

الستيرويدات القشرية

Corticosteroids

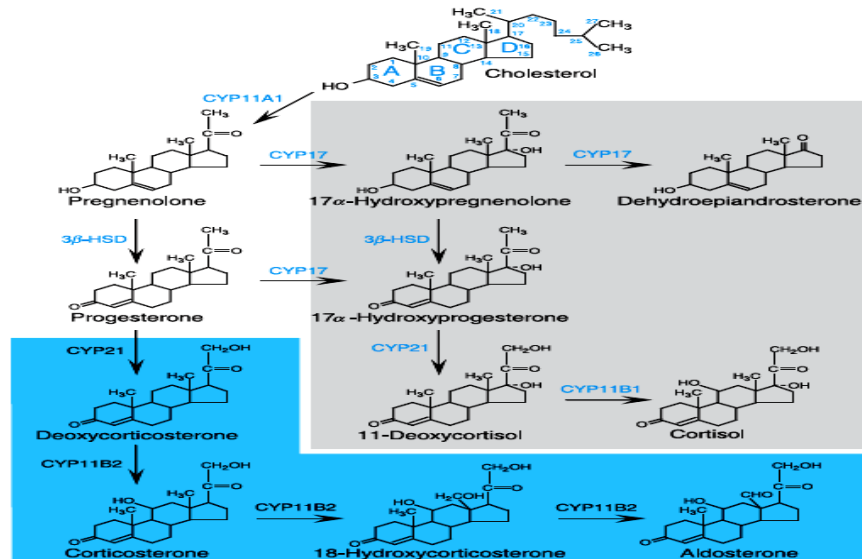
غدة الكظر Adrenal gland:

تقع غدة الكظر على القطبين العلويين من الكليتين حيث تزن كل منهما حوالي 5-4 غ. تتألف غدة الكظر من منطقتين مختلفتين نسيجياً هما لب الكظر adrenal medulla وقشر الكظر adrenal cortex . يشكل لب الكظر حوالي 25% من كتلة غدة الكظر ويقع في مركزها، وهو يرتبط وظيفياً مع الجهاز العصبي الودي فيحرر الأدرينالين والنور أدرينالين استجابة لتنبيه الجهاز الودي (يكون إفراز الأدرينالين أكبر من النورأدرينالين لوجود أنزيمات تحول النورأدرينالين إلى أدرينالين). أما قشر الكظر فيشكل حوالي 75% من كتلة غدة الكظر ويحيط بلب الكظر ويتألف من ثلاث مناطق. يفرز قشر الكظر هرمونات مختلفة:

- القشرانيات السكرية (Glucocorticoids): اكتسبت اسمها من تأثيراتها الهامة على غلوكوز الدم. يتم إفرازها من المنطقة الوسطى (المحزمة zona fasciculata) من قشر الكظر. وهي عبارة عن ستيرويدات مكونة من 21 كربون، لها تأثير معاكس للأنسولين. مثل الكورتيزول، الكورتيزون، الكورتيكوستيرون..
- القشرانيات المعدنية (Mineral corticoids): اكتسبت اسمها من تأثيراتها النوعية على الشوارد المعدنية للسوائل خارج الخلوية (ECF) خاصة Na^+ ، K^+ . تفرز من المنطقة الخارجية (الكبيبية zona glomerulosa). عبارة عن ستيرويدات مكونة من 21 كربون. مثل الألدوستيرون.
- الأندروجينات Androgens والاستروجينات Estrogens: تفرز بكميات قليلة من المنطقة الداخلية (الشبكية zona reticularis) من قشر الكظر. الأندروجينات هي ستيرويدات مكونة من 19 كربون في حين أن الاستروجينات هي ستيرويدات مكونة من 18 كربون.

الاصطناع الحيوي لهرمونات قشر الكظر:

يبدأ اصطناعها من الكوليسترول، حيث يتم اشتقاقها من البريغنينولون (Pregnenolone) الذي يعتبر الطليعة المشتركة لاصطناع جميع الهرمونات الستيرويدية.



