الأدوية المؤثرة على الغدة النخامية

Pharmacology of Pituitary Gland

Contents

مقدمة 2
العلاقة بين الوطاء والغدة النخامية 2
التلقيم الراجع 2
المحاور المتعلقة بالفص الأمامي للغدة النخامية 3
1. محور وطاء-نخامة-هرمون النمو 3
الحالات المرضية المرتبطة بنقص هرمون النمو 4
علاج نقص هرمون النمو 4
الحالات المرضية المرتبطة بزيادة هرمون النمو 5
علاج فرط هرمون النمو 6
2. محور وطاء-نخامة-برولاكتين 6

مقدمة

يعمل الوطاء والغدة النخامية بشكل متعاون كمنظم رئيس للجهاز الصماوي. وتضبط الهرمونات التي يفرزانها وظائف مهمة كالتكاثر والنمو والإرضاع ووظائف الغدة الدرقية وغدة الكظر وتوازن الماء. يركز هذا الفصل على ثلاث وظائف مهمة هي: 1) ضبط الوطاء لتحرر الهرمونات 2) آلية التنظيم (التلقيم الراجع السلبي) 3) المحاور الغدية.

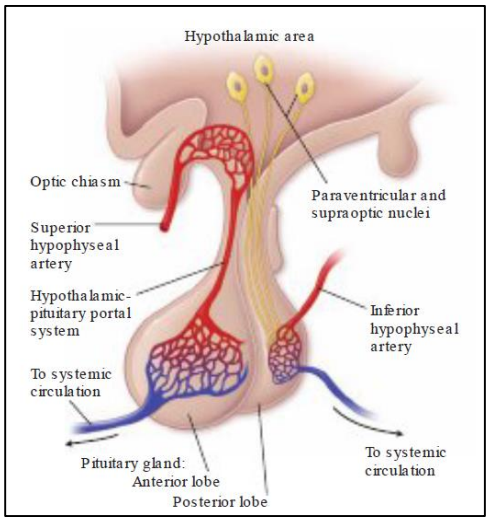
العلاقة بين الوطاء والغدة النخامية

تتألف الغدة النخامية من الناحية التطورية من عضوين متلازمين هما:

- الفص الأمامي Anterior pituitary (adenohypophysis)
- الفص الخلفي Posterior pituitary (neurohypophysis)

على الرغم من اختلاف منشئهما خلال الحياة الجنينية إلا أن الوطاء يقوم بضبط عمل كلاً من الفصين حيث يقوم بدور محول عصبي غدي من خلال دمج الشارات العصبية الدماغية وتحويلها إلى رسائل كيميائية غالباً ببتيدية تنظم افراز هرمونات الغدة النخامية وهي بدورها تنظم أعمال الغدد الأخرى (الجدول 1).

يتألف الفص الأمامي للغدة النخامية من تجمع متنوع لأعداد كبيرة من الخلايا لها خاصية الاستجابة لمنبه معين (من الوطاء) كي تحرر هرمونات معينة في الدوران العام تقوم بتنظيم عمليات حيوية أخرى بما فيها الفص الأمامي للغدة النخامية.



الشكل 1 الوطاء والفص الأمامي والفص الخلفي للغدة النخامية

كل العوامل التي يفرزها الوطاء هي ببتيدات باستثناء دوبامين، ترتبط مع مستقبلات موجودة على سطح غشاء الفص الأمامي للغدة النخامية. **تفرز بشكل دوري أو نبضي وليس بشكل مستمر.**

أما هرمونات الفص الأمامي فهي عبارة عن بروتينات وبروتينات سكرية. تقسم إلى:

- الهرمونات الجسدية Somatotropic hormones: هرمون برولاكتين وهرمون النمو
- البروتينات السكرية Glycoprotein وتشمل كلا من LH، FSH، TSH .
- هرمون قشر الكظر (ACTH) ينتمي إلى مجموعة منفصلة حيث يتم تنتج من تحلل بروتيني لسلائف بروتين أكبر.

التلقيم الراجع

تؤثر الهرمونات التي ينتجها العضو المستهدف والتي يفرزها بشكل جهازي على الغدة النخامية والوطاء من أجل المحافظة على مستوى متوازن من تحرر الهرمون.

