer
- The first 5 students who finish first are the winners



ماهي المشكلة الأساسية في متلازمة لارون Laron Dwarfism وكيف يمكن علاجها؟

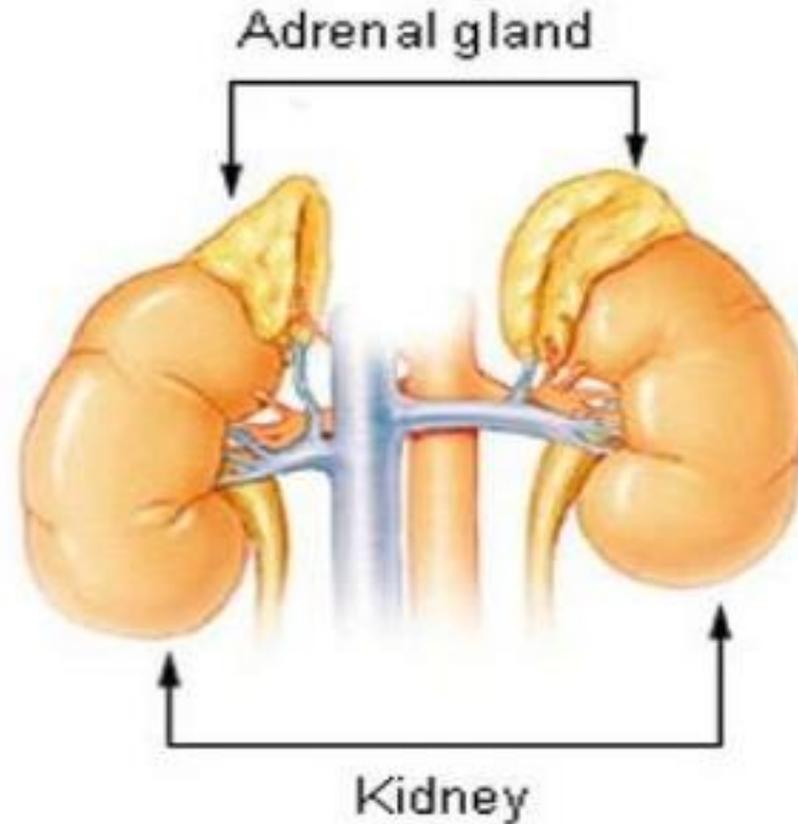
علم تأثير الأدوية 2

المحاضرة الثالثة

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 رايشستين وفيليب هنش

مجال الطب أو الفيزيولوجيا

"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 رايشستين وفيليب هنش (لاكتشافاتهم المتعلقة بهرمونات قشر الكظر، بنيتها و تأثيراتها الحيويّة).



Edward Calvin Kendall

Mayo Clinic
Rochester, MN, USA



Tadeus Reichstein

Basel University
Basel, Switzerland



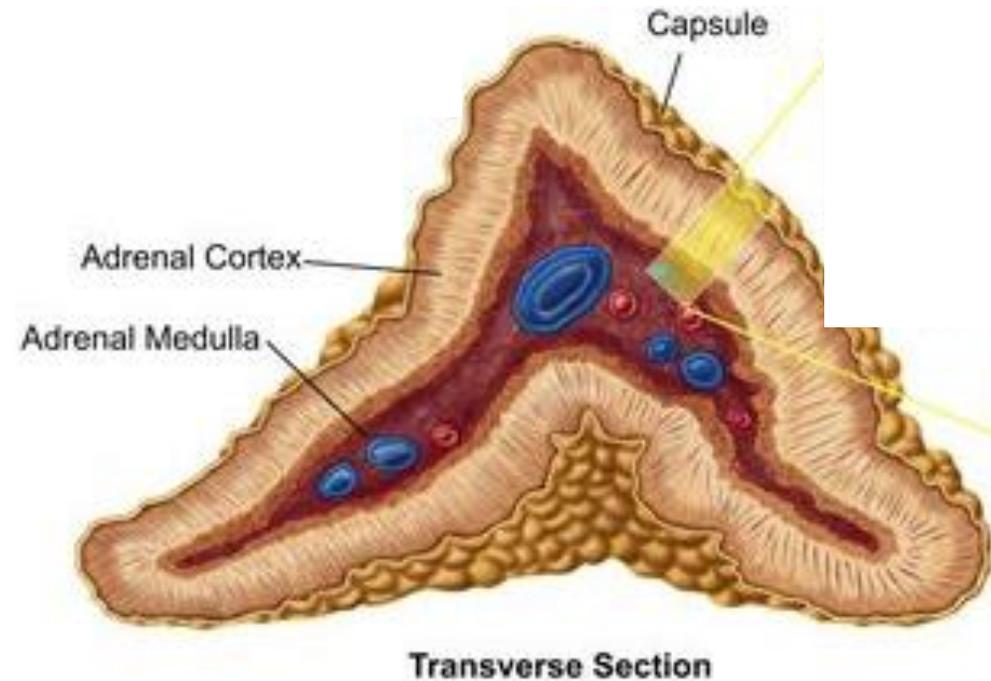
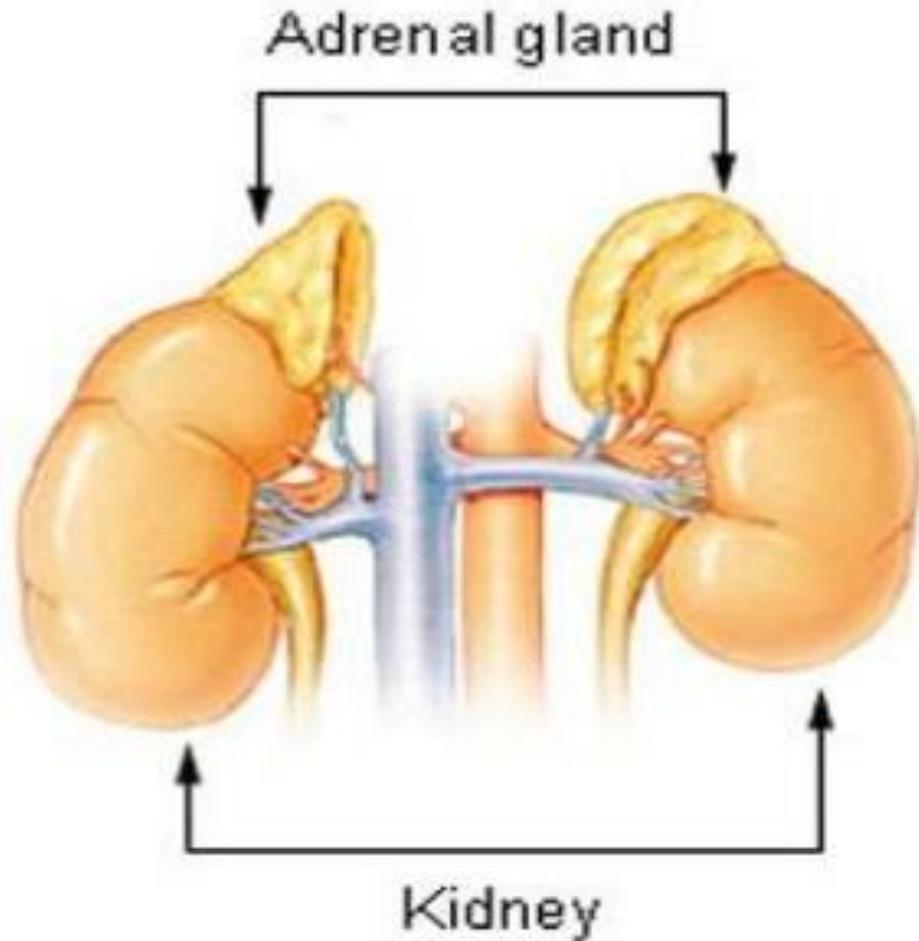
Philip Showalter Hench

Mayo Clinic
Rochester, MN, USA

Adrenal gland الغدة الكظرية

هي غدة صماء، تقع أعلى الكلية وتتكون من:

- 1 جزء خارجي (قشر الكظر)
- 2 جزء داخلي (لب الكظر)



هرمونات قشرة الكظر Adrenocortical hormones

تتألف قشر الكظر من 3 مناطق تشريحيّة يقوم كلٌّ منها باصطناع وإفراز مجموعة وظيفيّة مختلفة من الهرمونات القشريّة:

○ المنطقة الكُبيبيّة: Zona Glomerulosa
مسؤولة عن إنتاج الهرمون القشري المعدني
Mineralocorticoid الألدوستيرون Aldosterone
وهي تحت سيطرة الأنجيوتنسين II وتركيز شوارد
البوتاسيوم (K+ في البلازما)

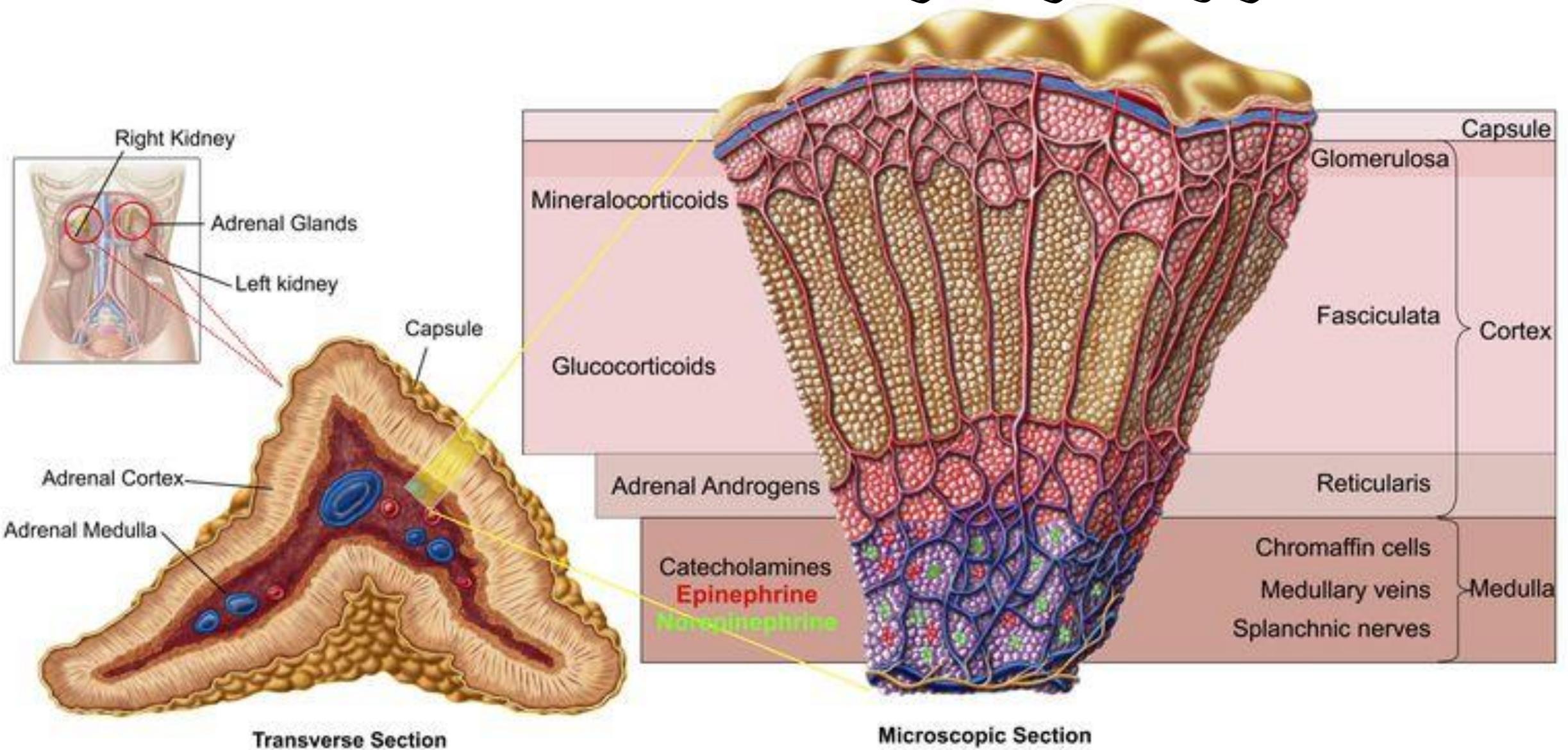
○ المنطقة الحزميّة: Zona Fasciculata
مسؤولة عن إنتاج الهرمون القشري السكّري
Glucocorticoid الكورتيزول Cortisol.

○ المنطقة الشبكيّة: Zona Reticularis
مسؤولة عن إنتاج الأندروجينات. Androgens.

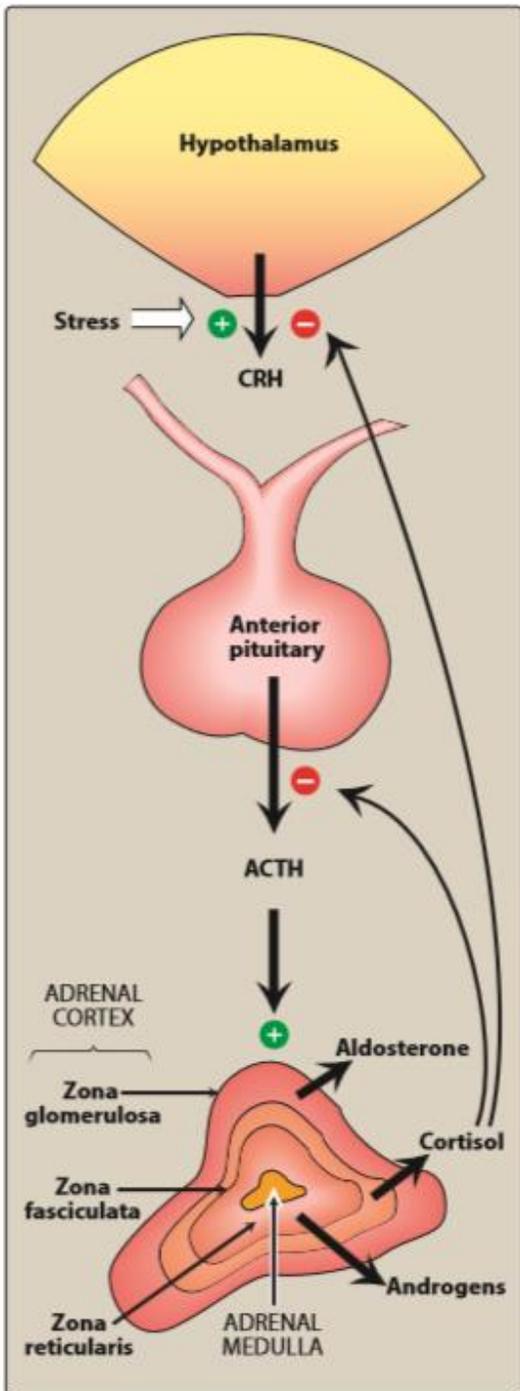
ملاحظة 1: المنطقتان الحزميّة والشبكيّة تخضعان لسيطرة هرمونات الهيپوثلاموس CRH والنخامى الأماميّة ACTH.
ملاحظة 2: لب الكظر:

يتألف من خلايا تقوم بإفراز هرمونات الأدرينالين والنورأدرينالين، والتي تعتبر مسؤولة عن تنظيم وظائف الجسم في حالات الشدّة.