تنظيم إفراز هرمونات قشر الكظر:

يتم إفراز هذه الهرمونات من قشر الكظر بإشراف من الغدة النخامية والوطاء. يفرز العامل المحرر لموجهة قشر الكظر (CRF = corticotrophin releasing factor) من الوطاء ليؤثر على الفص الأمامي للغدة النخامية فيفرز الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH = Adreno CorticoTactic Hormon) الذي يؤثر على قشر الكظر حيث يؤثر بشكل كبير على إنتاج القشرانيات السكرية (الكورتيزول) وبشكل أقل على الألدوستيرون. يقوم الكورتيزول بالتلقيح الراجع السلبي (negative feedback) على مستوى الوطاء والنخامة، أما الأندروجينات فلا تقوم بتلقيح راجع سلبي لـ CRF و ACTH لأنها تفرز بشكل ثانوي من قشر الكظر (بينما تقوم بالتلقيح الراجع السلبي على مستوى الأعضاء الجنسية)، وكذلك الألدوستيرون لا يقوم بتلقيح راجع سلبي لـ ACTH.

الكورتيزول (Cortisol):

الكورتيزول هو القشراني السكري الرئيسي والطبيعي عند الإنسان، يتم إنتاجه في الحالة الطبيعية أثناء النهار مع ذروة في الصباح الباكر، يتبعها تراجع ومن ثم ذروة ثانوية أصغر في فترة العصر. يتأثر إفرازه بعوامل مثل الكرب stress والمستويات الدورية للستيروئيد. يقوم بتأثيراته كجميع الهرمونات الستيروئيدية من خلال ارتباطه بمستقبلات داخل خلوية موجودة في السيتوبلازما حيث يشكل مع هذه المستقبلات معقدا يتجه إلى نواة الخلية الهدف حيث يرتبط مع DNA فيؤثر على اصطناع البروتينات اللازمة لحدوث الاستجابة الحيوية.

تأثيرات القشرانيات السكرية:

1- تأثيراتها على استقلال السكريات: تزيد الستيروئيدات القشرية السكرية عملية استحداث السكر من خلال زيادة قبط الحموض الأمينية في الكبد والكلية وتحويلها إلى غلوكوز، وكذلك من خلال زيادة فعالية أنزيمات استحداث السكر. قد تؤدي الزيادة الكبيرة من الكورتيزول إلى زيادة كبيرة في سكر الدم مما يؤدي إلى حالة تسمى الداء السكري الكظري adrenal diabetes وهو ذو حساسية معتدلة للأنسولين.

2- تأثيراتها على استقلال الدسم: يؤدي إلى انحلال الدسم، وكذلك تحريك الحموض الدسمة من مخازنها في النسيج الشحمية وبالتالي زيادة تركيزها في الدم، كما يؤدي إلى زيادة استخدامها في إنتاج الطاقة اللازمة لاستحداث السكر. قد يؤدي فرط إنتاج الكورتيزول أو تناول الكورتيزول إلى حدوث سمنة خاصة في منطقة الصدر والرأس بسبب التوضع غير المتجانس للدسم في أنحاء الجسم، مما يكسب الجسم شكلا جاموسيا Buffalo-hump، أما ترسبها في منطقة الوجه فيؤدي إلى Moon face.

3- تأثيراتها في استقلال البروتينات: تؤدي إلى تقويض البروتينات وتحرير الحموض الأمينية من نسيج الجسم (ما عدا الكبد) وإضعاف نقل هذه الحموض الأمينية إليها مما يؤثر على العضلات فتصبح ضعيفة جدا إضافة إلى حدوث نقص في الوظائف المناعية في الجسم.

4- تأثيراتها على استقلال الماء والشوارد: تؤدي زيادة الكورتيزول إلى زيادة الاحتفاظ بالماء نتيجة نقص الارتشاح الكبيبي في الكلية.

5- **تزيد المقاومة للكرب.** حيث يتم رفع مستوى السكر في الدم فتؤمن الطاقة المطلوبة لمقاومة الكرب سواء منه الناجم عن الخوف (استجابة fight or flight) أو عن الرض أو عن عمل جراحي...