الجدول 1

خلايا الفص الأمامي للغدة النخامية	العامل المنبه الذي يفرزه الوطاء	العامل المثبط الذي يفرزه الوطاء	الهرمون الذي تحرره الغدة النخامية	العضو الهدف الرئيس	الهرمون الذي ينتجه العضو الهدف
Somatotroph	GHRH, ghrelin	Somatostatin	GH	Liver, cartilage	IGF-1
Lactotroph	TRH	Dopamine, somatostatin	Prolactin	Mammary gland	None
Thyrotroph	TRH	Somatostatin	TSH	Thyroid gland	,Thyroxine triiodothyronine
Corticotroph	CRH	Not known	ACTH	Adrenal cortex	Cortisol, ,aldosterone adrenal androgens
Gonadotroph	GnRH	Not known	LH and FSH	Gonads	Estrogen, ,progesterone testosterone, inhibin

المحاور المتعلقة بالفص الأمامي للغدة النخامية

1. محور وطاء-نخامة-هرمون النمو

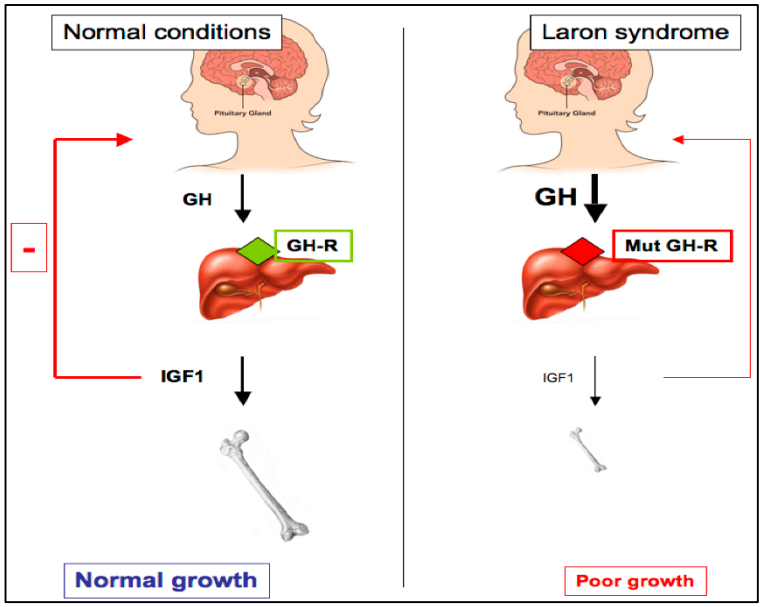
ينظم هذا المحور عملية النمو بشكل رئيس. حيث تقوم خلايا somatotroph في الفص الأمامي بإفراز هرمون النمو (GH) وبتراكيز عالية خلال فترة البلوغ. كما يفرز هذا الهرمون على شكل نبضات بحيث تكون أكبر النبضات في الليل وخلال النوم. يتوسط التأثيرات الاستقلابية لهرمون النمو هرمون يدعى عامل النمو المشابه للانسولين-IGF-11 الذي يفرزه الكبد كاستجابة ل GH. ونظراً لقصر العمر النصفي ل GH، يستعمل IGF-1 كبديل لتقييم نشاط GH حيث يكون تركيزه ثابتاً طوال اليوم.

	العوامل التي تحفز إفراز هرمون النمو	العوامل التي تثبط افراز هرمون النمو
عوامل بيئية (خارجية)	• نقص سكر الدم • النوم • النشاط الرياضي • الغذاء المتوازن	• ارتفاع سكر الدم • اضطرابات النوم • الحمية الغذائية الفقيرة
عوامل هرمونية داخلية	• الهرمون المحرر لهرمون النمو GHRH • الهرمونات الجنسية وخاصة خلال مرحلة البلوغ • دوبامين • غريلين تفرزه خلايا قعر المعدة	• هرمون النمو • IGF-1 • Somatostatin

الحالات المرضية المرتبطة بنقص هرمون النمو

يؤدي فشل هرمون النمو في تحفيز افراز IGF-1 خلال فترة البلوغ غالباً إلى تراجع النمو وقد ينتج ذلك عن أسباب:

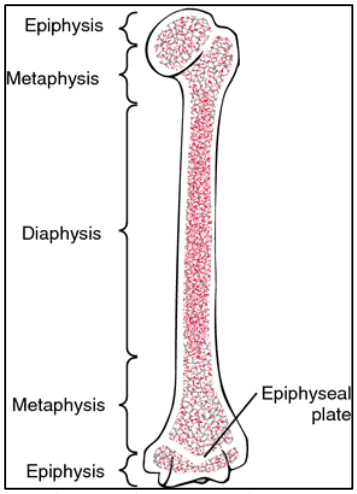
- **ثالثية:** خلل افراز GHRH من الوطاء
- **ثانوية:** قصور النخامة (نقص افراز GH)
- **أولية:** فشل في افراز IGF-1 كاستجابة ل GH كما في متلازمة Laron dwarfism لذلك فهي لا تستجيب للمعالجة ب GH (الشكل 2).