هرمونات قشرة الكظر Adrenocortical hormones



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



محور الهيپوثلاموس – النخامى الأمامية – قشر الكظر
محفّزات هذا المحور:

- يفرز الهيپوثلاموس الهرمون المحرّر لموجهة قشر الكظر CRH وهو هرمون ببتيدي ناقل عصبي يساهم في الاستجابة للكرب
- الذي يحرض النخامى الأمامية على إفراز هرمون موجهة قشر الكظر ACTH.

- يحفّز ACTH بدوره قشر الكظر على اصطناع وإفراز الهرمونات الستيروئيدية القشرية (السكرية والأندروجينية بشكل أساسي والمعدنية بدرجة أقل).
- الستيوكينات المناعية لها تأثير محفّز للهيپوثلاموس والنخامى الأمامية على إفراز هرموناتها.
- مثبطات هذا المحور:

- تخضع هذه الآلية (آلية التلقيم الرّاجع السّلبى)، أي أنه عند \uparrow (ارتفاع) مستويات الكورتيزول \leftarrow تثبيط إفراز CRH من الهيپوثلاموس و ACTH من النخامى الأمامية.

مراحل اصطناع الهرمونات الستيروئيدية القشرية

جميع هرمونات قشر الكظر هي عبارة عن ستيروئيدات يبدأ اصطناعها من الكوليسترول.

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.

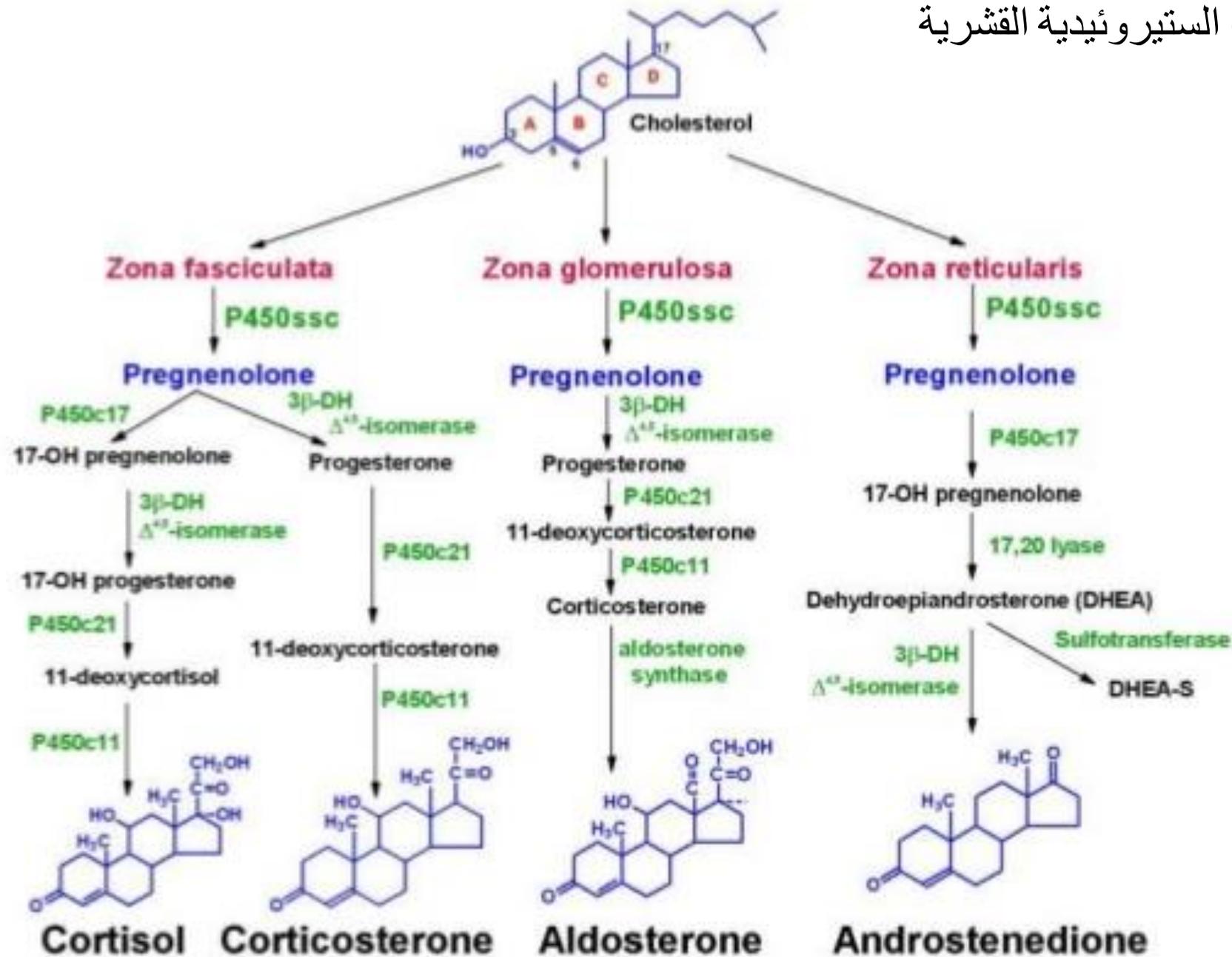
2- تتوسط إنزيمات السيتوكروم المؤكسدة الموجودة في المتقدّرات داخل الخلايا كل خطوة من خطوات الاصطناع التالية.

3- بعض هذه الإنزيمات 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:

- ✓ تحويل الكوليسترول إلى بريغنينولون Pregnenolone
- ✓ تجري سلسلة من تفاعلات الأكسدة عبر إنزيمات السيتوكروم ينتج عنها على التوالي البروجسترون ← هيدروكسي بروجسترون ← ده أوكسي كورتيزول.
- ✓ كخطوة نهائية يقوم أحد نظائر إنزيم ستيروئيد 11 بيتا هيدروكسيلاز (Steroid 11 β -hydroxylase) النوعي بمسار اصطناع الكورتيزول بأكسدة ده أوكسي كورتيزول إلى كورتيزول.

4- عند تحرر هذه الإنزيمات في الدم فإن 90% من الكورتيزول الموجود في الدوران يكون مرتبطاً بأحد البروتينين الألبومين أو الغلوبولين الرّابط للستيروئيدات القشرية Corticosteroid Binding Globulin (CBG) بينما الكورتيزول الحر Free fraction يكون متوافراً حيوياً أي قادر على الانتشار عبر الأغشية الخلوية إلى داخل الخلايا وهكذا فإن البروتينات الرّابطة للكورتيزول تلعب دوراً هاماً في تنظيم توافره الحيوي وبالتالي فعاليته.

مراحل اصطناع الهرمونات الستيرويدية القشرية

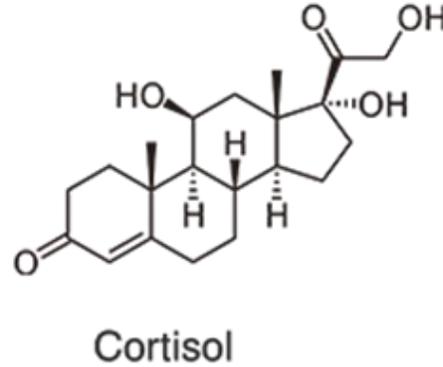
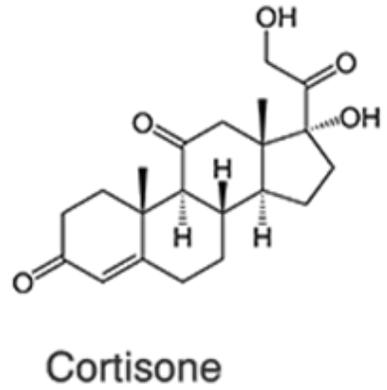


الهرمون القشري السكري

الهرمون القشري المعدني

طليعة الأندروجينات

5. 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 في الماء وبالتالي يسهل إطراره الكلوي.



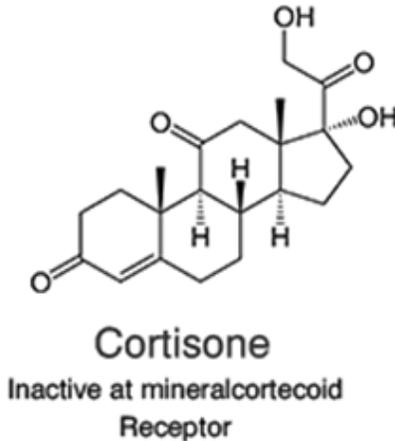
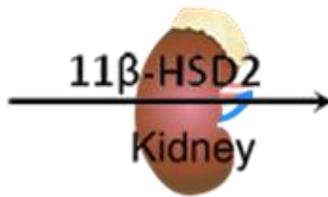
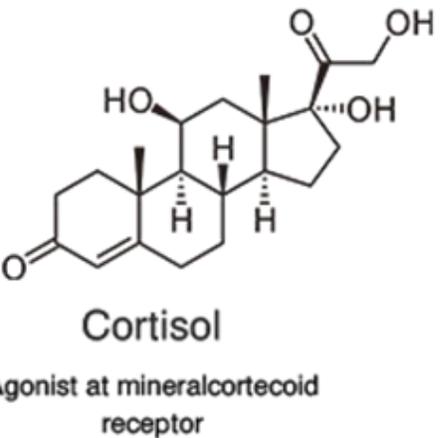
6. يقوم إنزيم 11-β-هيدروكسي ستيروئيد ده هيدروجيناز (11β-HSD) الموجود بشكل أساسي في الكبد والكلية بتنظيم فعالية الكورتيزول، حيث يوجد متمكبان من هذا الإنزيم يتواسطان تفاعلين متعاكسين:

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

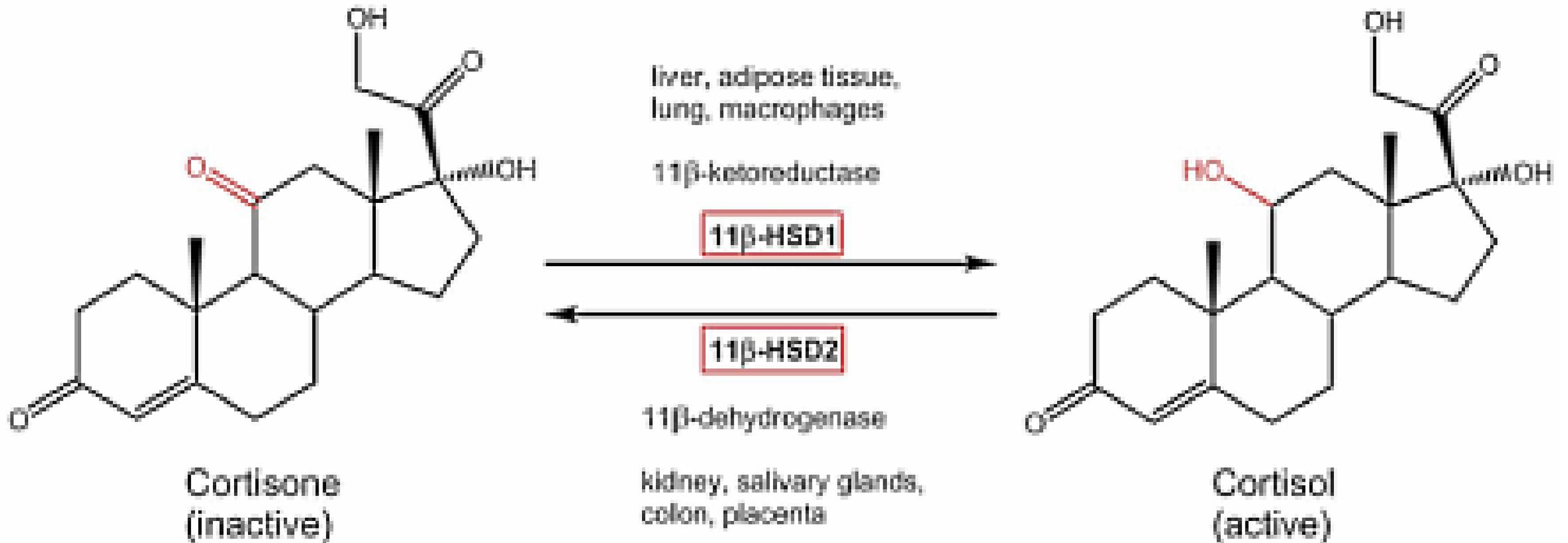
■ 11β-HSD2 الموجود في خلايا القناة الجامعة في الكلية (بالإضافة إلى الكولون، المشيمة، الغدد اللعابية) ويقوم بتحويل الكورتيزول إلى كورتيزون غير فعال حيويًا.