6- **تأثيرات مثبطة للمناعة.** من خلال الحد من إفراز الوسائط الحيوية الالتهابية كالانترلوكين-1 (يؤدي إلى تفعيل للمفاويات الثانية) والانترلوكين-2 (تفعيل للمفاويات البائية لإفراز الأضداد، وتكاثر وتمايز الخلايا الثانية). وكذلك من خلال الحد من تمايز للمفاويات وخاصة منها الثانية التي تلعب دورا هاما في المناعة.

7- **تؤدي إلى زيادة إنتاج الحمض المعدي وأنزيم الببسين** مما قد يسبب حدوث أو تفاقم القرحات.

8- **تأثيرها في التفاعلات التحسسية.** تؤدي القشرانيات السكرية إلى تثبيط أنزيم الفوسفوليپاز A2 فتخفف من تشكيل الوسائط الالتهابية مثل البروستاغلاندينات والليكوترينات التي تلعب الدور الأكبر في الربو التحسسي.

9- **تأثيرات أخرى للكورتيزول.** ينقص الكورتيزول عدد الحمضات eosinophiles، والمفاويات lymphocytes في الدم. ويزيد من إنتاج الكريات الحمراء. كما يرفع ضغط الدم الشرياني (من خلال تعزيز الفعل المقبض للأوعية الدموية نتيجة للتنبيهات الأدرينرجية) مضاد استطباب لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم الشرياني).

10- **التأثيرات المضادة للالتهاب للمستويات العالية للكورتيزول.** إعطاء كميات كبيرة من الكورتيزول في الحالات الالتهابية يؤدي إلى حصر المراحل المبكرة من الآليات الالتهابية وتراجع سريع للالتهاب الذي بدأ مسبقا وذلك من خلال:
- يمنع الكورتيزول تمزيق أغشية الجسيمات الحالة في الأنسجة الملتهبة وبالتالي خفض كبير لتحرير الأنزيمات الحالة للبروتين.

- ينقص نفوذية الشعيرات الدموية وبالتالي ينقص حدوث الوذمة.

- يعيق هجرة الكريات البيضاء إلى المنطقة المصابة.

- يثبط الجهاز المناعي حيث ينقص تكاثر للمفاويات.

- يخفض حرارة الجسم في حالات الالتهاب.

تنقص القشرانيات السكرية (مضادات الالتهاب الستيروئيدية) اصطناع الوسائط الحيوية الالتهابية (البروستاغلاندينات و السيتوكينات و الانترلوكينات و الليكوترينات).

يتألف الغشاء الخلوي من فوسفوليبيدات، ويعتبر حمض الأراشيدوني Arachidonic acid أحد المركبات المكونة للغشاء الخلوي. يتحول حمض الأراشيدوني تحت تأثير أنزيم الفوسفوليپاز A2 إلى الشكل الحر حيث يتم استقلابه بتأثير نوعين من الأنزيمات:

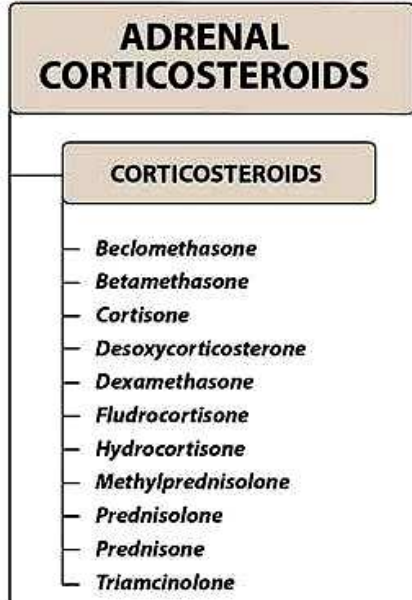
1- الليبو أوكسيجيناز Lipo-oxygenases: فيتحول على الليكوترينات Leucotrienes (تؤدي إلى تقلص القصبات وزيادة إفرازاتها).

2- السيكلو أوكسيجيناز Cyclo-oxygenases (COX): فيتحول إلى بروستاغلاندينات Prostaglandines و الترومبوكسان Thromboxane.

COX-1: مسؤول عن إنتاج البروستاغلاندينات الطبيعية الضرورية للجسم (حماية الأغشية المخاطية الهضمية، وزيادة تقلصات الرحم أثناء الولادة).