الشكل 2 متلازمة Laron dwarfism والخلل الهرموني الحاصل

علاج نقص هرمون النمو

- يمكن استعمال GHRH خارجي المنشأ أو مشابهاته لتحفيز الافراز النبضي للغدة النخامية GH إذا كان الخلل ناتجاً من الوطاء. مثل Sermorelin،tesamorelin
- تعالج معظم حالات تأخر النمو بالمعالجة بتعويض هرمون النمو باستخدام الهرمون البشري المؤشب الذي يعرف بالاسم الشائع somatotropin وذلك بتناوله يومياً عن طريق الحقن العضلي أو تحت الجلد (هذه المعالجة مكلفة ولا يتم اللجوء إليها إلا في حال التأكد من انخفاض GH).
- ينصح بعض أطباء الأطفال بإعطاء هرمون النمو للأطفال المصابين بقصر القامة مجهول السبب أو أمراض الكلية المزمنة ومتلازمة Turner ومتلازمة Prader-Willi.
- قد يلجأ الرياضيون وخاصة في الرياضات التنافسية إلى إساءة استعمال هرمون النمو من أجل زيادة حجم وقوة العظام والعضلات.



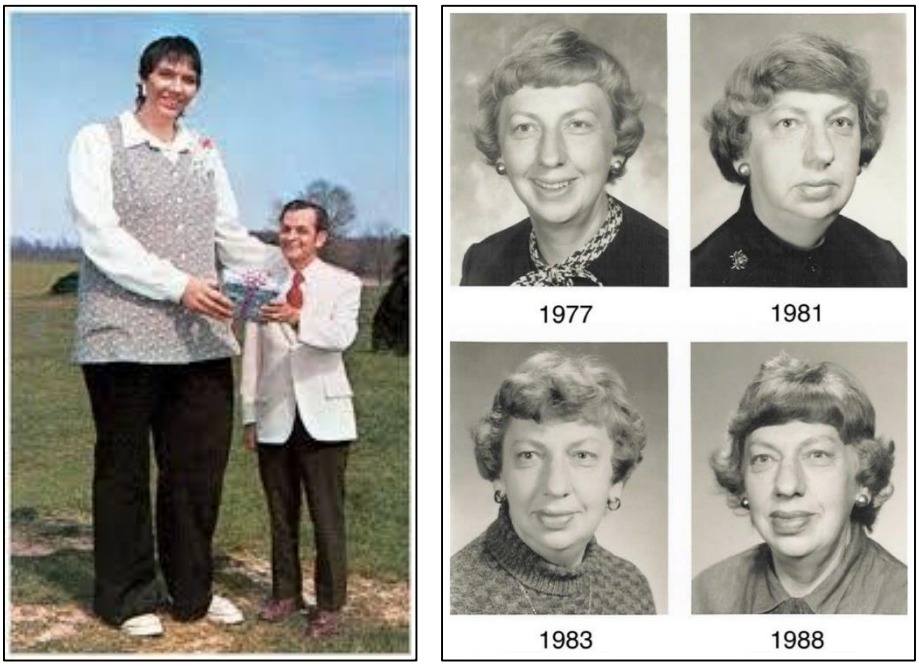
الشكل 3 بنية العظم ولوحة المشاشة

- يستعمل IGF-1 المعروف mecasermin عند المرضى المصابين بعدم الاستجابة لهرمون النمو (Laron Dwarfism) وأيضاً عند الأشخاص الذين لديهم أجساماً مضادة لهرمون النمو ويرافق استعماله آثاراً جانبية مثل نقص سكر الدم أو ارتفاع الضغط داخل الجمجمة (نادراً).
- يمكن تخفيز افراز هرمون النمو باستخدام غلوكاغون وآرجينين وكلونيدين ونقص سكر الدم المفتعل.

الحالات المرضية المرتبطة بزيادة هرمون النمو

تنتج عن أورام غدية تصيب الخلايا somatotroph. وينتج عنه مجموعتين مختلفتين من الأعراض قبل أو بعد توقف مشاشات العظم.