■ ويتم تحديد الفعالية النهائية للهرمونات القشرية السكرية من خلال هذين التفاعلين

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



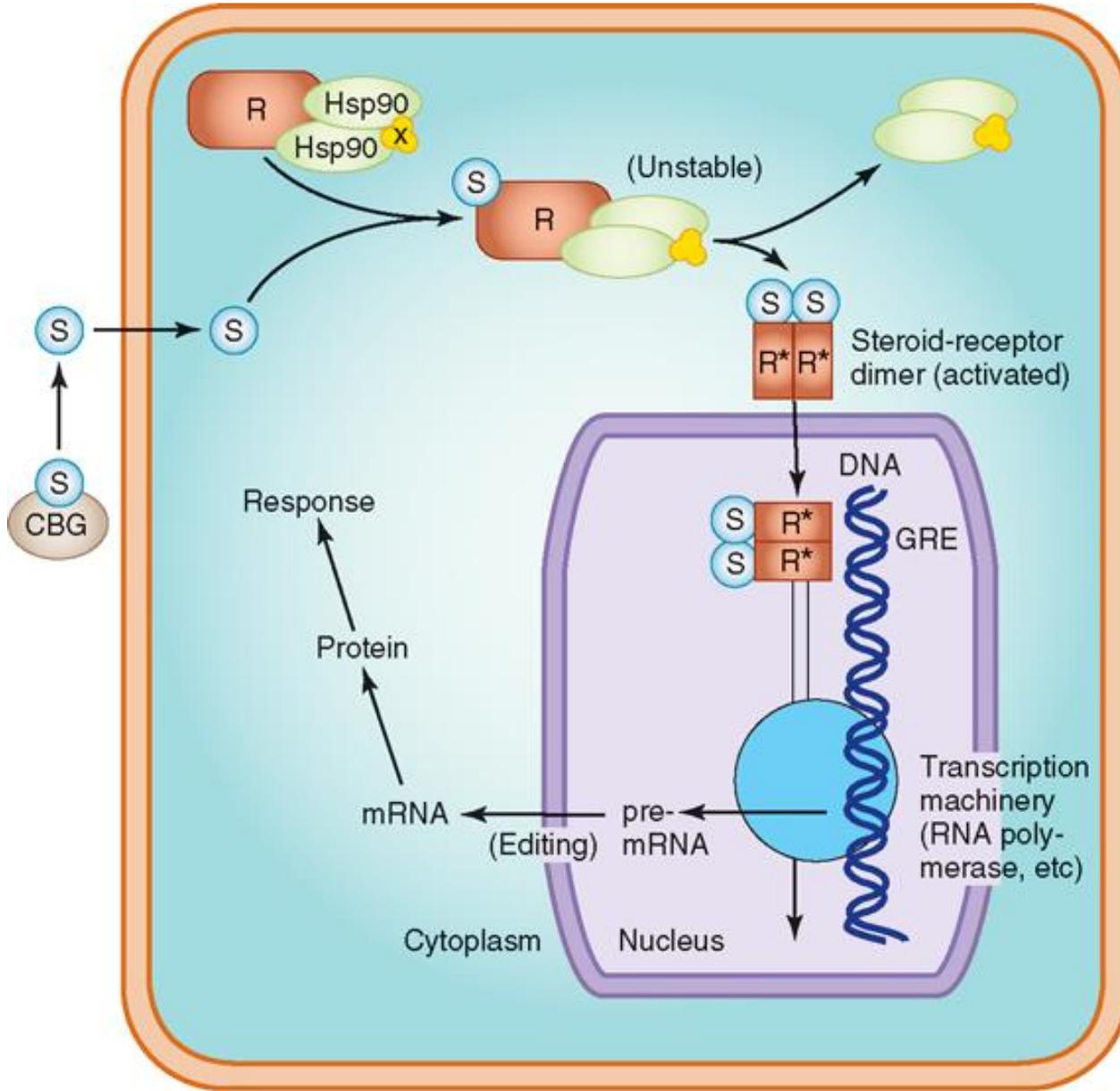
دور إنزيم 11 β -HSD في تنظيم فعالية الكورتيزول



مستقبلات الستيروئيدات القشرية السكرية

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

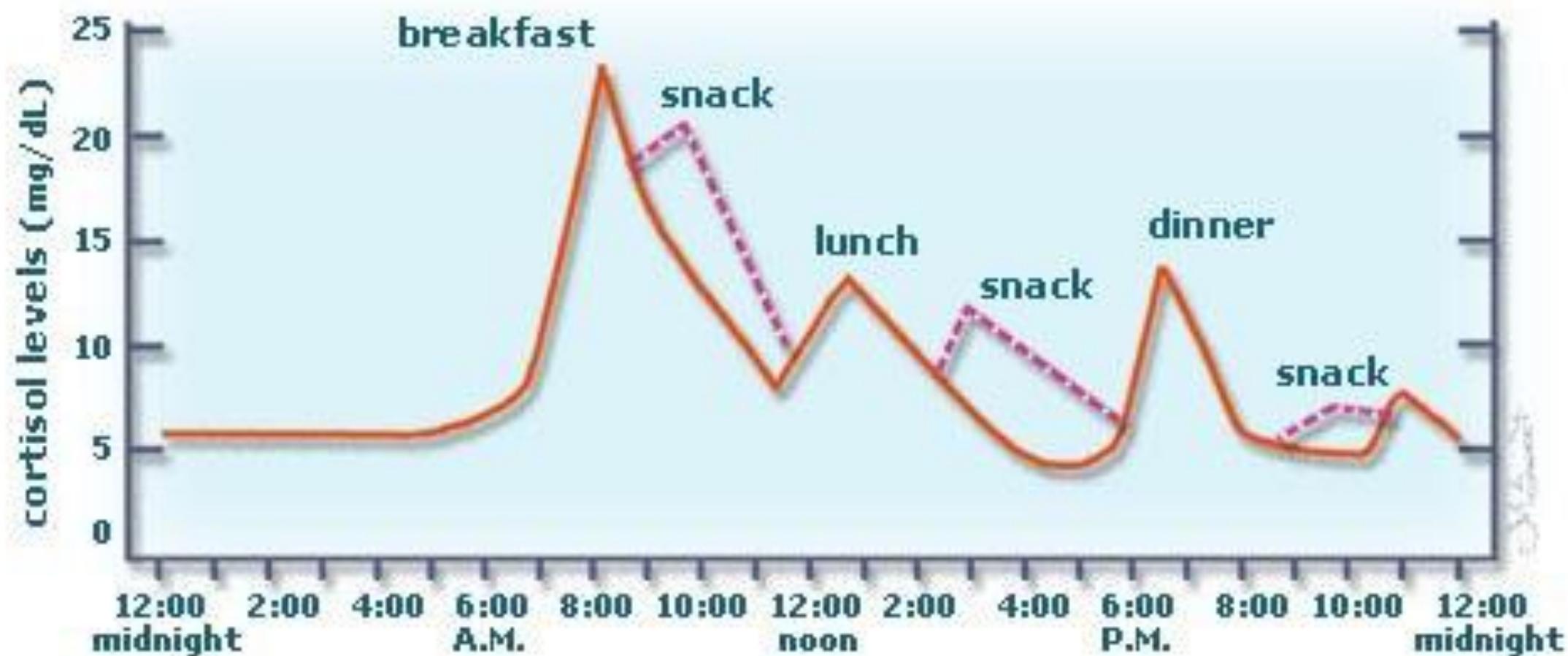
آلية عمل الهرمونات الستيرويدية - الكورتيزول



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 تُسمى **Glucocorticoid Response Elements (GRES)**
 4. يؤدي هذا الارتباط إما إلى تفعيل أو إلى تثبيط التعبير عن جينات معينة.
- أي يحدث نوعين من الارتباط:
1. ارتباط معقد مع معقد آخر (تزاوج)
 2. ارتباط مع الجين.
- ثم تبعاً لنوع mRNA يتم اصطناع البروتين كرد فعل مناسب (تثبيط أو تحفيز)

ملاحظة هامة: نظراً إلى أن منطقة الـ GRES مسؤولة عن 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.

Circadian rhythm and your cortisol cycle



التأثيرات الفيزيولوجية للكورتيزول

تتجلى بشكل أساسي في:

← التأثيرات الاستقلابية Metabolic

← والمضادة للالتهاب Anti-inflammatory.

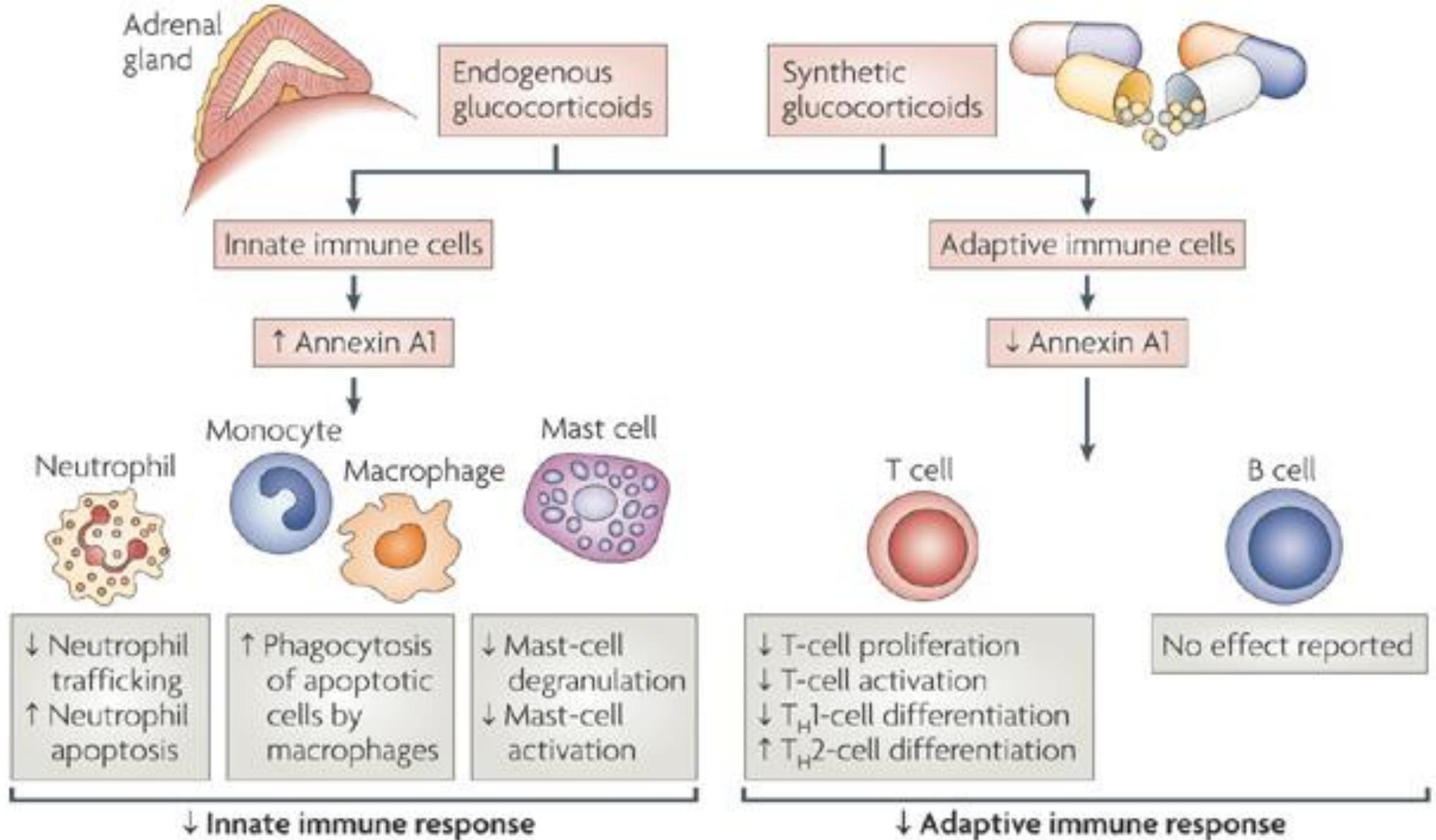
التأثيرات الاستقلابية Metabolic Effects:

1. ↑ غلوكوز الدم عن طريق معاكسة تأثير الإنسولين وتحفيز استحداث السكر Gluconeogenesis في حالة الصيام ← المحافظة على حالة من التوازن الطاقوي لضمان وصول المواد المغذية إلى الأعضاء الهامة كالدماع في حالات الشدة. لكن استخدامه لمدة طويلة في العلاج يمكن أن يؤدي إلى الإصابة بالداء السكري Diabetes Mellitus.
 2. ↑ تفويض Catabolism البروتين في العضلات ← ↑ مستويات الحموض الأمينية التي يمكن استخدامها من قبل الكبد في استحداث السكر. ومن ناحية أخرى، فإن المعالجة به لفترة طويلة يمكن أن تؤدي إلى ضمور Atrophy عضلي وجلدي.
 3. ↑ تحلل الشحوم Lipolysis وتحرر الحموض الدسمة الحرة من خلال تقوية فعل هرمون النمو في الخلايا الشحمية.
- ملاحظة: يُسمى هرمون غلوكوكورتيكويد بهرمون النشاط أو الـ Stress لأن مستويات الكورتيزول ترتفع في حالات الشدة مثل التمارين القاسية، الشدة النفسية، الرضوح الحادة، الجراحة، الخوف، الخمج القوي، انخفاض السكر والألم.

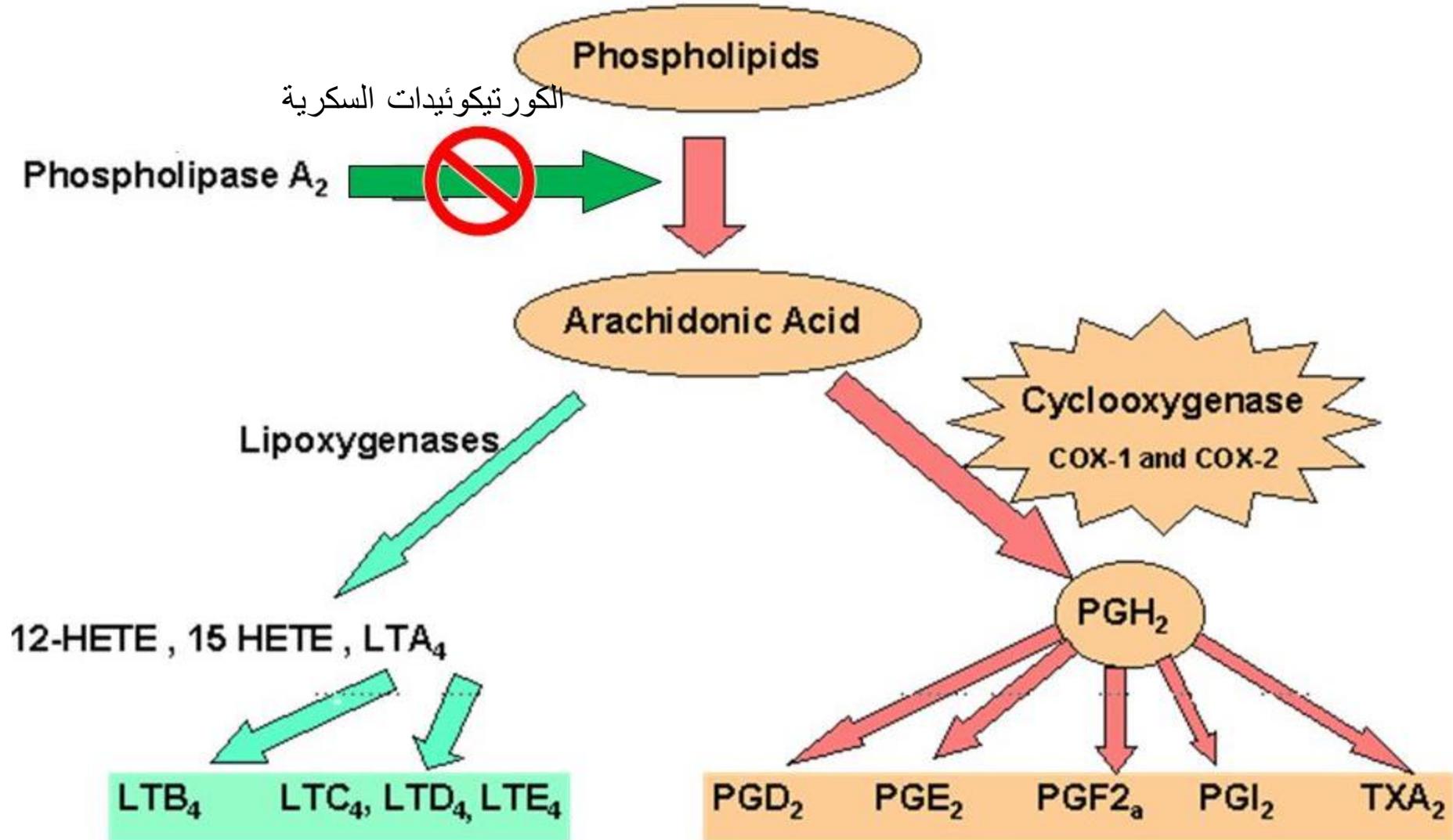
التأثيرات المضادة للالتهاب: Anti-inflammatory Effects

1. يثبّط الكورتيزول العديد من الوسائط الالتهابية (الإيكوزانويدات، السيروتونين، العامل المفعّل للصفائح PAF والبراديكينين) ← للكورتيزول تأثير قوي مثبّط للمناعة
2. يثبّط الكورتيزول تحرّر عدد من السيتوكينات (الإنترلوكينات 1، 2، 6 و TNF- α) من البالعات macrophages وبالتالي الحدّ من شدة الاستجابة المناعية وتنظيم الاستجابة الالتهابية، ومن جهة أخرى تقوم هذه السيتوكينات الالتهابية بتحفيز تحرّر CRH من الهيبوثلاموس ← تحرّر ACTH ← \uparrow مستويات الكورتيزول ← يُعتقد بأنّ زيادة مستويات الكورتيزول المحدثة بالشدة تحدّ من شدة وامتداد الإستجابة الالتهابية.
3. من خلال تثبيطه لعمل إنزيم فوسفوليباز $A_2(PLA_2)$ يثبّط الكورتيزول اصطناع مستقلبات حمض الأراشيدي مثل الترومبوكسانات Thromboxanes والبروستاغلاندينات Prostaglandins واللوكوترينات Leukotrienes التي تتواسط الخطوات المبكرة في التفاعل الالتهابي، بما فيها النفوذية الوعائية، تكدّس الصفائح والتقبض الوعائي.
4. يلعب تثبيط الاستجابة الالتهابية من قبل الكورتيزول دوراً هاماً في التدبير العلاجي لحالات سريرية متنوّعة مثل زرع الأعضاء، التهاب المفاصل الرثياني والربو.