COX-2: يتفعل في الحالات الالتهابية فيؤدي إلى إنتاج بروستاغلاندينات تقوم بـ : تنبيه مستقبلات الألم المحيطية والمركزية. توسع الأوعية الشعرية (وذمة واحمرار). تنبيه المركز المنظم للحرارة في الوطاء مما يؤدي إلى ترفع حروري.

تقوم القشرانيات السكرية بتنشيط أنزيم الفوسفوليباز A2 وبالتالي يعيق تحرر حمض الأراشيدوني من الأغشية الخلوية وبالتالي تثبط اصطناع الوسائط الحيوية الالتهابية. في حين أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تقوم بتنشيط أنزيمات السيكلو أوكسيجيناز بنوعها مما يؤدي إلى عدم إنتاج البروستاغلاندينات والترومبوكسان مما يؤدي إلى انزياح الاستقلاب نحو اصطناع الليكوترينات والتي تؤدي إلى تضيق القصبات وزيادة مفرزاتها فتلعب دوراً هاماً في حدوث أو زيادة حدة نوبات الربو.



استطبابات الكورتيكوستيرويدات:

1. *Allergic or hypersensitivity disorders*
2. *Replacement Therapy*
3. *Dermatologic disorders*
4. *Endocrine disorders*
5. *Gastrointestinal disorders*
6. *Hematologic disorders*
7. *Anti-inflammatory*
8. *Rheumatic Disorders*
9. *Renal Diseases*
10. *Ophthalmic disorders*
11. *Organ or tissue transplants and grafts*

Allergic or hypersensitivity disorders

تفيد الستيرويدات القشرية في علاج الأعراض التحسسية سواء كانت دوائية , أو مصلية , أو ناتجة عن نقل الدم , أو الربو القصبي , أو التهاب الأنف التحسسي .
مريض الصدمة التأقية الحادة يحتاج حقن فوري للإبينفرين قبل إعطاء الستيرويدات. في الحالات الحادة يتم حقن الستيرويدات القشرية وريدياً (حقن وريدي لـ 125 mg من methylprednisolone كل 6 ساعات) .
في التهاب الأنف التحسسي يعتبر صرف الستيرويدات القشرية داخل الأنف intranasal هو الخيار العلاجي الأول.

Replacement Therapy

- ينتج داء أديسون Addison's Disease (نقص نشاط الكظر الأولي) عن اضطراب في وظيفة قشر الكظر .
جرعة الهيدروكورتيزون المعوضة لنقص الكورتيزول الطبيعي تعطى بالشكل التالي : ثلثي الجرعة صباحاً + ثلث مساء , وذلك بهدف تقليد النظم الطبيعي لإفراز الكورتيزول الطبيعي (أعلى مستوى بلازمي للكورتيزول في الجسم في الساعة 8 صباحاً , بينما أدنى مستوى: 1 صباحاً).
- كما يجب إعطاء الستيرويدات المعدنية للمعالجة المعوضة أيضاً مثل Fludrocortisone لرفعها إلى المستوى الطبيعي .
- تستخدم الستيرويدات القشرية أيضاً في المعالجة المعوضة في حالات:
قصور الكظر الثانوي (هو عيب في إفراز ACTH من النخامى) و قصور الكظر الثلاثي (هو عيب في إفراز CRH من الوطاء).
- فرط التصنع الكظري الخلقي Congenital Adrenal Hyperplasia : وهو عيب أنزيمي في واحد أو أكثر من الأنزيمات المسؤولة عن اصطناع الكورتيزول.

يحدث في هذا الاضطراب زيادة في إفراز ACTH نتيجة نقص التلقيم الراجع السلبي، فيحتاج كل المرضى إلى تعويض الهيدروكورتيزون. وفي حال ضياع الأملاح يحتاج المريض إلى إعاضة الستيروئيدات المعدنية أيضاً. الغاية من المعالجة المعاوضة هي إعادة المستويات الهرمونية إلى طبيعتها وبالتالي كبح تحرير الـ ACTH من الغدة النخامية.