1. عند الأطفال قبل إغلاق المشاشات: تؤدي زيادة هرمون النمو إلى العملقة gigantism الناتج عن فرط النمو الطولي للعظم.
2. بعد إغلاق المشاشات: يؤدي فرط هرمون النمو إلى ضخامة النهايات acromegaly. حيث أن زيادة هرمون النمو لا تؤدي إلى النمو الطولي وإنما تؤدي إلى زيادة نمو الأنسجة الغضروفية وكبر حجم عظام الوجه وضخامة اللسان بالإضافة إلى اضطرابات أخرى مثل الصداع وانقطاع الطمث وفقدان المجال البصري.



الشكل 4 الشكل الأيمن تغير شكل عظام الوجه بسبب ضخامة النهايات. الشكل الأيسر هو العملقة.

علاج فرط هرمون النمو

تعتمد المعالجة على الجراحة وخاصة عندما يتجاوز حجم الورم 1 cm بالإضافة إلى العلاج الدوائي الذي يشمل:

- **مشابهات Somatostatin (SRLs)** مثل octreotide وlanreotide وهي مشتقات صنعية ذات عمر نصفي طويل أطول من somatostatin الذي لا يتجاوز بضع دقائق. تستعمل لتثبيط افراز هرمون النمو. قد يؤدي استعمالها إلى الغثيان والإسهال وحصيات المرارة وخلل في تنظيم الغلوكوز. هذه المعالجة فعالة حيث تستطيع تعديل مستويات GH وIGF-1 عند حوالي 60-80% عند مرضى ضخامة النهايات وإنقاص حجم الورم النخامي عند 40-50% من المصابين.
- **دوبامين** هو عامل ينتجه الوطاء ويؤثر على خلايا lactotroph ليثبط افراز هرمون برولاكتين لكنه ينبه somatotroph لإنتاج GH. بالنسبة لمرضى ضخامة النهايات فإن دوبامين يخفض من افراز هرمون النمو (بشكل متناقض) لذلك تستعمل مشابهات دوبامين مثل bromcriptine وcabergoline كمعالجات مساعدة. هذه المعالجات أقل فعالية من SRLs وتستعمل كخيار ثانٍ رغم رخص ثمنها بالمقارنة مع SRLs.
- Pegvisomant هي مشابهات لهرمون النمو ترتبط مع مستقبل هرمون النمو بإلفة أعلى من هرمون النمو لذلك تقوم بدور حاجبات لهذا الهرمون و بذلك تستطيع خفض افراز IGF-1 لكنها قد تزيد افراز هرمون النمو بآلية التلقيم الراجع. لذلك لابد من اجراء تصوير MRI للغدة النخامية بشكل سنوي. تعتبر هذه المعالجة الخط الثاني أو الثالث بعد SRLs.

2. محور وطاء-نخامة-برولاكتين

تقوم خلايا lactotroph بإنتاج وافراز برولاكتين وتكون مثبطة بشكل مستمر تحت تأثير دوبامين دون أن ينظمها آلية التلقيم الراجع. تشمل التأثيرات الفيزيولوجية تنظيم تطور الغدة الثديية وتصنيع الحليب وافراغه. تؤثر الهرمونات التالية على برولاكتين:

- **دوبامين** من الوطاء يثبط افراز برولاكتين
- **الهرمون المحفز للغدة الدرقية TSH** يحفز افراز برولاكتين
- **استروجين**
- **الارضاع** يزيد افراز برولاكتين

تغيرات مستويات برولاكتين: تكون مستويات برولاكتين منخفضة عند الرجال وعند النساء غير الحوامل. لكن خلال الحمل فإن زيادة استروجين خلال الحمل تزيد من افراز برولاكتين لكن استروجين يحجب عمل برولاكتين مما يوقف انتاج الحليب حتى الولادة. تحفز عملية الارضاع منعكساً عصبياً لتحرر برولاكتين بزيادة قد تصل إلى حوالي 100 ضعف خلال 30 دقيقة.

زيادة برولاكتين تثبط انتاج استروجين من خلال حجب GnRH مما يخفض LH وFSH وبالتالي تخفض استروجين وتثبط الإباضة عند النساء المرضعات. وبشكل مشابه يعتبر الارتفاع المزمن لبرولاكتين أحد أسباب العقم الشائعة وخاصة عند النساء والتي قد تؤدي إلى غياب الطمث.

Bromocriptine بروموكريبتين مقلد دوبامين صنعي يثبط نمو خلايا lactotroph وافرازها للحليب ويستعمل في علاج برولاكتينيميا ويؤخذ يومياً عن طريق الفم. آثاره الجانبية هي الغثيان والإقياء.

Cabergoline مقلد دوبامين صنعي و يختلف عن بروموكريبتين في أن عمره النصفي الطويل يسمح بتناوله مرة أو مرتين في الأسبوع و آثاره الجانبية أقل.