تأثير الكورتيكويدات السكرية على الاستجابة المناعية



تأثير الكورتيكويدات السكرية على تثبيط التفاعل الالتهابي



الأمراض المتعلقة بقشر الكظر وهرموناته

← فرط الكورتيكويدات السّكّريّة

← نقص الكورتيكويدات السّكّريّة

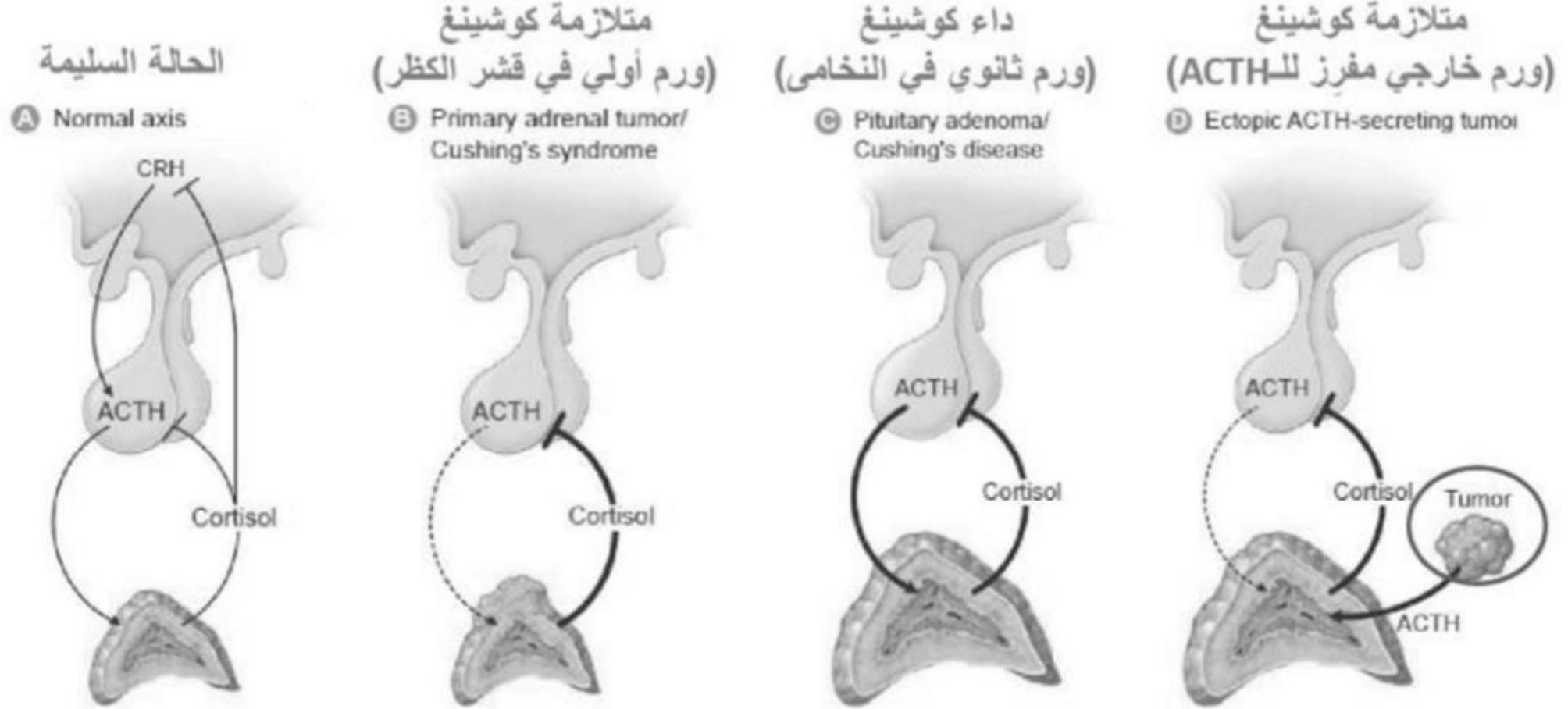
أوّلاً: فرط الكورتيكويدات السّكّريّة Glucocorticoid Excess:

متلازمة كوشينغ Cushing's Syndrome:

- تطلق على الاعتلالات التي تؤدي في النهاية إلى زيادة في إنتاج الكورتيزول وإفرازه.
- الأسباب الممكنة لهذه المتلازمة:
 1. ورم قشر الكظر الأوّلي المفرز للكورتيزول
 2. داء كوشينغ Cushing's Disease: وهو ناتج حصراً عن أورام الغدّة النّخاميّة المفرزة لـ ACTH (ACTH-Secreting Pituitary Adenoma) والذي يؤدي إلى زيادة في إنتاج الكورتيزول.
 3. الإفراز الهاجر Ectopic secretion لـ ACTH من قِبَل أعضاء خارج محور النّخامى – قشر الكظر، أكثرها شيوعاً سرطان الرّئة صغير الخلية Small cell lung cancer.
 4. السبب الأهم والأكثر شيوعاً حتى الآن هو العلاج بالستيروئيدات القشريّة السّكّريّة.

الأمراض المتعلقة بقشر الكظر وهرموناته

أولاً: فرط الكورتيكويدات السكرية Glucocorticoid Excess



في الحالة B: ورم قشر الكظر الأولي المفرز للكورتيزول
في الحالة C: 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.
في الحالة D: الإفراز الهاجر Ectopic secretion للـ ACTH من قِبل أعضاء خارج محور النخامي - قشر الكظر، أكثرها شيوعاً سرطان الرئة صغير الخلية Small cell lung cancer. ملاحظة: الخط المنقط في الصورة دلالة على عدم إفراز ACTH.

التظاهرات السريرية لمتلازمة كوشينغ

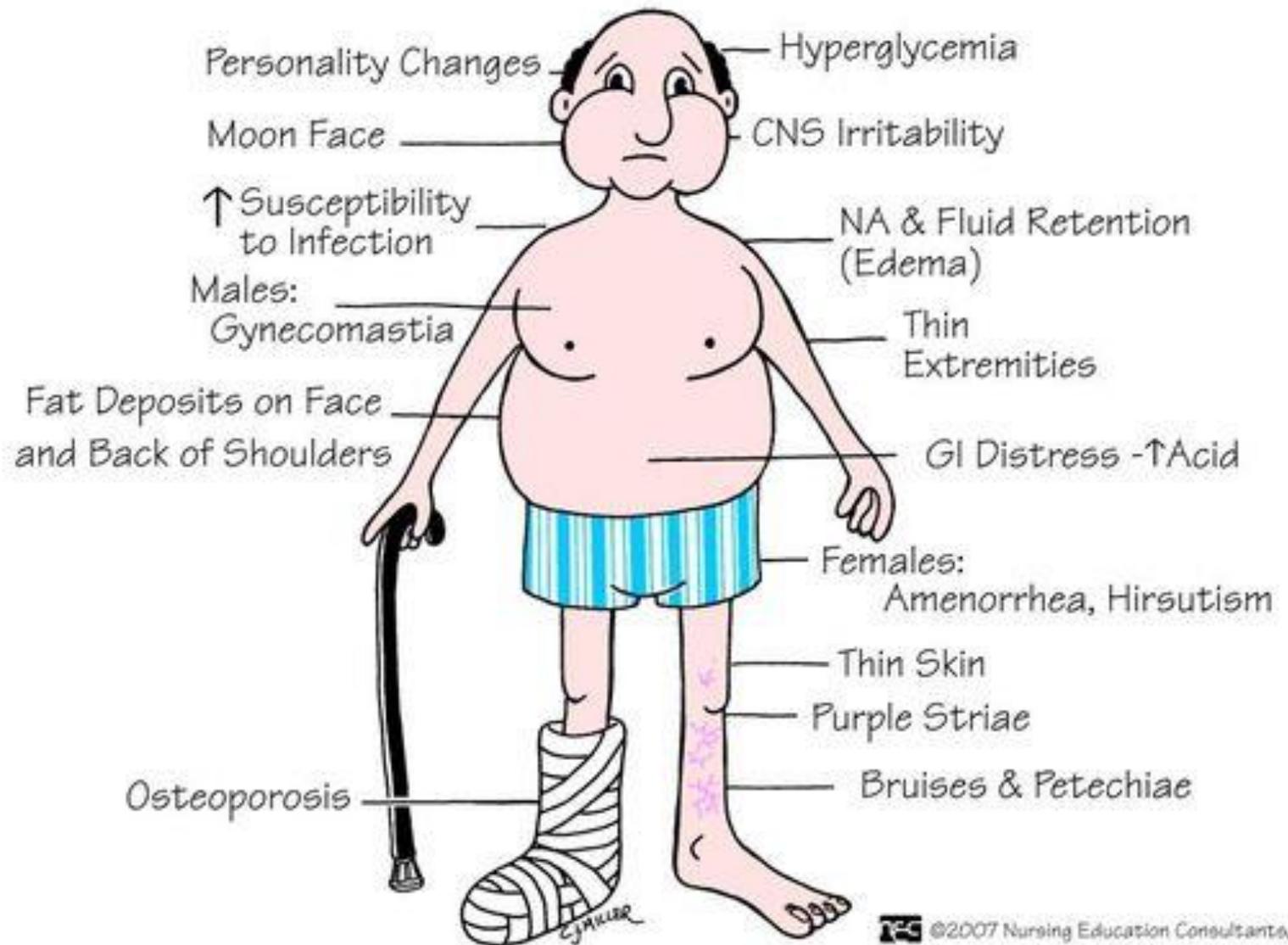
- Fibroblast، كولاجين، ايلاستين (شدّ البشرة)، هيالورونيك أسيد محب للرطوبة بشكل كبير ونتيجة استخدام الكورتيزول تذهب قدرتهم على شد البشرة.
- Bruises and Petechiae: الكدمات، أي ضربة ممكن أن تؤدي إلى تخريب الأوعية الدموية بالإضافة لافتقاده الترومبوكسان الضروري لتخثر الدم.
- نمشات صغيرة (تمزق شعيرات صغيرة)
- Osteoporosis: من التأثيرات الجانبية الشائعة (هشاشة العظام) (يتواجد في العظام في الحالة الطبيعية نوعان من الخلايا: البانئة والهادمة للعظام، وهذا النوع من النسيج يترمم في الحالات الطبيعية. لكن الكورتيكوستيروئيد تقلل من أعداد الخلايا العظمية البانئة وبالتالي تكثر الهادمة منها وتسبب الهشاشة.))
- تعكس هذه التظاهرات تضخيم للتأثيرات الفيزيولوجية الطبيعية للستيروئيدات القشرية على الأعضاء الهدف.

- Buffalo hump حذبة الثور
- Susceptibility to infection: زيادة الحساسية للإنتانات (نتيجة تثبيط جهاز المناعة)
- احتباس سوائل مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم Na & Fluid Retention
- Thin Extremities بدانة في الأحشاء ولكن الأطراف Thin لأن الكورتيكوستيروئيد يحفز هدم البروتينات وتحويلها إلى حموض أمينية وبالتالي يحصل ضمور عضلي.
- تندي عند الرجال: Males
- Gynecomastia
- انقطاع الدورة عند الأنثى وزيادة في الشعر (الشعرانية): Femal: Amenorrhea,
- Hirsutism
- Thin skin
- Purple striae: تشققات في الجلد

- تنتج التظاهرات السريرية لمتلازمة كوشينغ عن التنبيه والتحفيز المزمين للأعضاء الهدف من قبل الستيروئيدات القشرية السكرية (خارجية علاجية أو داخلية المنشأ).
- وتتجلى هذه التظاهرات بشكل أساسي بـ:
- Personality changes: تبدلات شخصية
- CNS irritability: عدم ارتياح من الناحية العصبية حيث أنه يمكن أن يسبب الاستخدام المديد للكورتيكوستيروئيدات سمية عصبية، مشاكل في الخلايا العصبية نفسها ويمكن أن يحصل اكتئاب ومشاكل نفسية.
- Hyperglycemia: زيادة إنتاج السكر عند الأشخاص المؤهّبين للإصابة بمرض السكري فيصابون به في هذه الحالة.
- Moon face الوجه البدري (الخلل في توزع الشحوم في أعضاء معينة في الجسم فتتوزع في منطقة الأحشاء وتدعى سمنة مركزية)



CUSHING'S SYNDROME



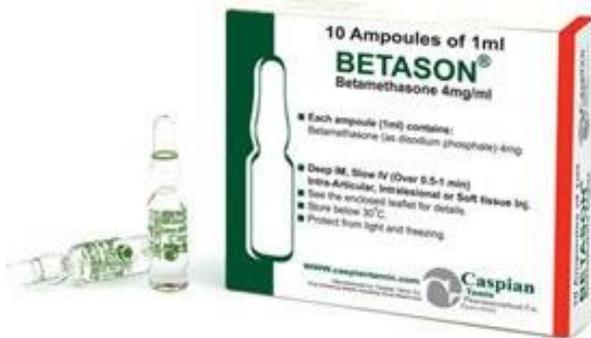
الستيرويدات القشرية



Prednisolone



Methylprednisolone



betamethasone



Triamcinolone



Budesonide



المقاربات العلاجية لفرط الكورتيكويدات السكرية

تقسّم إلى مثبّطات اصطناع هرمونات قشر الكظر و حاصرات مستقبلات هرمونات قشر الكظر:

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

- معظمها يعمل بتثبيط أحد إنزيمات السيّتوكروم **P450** المتقدّرية التي تتواسط اصطناع هذه الهرمونات ← لها تأثيرات سميّة ناتجة عن تثبيطها لإنزيمات السيّتوكروم الكبدية.
- على الرّغم من نوعيّة بعض المركبات إلا أنّ تداخل مسارات اصطناع الهرمونات القشريّة السكرية والمعدنيّة والأندروجينيّة غالباً ما يؤدي إلى تأثيرات جانبيّة لا يمكن تجنبها.
- يمكن تقسيم هذه المثبّطات بشكل عام إلى مركّبات مثبّطة لمرحلة مبكرة ومركّبات مثبّطة لمرحلة متأخرة من الاصطناع، مع العلم بأنّه كلما كان التثبيط لمراحل مبكرة أكثر كلما كانت التأثيرات أعمّ في حين أن مثبّطات المراحل المتأخرة تكون أكثر نوعيّة.