Rheumatic Disorders

تستخدم الستيروئيدات القشرية بشكل واسع في علاج مختلف الاضطرابات المفصالية . تستخدم في التهاب المفصل الرثوي rheumatoid arthritis كعامل لكسب الوقت ومنع تقدم المرض ريثما تبدأ الأدوية (ميثوتركسات) تأثيرها على عامل النخر الورمي TNF . يمكن حقنها موضعياً لتفريغ النوبات الحادة من : الفصال العظمي osteoarthritis ، التهاب الوتر tendinitis. ينبغي أن يتم الحقن داخل المفصل بفواصل زمنية لا تقل عن 3 أشهر (لتخفيف تخرب المفصل غير المؤلم الذي ينتج عن الحقن) .

Renal Diseases

تعد الستيروئيدات السكرية خطأ أولاً في علاج المتلازمة الكلوية nephrotic syndrome التالية لأمراض أخرى. يتم زيادة الجرعة تدريجياً ويستغرق العلاج عدة أسابيع. تظهر علامات الاستجابة للعلاج كنقص البيلة البروتينية خلال 2-3 أسابيع لدى 85 % من المرضى، في حين تحدث الهدأة خلال 3 أشهر عند أكثر من 95 % من المرضى.

Preterm Infants

كثيراً ما يستخدم betamethasone أو dexamethasone لدى الخدج لتعجيل نضوج الرئة و تقليل كل من : الضائقة التنفسية، النزف داخل البطين وبالتالي الموت.

Spinal Cord Injury

أظهرت دراسات أن إعطاء جرعات كبيرة من methylprednisolone تقلل بشكل كبير من المشاكل العصبية لدى مرضى آفات الحبل الشوكي الحادة وذلك في حال أعطي خلال 8 ساعات من الإصابة.

إنهاء العلاج :WITHDRAWAL OF THERAPY

يوجد العديد من المضاعفات الناتجة عن سحب الستيروئيدات أهمها هو: نقص النشاط الكظري الحاد الناتج عن تثبيط المحور الوطائي النخامي الكظري HPA axis. حيث أن الجرعات فوق الفيزيولوجية من الستيروئيدات السكرية لـ 2-4 أسابيع قد يؤدي إلى درجات معينة من تثبيط HPA axis. لدى معظم المرضى يعود HPA axis إلى طبيعته خلال أسابيع إلى أشهر في حين أن بعض المرضى يحتاج شفاؤهم إلى سنة أو أكثر .

تصنيف الكورتيكوستيروئيدات:

: Oral Corticosteroids الكورتيكوستيروئيدات الفموية

Glucocorticoid Effect (dose equivalent)		Mineralocorticoid effect	Duration of effect (in hours)
• SHORT ACTING			
• Cortisone	25mg	++++	8-12 hours
• Hydrocortisone	20mg	++++	8-12 hours
• INTERMEDIATE-ACTING			
• Prednisolone	5mg	++	18-36 hours
• Triamcinolone	4mg	-	18-36 hours
• Methylprednisolone	4mg	-	18-36 hours
• Fludrocortisone	-	++++	24-36 hours
• LONG-ACTING			
• Dexamethasone	750 micrograms	-	36-54 hours
• Betamethasone	750 micrograms	-	36-54 hours

:Inhaled Corticosteroids الكورتيكوستيروئيدات الاستنشاقية

(dose equivalent for adverse effects)	Time in circulation*
• Beclometasone 1000 micrograms	- 19.5 hours
• Budesonide 1000 micrograms	- 6.9 hours
• Fluticasone 500 micrograms propionate	- 43.2 hours

*calculated as 3 times the terminal half life.

طرق الإعطاء:

تعطى الكورتيكوستيروئيدات موضعيا كما في حالات الطفح الجلدي (هيدروكورتيزون)، أو قطرات عينية أو أذنية (قطرات أذن كورتيزون، محاليل عينية بريدنيزولون). أو عن طريق الأنف (Nasonex)، فمويا بشكل سائل أو حبوب (prednisone, Decadron)، أو بالحقن الوريدي (prednisone, Solo-medrol)، أو عن طريق الاستنشاق (في حالات الربو).