من مثبّطات المراحل المبكرة:

Ketokonazole, Aminoglutethimide, Mitotane

(Nizoral) Ketokonazole	(Cytadren) Aminoglutethimide	(Lysodren) Mitotane	
مضاد فطري (مثبّط لإنزيمات السيتوكروم P450 عند الفطور)، يثبّط بشكل أساسي إنزيمات تدخل في مسار اصطناع الأندروجينات لكن بتراكيز عالية يؤدي إلى تثبيط الإنزيم القاطع للسلسلة الجانبية في الكولسترول	يثبّط الإنزيم القاطع للسلسلة الجانبية في الكولسترول فلا يتحوّل إلى بريغنينولون	يثبّط الاصطناع من خلال تأثيره السمي على الميتكوندريا (التي تحوي إنزيمات السيتوكروم المؤكسدة) في خلايا قشر الكظر	آلية العمل
يعطى فموياً (مرّة يومياً عادةً) في علاج متلازمة كوشينغ (تناوله مع الطّعام يساعد في التخفيف من الإنزعاج المعدي).	يُعطى فموياً (مرّة كل 6 ساعات/يوم عادةً) في علاج متلازمة كوشينغ	يعطى فموياً (3-4 مرّات/يوم عادةً) في علاج سرطان قشر الكظر ومتلازمة كوشينغ	الجرعة والاستعمال

من مثبّطات المراحل المتأخّرة (أكثر نوعيّة):
Trilostane, Metyrapone

Trilostane	(Metopirone) Metyrapone	
مثبّط عكوس لإنزيم 3β -HSD ← ↓ إنتاج الكورتيزول في قشر الكظر	مثبّط لإنزيم 11β -hydroxylase ← ↓ اصطناع الكورتيزول والألدوسترون	آلية العمل
ويُستخدم في علاج داء كوشينغ عند الكلاب. وهو غير مصرّح به عند البشر	يعطى في علاج متلازمة كوشينغ فمويّاً (مرّة كل 4 ساعات/يوم عادةً) ويفضّل تناوله مع الحليب أو الطّعام للتّخفيف من الإنزعاج الهضمي	الجرعة والاستعمال

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

Mifepristone (Mifeprex): حاصر مستقبل بروجسترون، يعطى فموياً لإحداث الإجهاض مبكراً في الحمل (أي حتى الأسبوع 7 من الحمل)

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

ثانياً: نقص الكورتيكويدات السكرية:

- أسباب نقص الكورتيكويدات السكرية:

1. قصور كظر أولي Primary adrenal insufficiency:

- والمثال التقليدي عنها هو: داء أديسون (Addison's disease) الناتج عن أذية تصيب قشر الكظر ← ↓ اصطناع 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 ثالثي ناتج عن علاج عالي الجرعة وطويل الأمد بالستيروئيدات القشرية السكرية، ولتجنب هذه الحالة يجب إنقاص جرعة الهرمون العلاجي ببطء وبالتدرج قبل قطع العلاج وذلك لإعطاء الوقت الكافي لمحور هيبوثلاموس-نخامي-كظر (HPA axis) للتعافي واستعادة فعاليته من جديد (قد تصل فترة سحب العلاج التدريجي إلى السنة في بعض الحالات).

- ملاحظة 1: بغض النظر عن السبب المؤدي إلى نقص هرمونات قشر الكظر، إذا لم يُعالج يمكن أن يؤدي إلى نتائج خطيرة ومهددة للحياة.

- ملاحظة 2: عند تنشيط خلايا قشر الكظر لإفراز الكورتيزول، تقوم الغدة النخامية بإفراز الهرمون البدئي (POMC) pre-pro-opiomelanocortison والهرمون المنبه للخلايا الميلانينية. ومع زيادة إفراز ACTH ونقص إفراز الكورتيزول فإن كمية الميلانين تزداد بشكل كبير مسببةً فرط تصبغ الجلد وهذا ما نشاهده عند الإصابة بداء إديسون.

أهم أعراض داء أديسون:

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

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

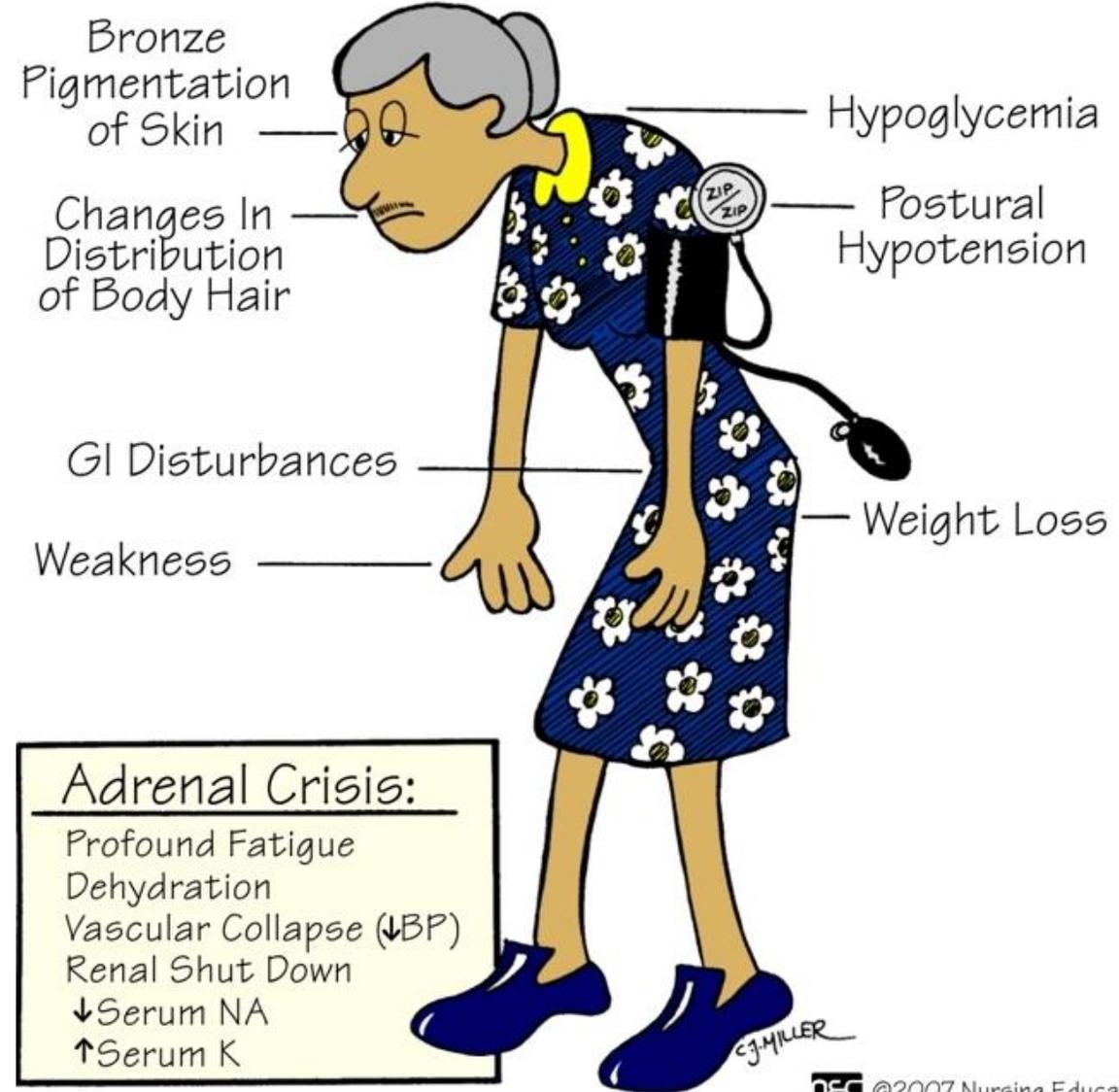
Hypotension

Thinning of axillary and pubic hair

Vitiligo

ADDISON'S DISEASE

Adrenocortical Insufficiency



المقاربات العلاجية لنقص الكورتيكويدات السكرية

تكون باستخدام مركبات ستيروئيديّة 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 المفصليّة، رفض زرع الأعضاء.

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

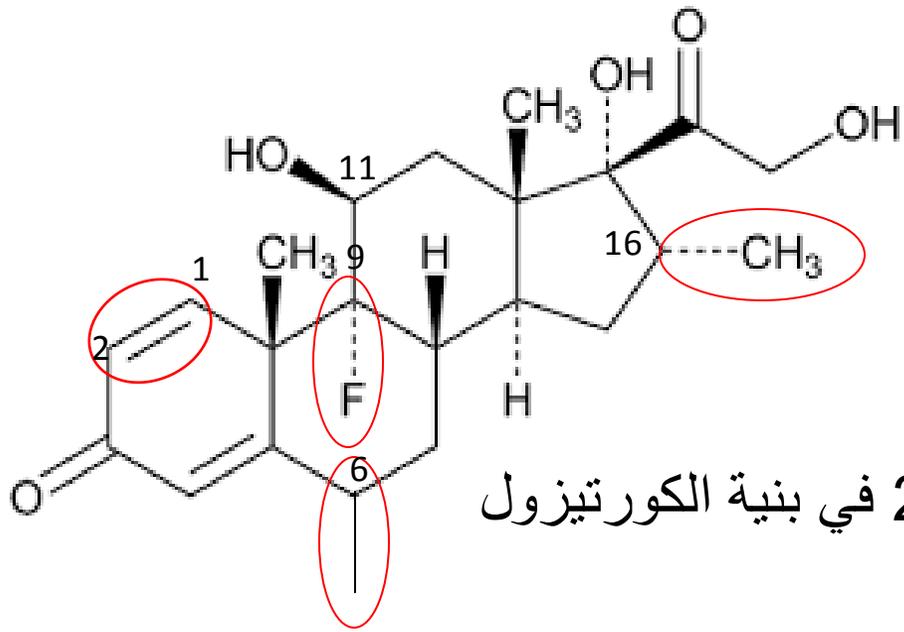
أمثلة: إعطاؤها عن طريق الاستنشاق لعلاج الربو، أو تطبيق موضعي على الجلد في مواضع الالتهاب، أو حقن داخل المفصل Intra-articular في علاج التهاب المفاصل.

المبادئ الأساسية المراعاة في اصطناع مشابهاة الكورتيزول واستخدامها في العلاج

1. البنية والفاعلية Structure and Potency:

- تصنف الكورتيكويدات السكرية إلى صنفين اعتماداً على المجموعة الوظيفية الموجودة على ذرة الكربون 11:
 - المركبات التي تحوي مجموعة هيدروكسيلية (-OH) مثل الكورتيزول وهي الشكل الفعّال فيزيولوجياً
 - المركبات التي تحوي مجموعة كربونيلية (C=O) مثل الكورتيزون وهي غير فعّالة فيزيولوجياً كما هي، حيث تُعدّ طلائع دوائية Prodrugs تحتاج إلى تفعيل في الكبد عن طريق الإنزيم 11 β -HSD1 الذي يُرجع المركب إلى شكله الهيدروكسيلي الفعّال.
- يجب مراعاة هذه الناحية بشكل خاص بالنسبة للأدوية ذات التطبيق الموضعي على الجلد والتي يجب أن تكون بشكلها الفعّال على اعتبار أنّها لن تُفعل عن طريق الكبد وأنّ الجلد لا يحوي على كميات معتبرة من إنزيم 11 β -HSD1 اللازم للتفعيل.
- كما أنّه من المُفضّل إعطاء هذه الأدوية بشكلها الفعّال للمرضى الذين لديهم خلل كبدي يمكن أن يؤدي إلى عجز في تحويل طبيعة الدواء إلى شكله الفعّال.
- بناءً على ذلك، فإنّ كل الكورتيكويدات السكرية الصنعية هي مشابهاة لبنية الكورتيزول ذات الشكل الفعّال.

1. البنية والفاعليّة Structure and Potency



أمثلة:

➤ Prednisolone: ناتج عن إضافة رابطة مضاعفة بين الكربونين 1 و 2 في بنية الكورتيزول
← فاعليّته كمضاد التهاب أقوى بـ 4-5 مرّات من الكورتيزول.

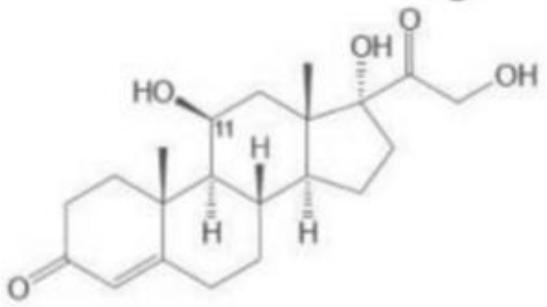
➤ Methylprednisolone: ناتج عن إضافة وظيفة α -مethyl إلى الكربون 6 في بنية Prednisolone مؤديًا إلى فاعليّة أقوى بـ 5-6 مرّات من الكورتيزول.

➤ Dexamethasone: ناتج عن إضافة ذرة α -Fluor إلى الكربون 9 في بنية Prednisolone
← زيادة الفاعليّة القشريّة السكّريّة للمركب حيث أنّه أقوى فاعليّة من الكورتيزول بحوالي 25 مرّة.

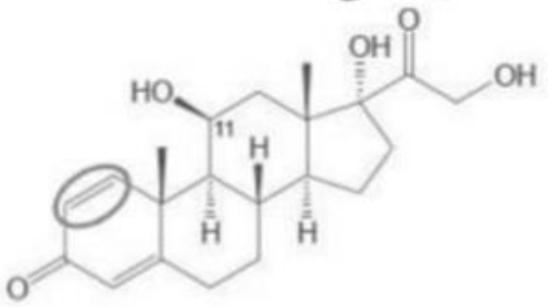
من الناحية السريريّة، من المهم جداً مراعاة فاعليّة كل مركب بالنسبة إلى الكورتيزول، خاصة عند تغيير العلاج من مركب إلى مركب آخر يتمتّع بفاعليّة نسبيّة قشريّة سكرية وقشريّة معدنيّة مختلفة.

A

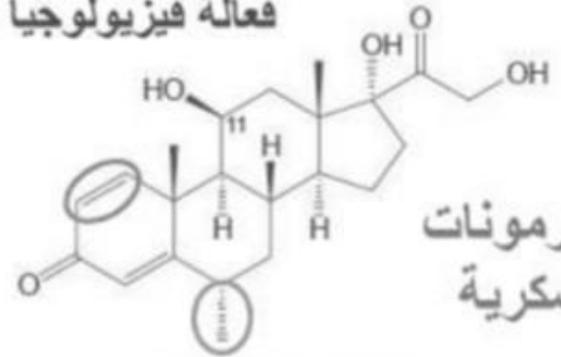
فعالة فيزيولوجياً لاحتوائها على زمرة هيدروكسيل -OH على الكربون 11



Cortisol

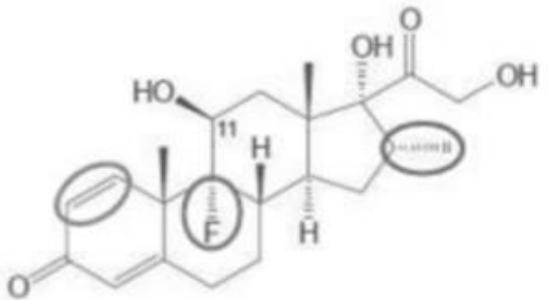


Prednisolone

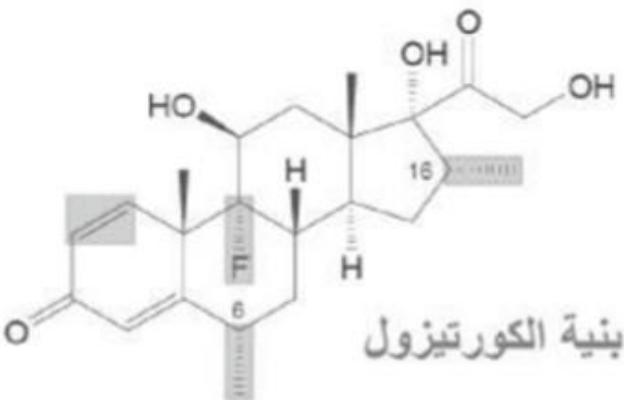


Methylprednisolone

مشابهات الهرمونات القشرية السكرية



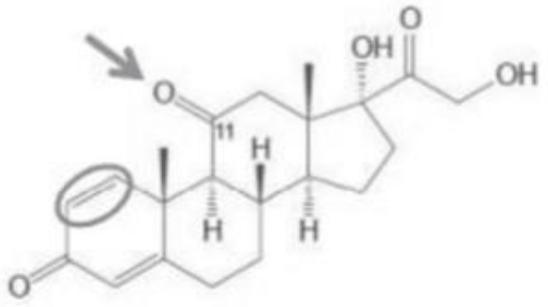
Dexamethasone



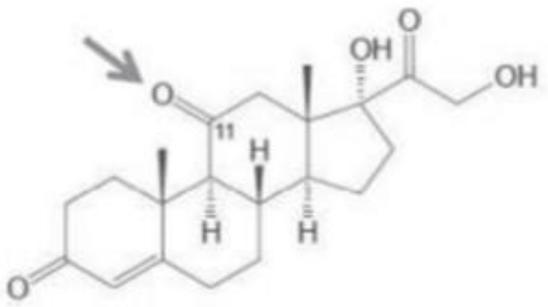
التعديلات الصناعية على بنية الكورتيزول

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

B



Prednisone



Cortisone

المبادئ الأساسية المراعاة في اصطناع مشابهاة الكورتيزول واستخدامها في العلاج

2. مدّة التأثير Duration of Action:

وتختلف بحسب:

- الجزء الحر من الدواء وغير المرتبط ببروتينات البلازما الذي يُستقلّب ويعطي تأثيراً فيزيولوجياً.
- ألفة الدواء لإنزيم 11 β -HSD2 (الذي يحوّل المركب من شكله الهيدروكسيلي الفعّال إلى الكربونيلي غير الفعّال)، فالأدوية ذات الألفة المنخفضة لهذا الإنزيم يكون عمرها النّصفي في البلازما أطول لأنّه لا يتم تحويلها بسرعة إلى مستقلّبات غير فعّالة.
- كون الدواء محبباً للدّسم Lipophilicity، فعندما تزداد انحلالية الدواء في الدّسم تزداد قدرته على اجتياز النّسج الشّحميّة ← ↓استقلابه وإطراحه ← ↑عمره النّصفي في البلازما.
- ألفة الدواء لمستقبل الهرمونات القشريّة السّكريّة، فكلّما زادت الألفة للمستقبل تزداد مدّة تأثير الدواء لأنّ جزء الدواء المرتبط بالمستقبل يستمر في تأثيره حتى ينفصل عن المستقبل.
- اعتماداً على هذه المتغيّرات الأربعة يمكن تصنيف الكورتيكويديات السّكريّة إلى:
 - مركبات قصيرة الأمد (عمرها النّصفي في النّسج >12 ساعة) مثل cortisol و prednisolone و methylprednisolone.
 - مركبات طويلة الأمد (عمرها النّصفي في النّسج >48 ساعة) مثل Dexamethasone
- بشكل عام، الكورتيكويديات السّكريّة ذات الفاعليّة الأقوى كمضادات التهاب تتمتع بمدّة التأثير الأطول (أي كلّما زادت خاصّتها المضادّة للالتهاب كانت مدّة تأثيرها أطول).

المبادئ الأساسية المراعاة في اصطناع مشابهاة الكورتيزول واستخدامها في العلاج

1. سحب أو قطع العلاج بالكورتيكويدات السكرية Withdrawal from Glucocorticoid Treatment:

- تؤدي المستويات العالية للكورتيكويدات السكرية خلال العلاج طويل الأمد بها إلى تثبيط تحرر ACTH من النخامى الأمامية و CRH من الهيبوثلاموس. ونظراً للتأثيرات المنمّية للـ ACTH 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 شهور حتى يعود تفعيل محور الهيبوثلاموس-نخامى-كظر، ثم أشهر إضافية حتى يعود إفراز الكورتيزول من قشر الكظر إلى مستوياته الفيزيولوجية.
- يمكن أن تسوء أعراض الإلتهاب المستهدفة بالعلاج عند قطعه بسبب عودة الاستجابة المناعية -التي كانت مُثبّطة خلال العلاج- إلى فعاليتها.



إنه لأمرٌ بالغ الأهمية ألا يتم قطع العلاج طويل الأمد بالكورتيكويدات السكرية بشكلٍ مفاجئ بل ببطء وذلك بتخفيف الجرعة تدريجياً ممّا يسمح للهيبوثلاموس والنخامى الأمامية وقشر الكظر باستعادة وظائفها الطبيعية تدريجياً، وبالتالي تجنّب قصور قشر الكظر وتفاقم أعراض الإلتهاب.

أهم مجالات استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية

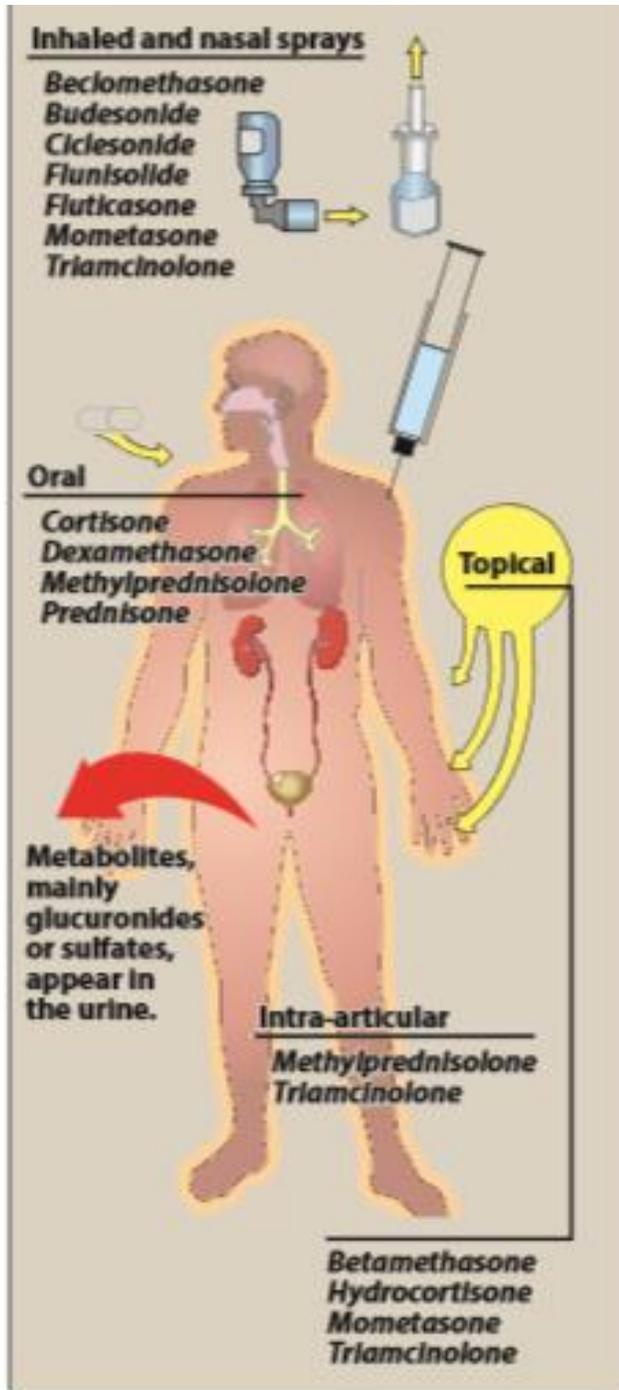
علاج عدد من الأمراض الالتهابية Inflammatory والمناعة الذاتية Autoimmune، وأهمها:

1. الربو Asthma
2. التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid arthritis
3. داء كرون Crohn's disease
4. التهاب الشرايين العقدة Polyarteritis nodosa
5. التهاب الشرايين الصدعي 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 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

1. الكورتيكوئيدات السكرية الاستنشاقية
2. الكورتيكوئيدات السكرية الجلدية
3. الكورتيكوئيدات السكرية الإدخارية



IM

Triamcinolone

IV, IM

Betamethasone

Dexamethasone

Hydrocortisone

Methylprednisolone

Prednisolone

طرق إعطاء الكورتيكوئيدات السكرية Route of administration

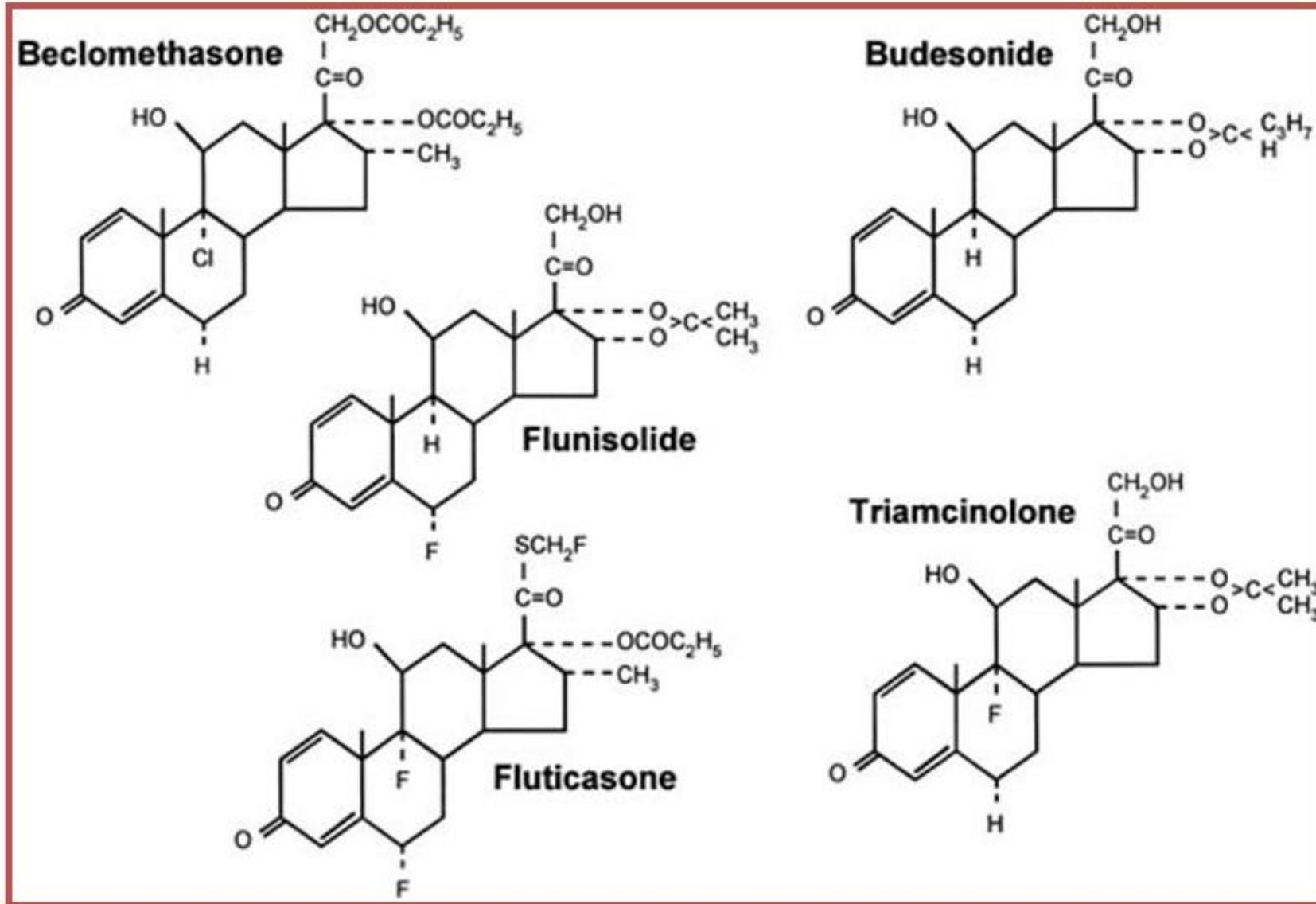
1. الكورتيكوئيدات السكرية الاستنشاقية Inhaled Glucocorticoids

- هدف العلاج بهذا الشكل الصيدلاني هو الحصول على أعلى تركيز موضعي (نسبةً إلى الجهاز) يمكن الوصول إليه من الستيروئيد القشري السكرية.
- و بما أنه يتم إيصال الكورتيكوئيد السكرية الإستنشاقية مباشرةً إلى المنطقة الملتهبة (ليس عن طريق الدوران الجهازية) ← كمية الدواء اللازم إعطاؤها إستنشاقياً ستكون أقل من الكمية اللازم إعطاؤها فموياً للتحكم بالتهاب مجرى التنفس ← طريق الإعطاء الإستنشاقية يجعل من الكورتيكوئيدات السكرية أكثر أماناً للتجريب طويل الأمد خاصةً لدى الأطفال.
- تُعدّ الشكل الصيدلاني المفضّل للعلاج طويل الأمد للربو asthma بهدف تحسين الأعراض من خلال تثبيط الإستجابات الإلتهابية في مجرى التنفس (غالباً بتثبيط تحرر السيتوكينات الإلتهابية ← تثبيط الشلال الإلتهابي).
- أهم الكورتيكوئيدات السكرية المستخدمة استنشاقياً:

(Qvar) Beclomethasone, (Flovent) Fluticasone, (Nasacort) Triamcinolone, (Pulmicort) Budesonide (Pulmicort), (Aerospan) Flunisolide,

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

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



1. الكورتيكوئيدات السّكّريّة الإستنشاقية Inhaled Glucocorticoids:

- الاستعمال: في علاج المخاط الأنفي، الجيوب الأنفية، القصبة الهوائية، الرئتين
- التأثيرات الجانبية:

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

• تحذير:

- إذا عُولج المريض لمدة طويلة بالكورتيكوئيدات السّكّريّة جهازياً ثمّ تمّ الانتقال إلى علاج بالاستنشاق، يجب أخذ الحيطة بعدم إيقاف العلاج الجهازية فجأةً لأنّه 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 وعندها يجب إعطاء جرعة عالية فورياً من الكورتيكوئيدات السّكّريّة بالحقن الوريدي (مثل hydrocortisone).
- وسطياً، يصل من المستحضرات الاستنشاقية حوالي 20% من الجرعة المعطاة إلى الرئة في حين أنّ 80% من الجرعة يتم ابتلاعه. إلا أنّ الكورتيكوئيدات السّكّريّة الاستنشاقية المتوافرة حالياً تتعرض لاستقلاب كبير مروراً بالكبد (المروور الكبدي الاوّل) مما يؤدي إلى تحويل الجزء المبلوع إلى مستقلبات غير فعّالة في الكبد.
- فمثلاً >1% من Fluticasone المبلوع يكون بشكله الفعّال جهازياً.

طرق إعطاء الكورتيكوئيدات السكرية Route of administration

2. الكورتيكوئيدات السكرية الجلدية Cutaneous Glucocorticoids:

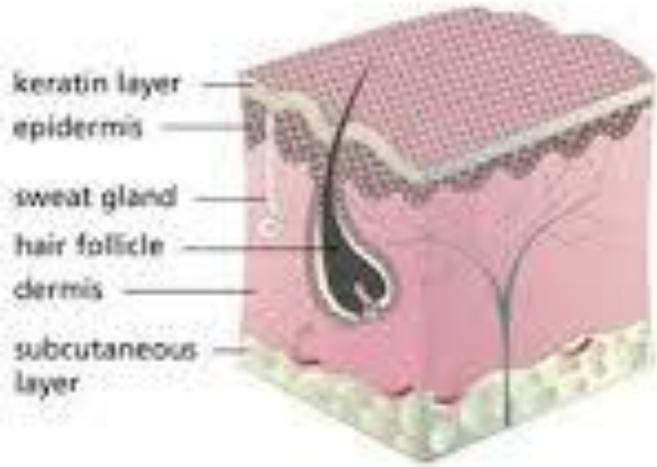
المستحضرات الجلدية متوفرة لعدد من الاضطرابات الجلدية مثل الصدف Psoriasis، الحزاز المسطح Lichen planus، التهاب الجلد (الإكزيما) التأتبي (Atopic dermatitis (Eczema)، التهاب الجلد التماسي Contact dermatitis، عضات الحشرات Insect bites، الحروق وحروق الشمس Sunburns.

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

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

أهمّها: Dexamethasone, Methylprednisolone, Hydrocortisone

Healthy Skin



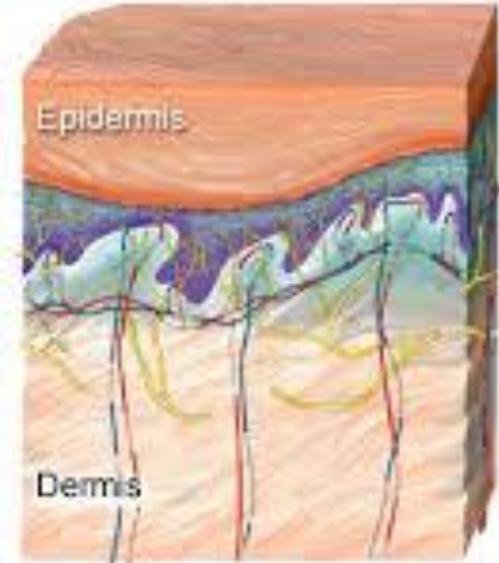
Psoriasis



الصدفية psoriasis



thickened skin, flaky plaques



Normal



Psoriasis



الحزاز المنبسط lichen planus

التهاب الجلد التأتبي Atopic dermatitis



✓ Hydrocortisone:

متوافر مع أو بدون وصفة طبية

استعمالاته: تستخدم المستحضرات (0.5-1%) بدون وصفة من أجل التخفيف المؤقت لـ:

- 1) التهيجات الجلدية البسيطة (الحكة itching والطفح rashes) الناتجة عن الإكزيما، عضات الحشرات، مستحضرات التجميل، والحلي.
- 2) الحكة المستقيمية والشرجية.
- 3) حكة وتهيج جلدة الرأس.
- 4) التخفيف من الأعراض المرافقة للآفات الفموية mouth sores.

يوصف من قبل الطبيب للتخفيف من:

1. أعراض الحكة، الاحمرار، الجفاف، التقشر، التهاب والانزعاج الناتج عن حالات جلدية متنوعة.
2. أعراض التهاب في كل من التهاب القولون القرصي ulcerative colitis أو التهاب المستقيم proctitis.
3. التورم والانزعاج المرافقين للبواسير hemorrhoids وغيرها من مشاكل المستقيم.

يوجد بأشكال موضعية topical متعددة:

- للاستخدام الجلدي: مرهم، كريم، غسول، سائل، جل أو بخاخ حيث يُطبَّق غالباً 1-4 مرات/يوم.
- للاستخدام المستقيمي: تحاميل، كريم، مرهم أو حقنة شرجية حيث يطبَّق غالباً 1-2 مرة/يوم لمدة 2-3 أسابيع لعلاج التهاب المستقيم أو يطبق مرتين/يوم (صباحاً ومساءً) لمدة 2-6 أيام لعلاج البواسير.
- للاستخدام الفموي: معجون يطبَّق 2-3 مرات/يوم عادةً بعد الوجبات ووقت النوم لعلاج الآفات الفموية.

Hydrocortisone (تتمة)

طريق الإعطاء	الحالة المرضية
فموي	علاج قصور الكظر المزمن مضاد التهاب و مثبت مناعة بجرعة 15-240 ملغ/يوم (كل 12 ساعة).
حقن وريدي IV	علاج الحالة الربوية عند الأطفال
حقن عضلي IM أو وريدي IV	علاج قصور الكظر الحاد. مضاد التهاب أو مثبت للمناعة أيضاً بجرعة 15-240 ملغ/ يوم (كل 12 ساعة).

✓ (Medrol) Methylprednisolone:

❖ يعطى فموياً في علاج: قصور قشر الكظر الأولي والثانوي، الاضطرابات الروماتيزميّة، الأمراض الجلديّة، الحالات التحسّسيّة، الأمراض العينية والتنفسية والهضمية مثل التهاب القولون القرصي وكمضاد التهاب.

❖ يطبّق مستحضره الموضعي (كريم أو مرهم) على المنطقة المصابة من الجلد مرّة واحدة يومياً، على ألا تتجاوز مدّة الاستخدام 12 أسبوعاً لدى البالغين و4 أسابيع لدى الأطفال.

يعطى أيضاً بالطرق الحقنيّة (IV أو IM) كمضاد التهاب وفي علاج الحالة الربويّة.

✓ Dexamethasone: لا يعطى بدون وصفة طبيّة.

• يعطى فموياً (حبوب أو محلول) مع الطعام أو الحليب في علاج أشكال معيّنة من:

❖ التهاب المفاصل.

❖ الاضطرابات الجلديّة والعينيّة والهضميّة مثل (التهاب القولون).

❖ الحساسيّة الشديدة.

❖ الرّبو.

❖ بعض أنواع السرطان.

❖ مضاد إقياء (قبل العلاج الكيماوي).

3- الكورتيكويدات السكرية المدخريّة Depot Glucocorticoids:

الحقنة المدخريّة (Deput Injection): هي حقنة لمادة دوائية غالباً ما تكون تحت الجلد أو عضليّة، بحيث يتم تحرير المادة الفعّالة فيها بشكلٍ متجانس على مدى فترة طويلة من الزمن.

وهي تساعد على:

1. التزام المريض بالعلاج.

2. إنقاص التجريح.

3. الحصول على تراكيز بلازمية متجانسة.

ملاحظة جانبية: يدوم تأثير المستحضرات التي تعطى بالحقن العضلي المدخري لأيام أو أسابيع ويمكن الاستعاضة بها عن الكورتيكويدات السكرية الفموية المُعطاة يومياً أو كل يومين لعلاج الأمراض الالتهابية.

❖ مستحضرات (Methyl Prednisolone) المعلق في بولي إيثيلين غليكول (PEG) تستخدم بالحقن داخل المفصل (Intra-articular) في حالات الالتهابات المفصليّة مثل التهاب المفاصل الرثياني أو النقرس (مفيد في الحالات غير المستجيبة للـ Colchicine أو Indomethacin).

❖ لكنّ النسيج المفصلي يفتقر إلى إنزيم 11β -HSD1 لذا يجب استخدام كورتيكويد فعّال حيويّاً لإعطائه حقناً داخل المفصل.

■ على الرغم من ذلك يندر استخدامها لعدم إمكانيّة معاييرها بشكل متكرر.

الكورتيكويدات السّكرية والحمل Glucocorticoids and Preganancy

❖ يمكن إعطاء Prednisone للأمّ خلال الحمل دون حدوث تأثيرات جانبية على الجنين.

☑ التفسير: يقوم كبد الأم بتحويل Prednisone (الشكل غير الفعال) إلى Prednisolone (الشكل الفعال) لكن إنزيم 11β -HSD2 الموجود في مشيمة الجنين قادر على تحويل Prednisolone إلى Prednisone (الشكل غير الفعّال).

وبما أنّ كبد الجنين لا يعمل خلال المرحلة الجنينية فإنّ الجنين لن يعيد تفعيل Prednisone وبالتالي فإنّ استخدام (Prednison) خلال الحمل لا يؤدي إلى إيصال كورتيكويد فعّال إلى الجنين.

❖ الدّواء الأكثر شيوعاً هو dexamethasone الذي يعطى للأمّ ويساهم في تطوّر الرئة عند الجنين لأنّ هذا الدّواء يعد ركيزة ضعيفة لإنزيم 11β -HSD2 المشيمي لذلك يعبر المشيمة بشكله الفعّال من دوران الأم إلى دوران الجنين ويحفّز على نضوج الرئة لديه. وهنا يجب مراعاة ضبط الجرعة بدقة عالية لأنّ تعرّض الجنين لتراكيز عالية من الدّواء يمكن أن يؤدي إلى جنين صغير الحجم أو خديج.

ملاحظة هامة: تشير بعض الدّراسات أنّ:

1. تناول الكورتيكويدات السّكرية الفموية من قبل الأم خلال الثلث الأول من الحمل يمكن أن يؤدي إلى خطورة متزايدة في حدوث شق فموي oral cleft لدى الجنين.

2. أنّ تناول الكورتيكويدات السّكرية الفموية من قبل الأم بشكل مزمن خلال الحمل يمكن أن يؤدي إلى إنجاب طفل خديج /غير ناضج (أي يولد قبل الأسبوع 37 من الحمل) و/أو منخفض الوزن عند الولادة.

يعد كل من prednisolone, prednisone آمناً خلال الإرضاع على الرغم من مرور كمية قليلة منها إلى حليب الأم وللحد من هذه الكمية يمكن الانتظار 4 ساعات بعد إعطاء الدّواء قبل أن يتمّ الإرضاع



الحلق المشقوق Cleft palate



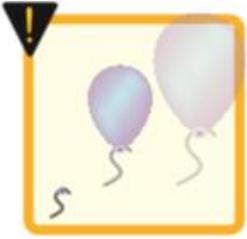
Cleft lip and cleft palate



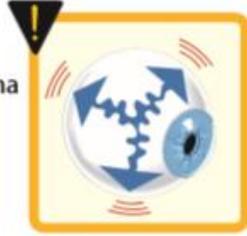
الشفة المشقوقة والحلق المشقوق

أهم التأثيرات الجانبية للستيروئيدات القشرية

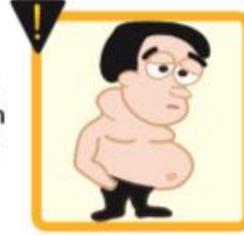
Decreased growth in children



Glaucoma



Centripetal distribution of body fat



Negative calcium balance



Osteoporosis

Impaired wound healing



Increased risk of infection

Increased risk of diabetes

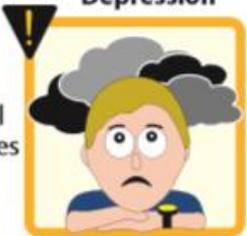


Increased appetite

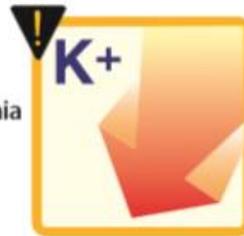


Euphoria
Depression

Emotional disturbances



Hypokalemia



Hypertension



Peripheral edema



الستيروئيدات القشريّة (الكورتيكويدات) المعدنية – الألدوستيرون

Mineralcorticoidial Hormons –Aldosterone

الألدوستيرون: هرمون ستيروئيدي مكوّن من 21 ذرة كربون (مثل الكورتيزول) يبدأ اصطناعه من الكوليتسرول. والإنزيمات النوعيّة لاصطناعه موجودة في المنطقة الكُبيبيّة لقشر الكظر ويتم تنظيمها من قبل جملّة الرنين –أنجيوتنسين والботاسيوم.

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

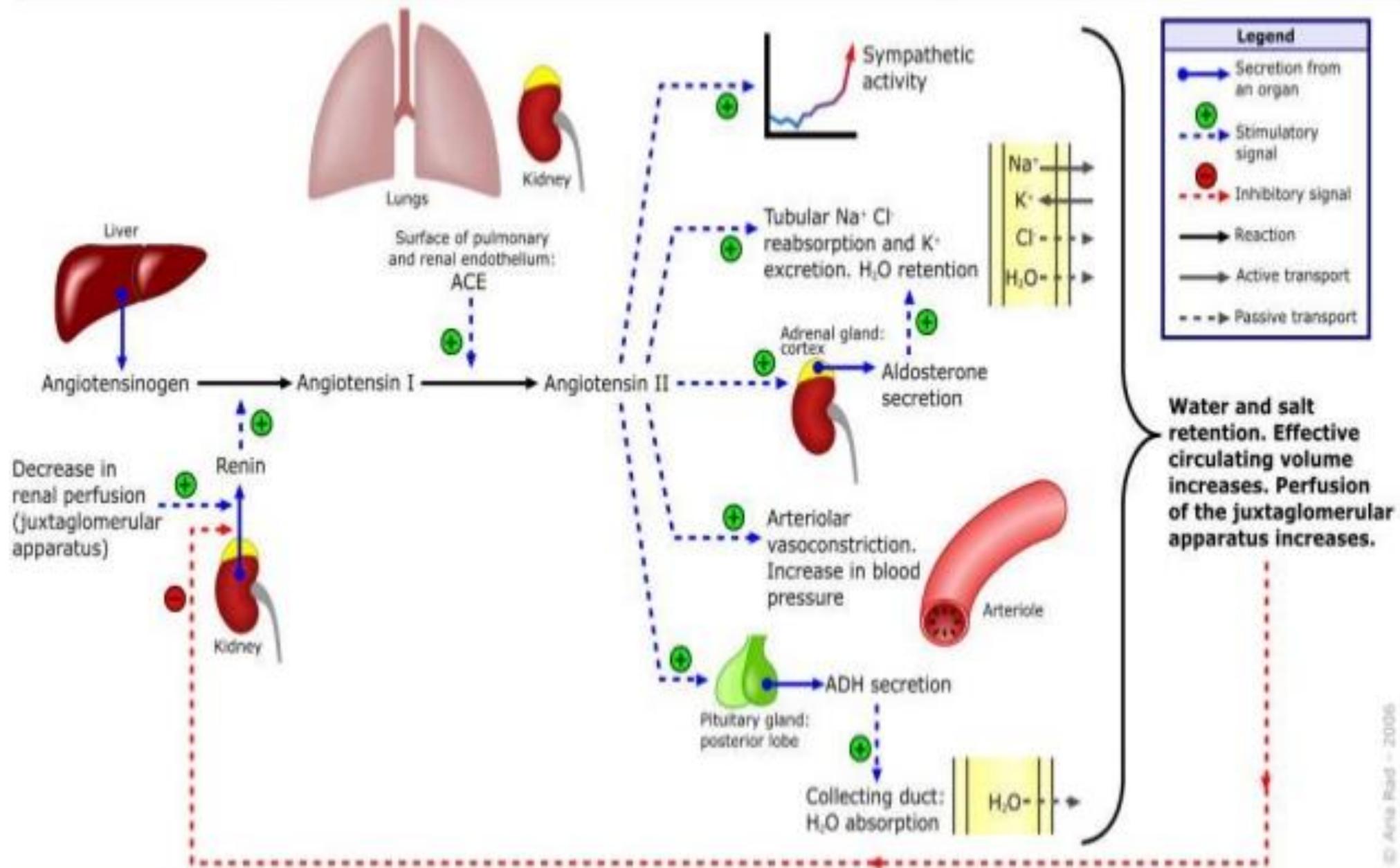
يُستقلب الألدوستيرون الفموي بشدّة عند المرور الكبدي الأول (75% في كل مرور كبدي) إلى شكله غير الفعّال لذلك لا يُعطى فمويًا في العلاج التعويضي في حالات قصور قشر الكظر.

اصطناع الألدوستيرون:

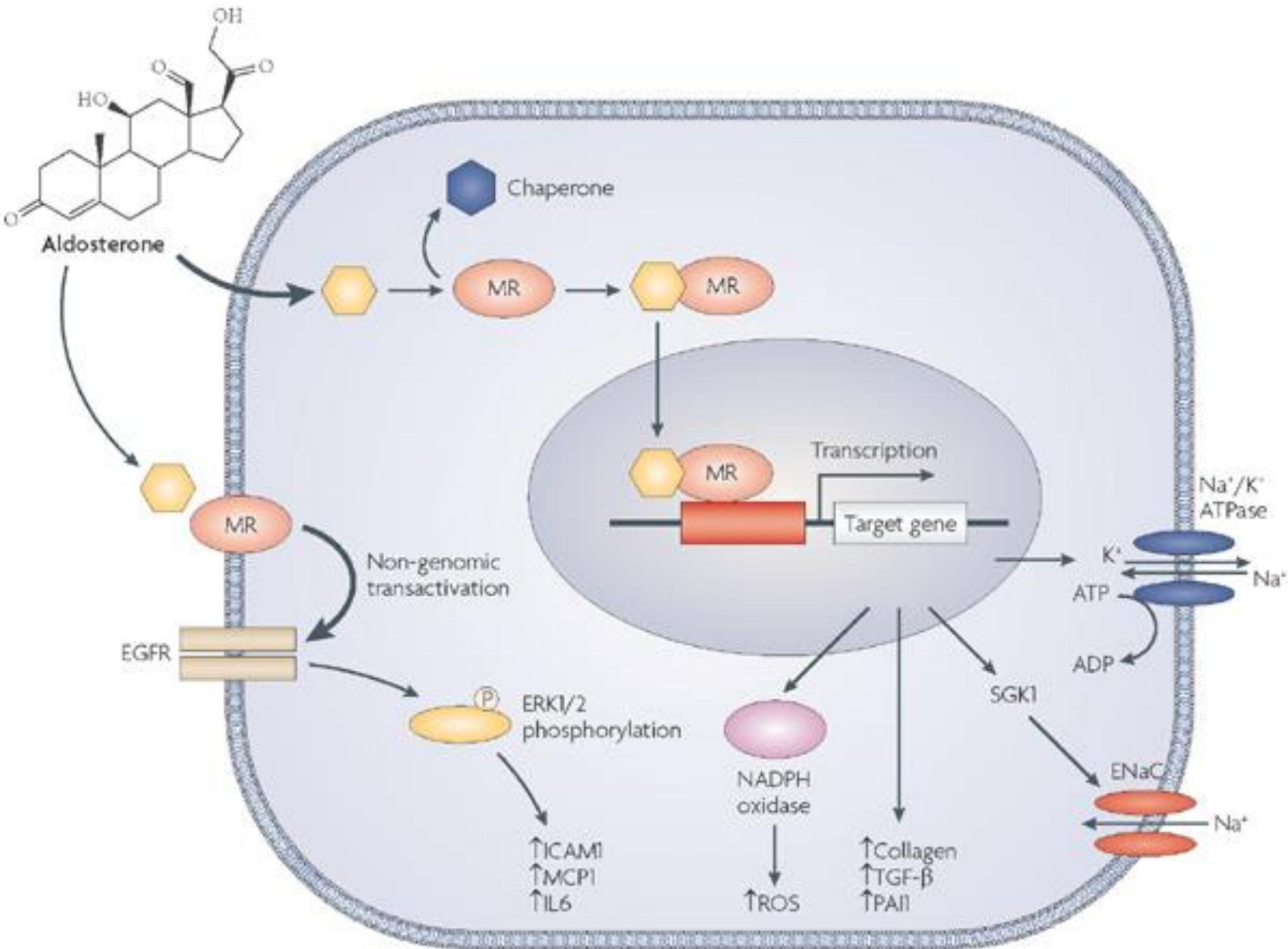
يتم تنظيم اصطناع الألدوستيرون من خلال تآزر 3 أنظمة في الجسم:

1. جملّة رنين –أنجيوتنسين- ألدوستيرون: وهي أساسية في تنظيم حجم السائل خارج الخلايا الذي يؤدي انخفاضه إلى انخفاض ضغط التروية في الشريّات الواردة إلى الكُبيبات الكلويّة، والتي تعمل كمستقبل للضغط Baroreceptor يؤدي إلى تحفيز الخلايا المجاورة للكيب على إفراز الرنين الذي يفكك الأنجيوتنسين إلى أنجيوتنسين I والذي يتم تحويله إلى أنجيوتنسين II بفعل الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE). يحقّز الأنجيوتنسين II اصطناع الألدوستيرون من خلال الارتباط بمستقبله في خلايا المنطقة الكُبيبيّة لقشر الكظر.
2. ارتفاع البوتاسيوم: يؤدي إلى زيادة اصطناع الألدوستيرون (بشكل مستقل عن الرنين) الذي تزيد فعاليته في النفرونات البعيدة من إفراز البوتاسيوم. لهذه الآلية دور هام في تنظيم توازن البوتاسيوم في الجسم.
3. هرمون ACTH: يحقّز اصطناع الألدوستيرون في المنطقة الكبيبية بشكل كبير، لكن على عكس الكورتيزول فليس للألدوستيرون تأثير تلقيم راجع مثبت لإفراز ACTH.

Renin-angiotensin-aldosterone system



آلية عمل الألدوستيرون



الأمراض المتعلقة بهرمون الألدوستيرون

أولاً: نقص الألدوسترونية (Hypoaldosteronism):

1. قصور أولي: نتيجة نقص اصطناع الألدوستيرون أو فعله.
 2. قصور ثانوي: نتيجة نقص في العوامل المنظمة للألدوستيرون مثل الرينين.
- ❖ معظم الحالات تعود إلى نقص في اصطناع الألدوستيرون نتيجة شذوذ في المورثة المرمة لأنزيم ستروئيد 21 هيدروكسيلاز الضروري لاصطناع الألدوستيرون وبالنتيجة يؤدي إلى تضخم الكظر الخلقى وضياع الملح نتيجة نقص الألدوستيرون.
- ❖ داء أديسون (قصور الكظر الأولي): يؤدي إلى نقص في وظيفة الألدوستيرون ناتج عن تدمير المنطقة الكُبيبيّة والذي يؤدي بدوره إلى ضياع الملح + فرط بوتاسيوم الدم + الحماض. معظم حالات هذا المرض ناتج عن التهاب الكظر المناعي الذاتي.

ثانياً: فرط وظيفة الألدوستيرون Aldosterone Hyperfunction:

فرط أولي: نتيجة الزيادة في إنتاج الألدوستيرون في قشر الكظر. من أكثر أسبابه شيوعاً هو التضخم ثنائي الجانب للمنطقة الكُبيبيّة والورم المنتج للألدوستيرون فيكون توازن Na^+ إيجابياً وهذا يؤدي إلى ازدياد حجم السائل خارج الخلايا + تثبيط فعالية رنين البلازما + ضياع K^+ من الجسم ونقصه في الدم وبالتالي ارتفاع ضغط الدم.

المقاربات العلاجية لنقص الألدوستيرونية

شادّات مستقبل الكورتيكوئيدات المعدنية Mineralcorticoid Receptor Agonist:

تعتمد على تعويض الألدوستيرون بجرعات علاجية، مع الأخذ بعين الاعتبار أنّه لا يُعطى فموياً نظراً لأنّ 75% منه يُستقلّب بالمرور الكبدي الأول في الكبد، وكبديل يتم استخدام:

☑ **(Florinef) Fludrocortisone**: من مشابهاة الكورتيزول، استقلابه بالمرور الكبدي الأول ضعيف ويتمتع بفعالية كورتيكوئيدية معدنية عالية. تتعلق تأثيراته الجانبية بظهور أعراض شبيهة بأعراض فرط الكورتيكوئيدات المعدنية، كارتفاع الضّغط ونقص بوتاسيوم الدم (يجب مراقبتها باستمرار عند استخدام هذا الدواء).

يُعطى فموياً بجرعة 0.05-0.1 ملغ/يوم في علاج قصور الكظر وداء أديسون.

المقاربات العلاجية لفرط الألدوستيرون

حاصرات مستقبل الكورتيكوئيدات المعدنية Mineralcorticoid Receptor Antagonists:

(Aldactone) Sprionolactone: حاصر تنافسي لمستقبل الكورتيكوئيدات المعدنية، لكنّه يرتبط أيضاً بسمتقبلات البروجسترون والأندروجين فيؤدي إلى ظهور أعراض غير مرغوب بها لدى بعض المرضى.

الجرعة: يُعطى فموياً بجرعة 100-300 ملغ/يوم (يُفضّل مع الحليب لتخفيف الانزعاج الهضمي) في علاج فرط الألدوستيرون.

(Inspra) Eplerenone: حاصر نوعي لمستقبل الكورتيكوئيدات المعدنية، مُفضّل على Sprionolactone.

الجرعة: يعطى فموياً بجرعة 50 ملغ/1-2 مرة/يوم مع أو بدون طعام.

ملاحظة 1: يستخدم كلا الدواءين **كخافضات ضغط وفي حالات الفشل القلبي**.

ملاحظة 2: يمكن أن تؤدي هذه الأدوية إلى فرط بوتاسيوم الدم، وبما أنه غالباً ما يُوصف أحدهما لمعظم مرضى الفشل القلبي مع أحد (ACEIs) التي ترفع بوتاسيوم الدم أيضاً لذلك يجب مراقبة بوتاسيوم الدم لهؤلاء المرضى.

الهرمونات القشرية الأندروجينية أو الأندروجينات القشرية

Adrenal Androgens

دي هيدرو إبي أندروستيرون (Dehydroepiandrosterone: DHEA): الستيروئيد الجنسي الأساسي المُصنَّع في قشر الكظر وهو عبارة عن طليعة هرمون Prohormone يبدأ اصطناعه من الكولسترول ثم يتم تحويله في المحيط إلى أندروجينات أكثر فعالية أهمها التستوستيرون.

❖ تُعدّ الأندروجينات القشرية مصدراً هاماً للتستوستيرون 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 إنزيمات قشر الكظر (أكثرها شيوعاً ستروئيد 21 هيدروكسيلاز)، تؤدي هذه الاضطرابات إلى شعرائية ومظاهر رجولية لدى الإناث كنتيجة لزيادة إنتاج الأندروجينات القشرية.

متلازمة المبيض متعدد الكيسات (Poly cystic Ovarian Syndrom): وهي متلازمة مُعقَّدة تتميز بعدم الإباضة ومستويات عالية لأندروجينات البلازما. وهي مشكلة شائعة تصيب 3-5% من النساء في عمر الإنجاب، لها العديد من الأسباب أحدها تضخم قشر الكظر الخلقى. إنّ زيادة إفراز الأندروجين تؤدي إلى مظاهر الرجولة (أكثرها شيوعاً الصلّع من النمط الذكوري، والنمو الزائد لشعر الوجه).

المقاربات العلاجية المتعلقة بالأندروجينات القشرية

ملاحظة: إنّ الأندروجينات المصنّعة في قشر الكظر هي عبارة عن طلائع هرمونات وبالتالي فهي تحتاج إلى تحويلها إلى تستوستيرون ومن ثمّ إلى دي هيدرو تستوستيرون في النسيج المحيطية المستهدفة.

❖ **Dehydroepiandrosterone (DEHA):** يُستخدم عادةً بدون وصفة طبيّة (OTC drug) ولم يتم ضبط استخدامه بشكل صارم من قِبَل الـ FDA. يمكن أن يوصف لبعض مرضى داء أديسون الذين لديهم نفس DEHA الحميد. نظراً إلى أنّه يتحول إلى تستوستيرون في الكبد، فقد شاع استخدامه لتأثيراته الابتنائية **Anabolic effects**.

❖ **علاج POCS:** يتألف عادةً من مانعات حمل بروجسترون -إستروجين لتثبيط إنتاج المبايض للتستوستيرون إضافةً إلى أنه يعمل كمضادّ للأندروجين مثل **Sprionolactone** لمعاكسة التأثيرات المحفّزة للرجولة الناتجة عن زيادة التستوستيرون في الدوران.