التأثيرات الجانبية Side effects:

اضطرابات توزع الشحوم : moon face, buffalo hump, acne, weight gain
الجهاز العصبي المركزي CNS: العصبية ، القلق، الاكتئاب، زيادة خطورة الاضطرابات العقلية الموجودة سابقا.
الهيكل العظمي والعضلي : يمكن أن يسبب الاستعمال المديد ترقق العظام ، ضمور و وهن عضلي.
الجهاز الهضمي: القرحة الهضمية وزيادة الشهية.
الجهاز القلبي الوعائي: احتباس سوائل.
العين: زيادة الضغط داخل العين، الساد cataracts، الغلوكوما glaucoma.

مضادات الاستطباب Conter-indications :

الأخماج الفطرية، الداء السكري، القرحات الهضمية، ارتفاع ضغط الدم، الفشل الكلوي.

مثبطات الاصطناع الحيوي للكورتيكوستيروئيدات Corticosreroides biosynththesis inhibitors:

INHIBITORS OF ADRENOCORTICOID BIOSYNTHESIS OR FUNCTION

- Aminoglutethimide
- Eplerenone
- Ketoconazole
- Metyrapone
- Mifepristone
- Spironolactone
- Trilostane

AMINOGLUTETHIMIDE

يثبط أنزيم CYP11A1 الذي يحفز الخطوة الأولى في الاصطناع الحيوي لكل الستيروئيدات وبذلك يتثبط اصطناع كل الستيروئيدات القشرية.
يستخدم بشكل رئيسي لتقليل الإفراز المفرط للكورتيزول في متلازمة كوشنغ، و قد يسبب نقص واضح في نشاط الكظر وبالتالي يحتاج المريض لمعالجة معاوضة .
يسرع من استقلاب ديكساميثازون وبالتالي لا يمكن استخدام ديكساميثازون في المعالجة المعاوضة.

KETOCONAZOLE

يعمل بجرعات أكبر من الجرعة المضادة للفطور على تثبيط أنزيم CYP17، كما يثبط أيضاً بجرعات أكبر أنزيم CYP11A1.

هو الدواء الأكثر فعالية في تثبيط اصطناع الستيروئيدات في متلازمة كوشنغ، لكن هذا الاستخدام غير مصادق من قبل FDA.

Mifepristone

مضاهئ antagoniste لمستقبلات البروجيستيرون. يعتبر بجرعات أكبر من الجرعات المضادة للبروجيستيرون مضاداً قوياً للقشرانيات السكرية. ينصح باستخدامه فقط لدى مرضى فرط الكورتيزول غير القابل للإجراء الجراحي والذي لا يستجيب لبقية الأدوية.

Metyrapone

يتدخل في الخطوة النهائية من اصطناع القشرانيات السكرية مؤدياً إلى: زيادة تركيز الأندروجينات الكظرية، زيادة تركيز 11 ديزوكسي كورتيزول، و زيادة تركيز 11 ديزوكسي كورتيكوستيرون القشراني المعدني الفعال.

أمراض الغدد الكظرية Diseases of adrenal Glands:

متلازمة كوشنغ Cushing's Syndrome

ورم القواتم Pheochromocytoma

داء أديسون Addison's disease

داء كون Conn's disease

Cushing's Syndrome

نسبة إصابة النساء / الرجال : (1 / 4) . أكثر الأعمار إصابة : بين 20 40 سنة. تكون المعالجة بجرعات عالية من الستيروئيدات.

ينتج عن زيادة الستيروئيدات القشرية لأحد الأسباب التالية:

زيادة إفراز ACTH نتيجة ورم نخامي (وتشكل 66% من حالات متلازمة كوشنغ) . إنتاج منتبذ Ectopic للـ ACTH (وتشكل 11% من حالات متلازمة كوشنغ) . غدوم كظري Adrenal adenoma 9% . سرطانة كظرية Adrenal carcinoma 7% .

المظاهر السريرية لمتلازمة كوشينغ Clinical signes.

تشققات أرجوانية في الجلد وبخاصة في منطقة البطن Purple striae - اضطرابات الدورة الشهرية لدى الإناث , وعنانة لدى الذكور.

وجه دائري منتفخ (قمري) Moon Face - نحافة في أطراف الجسم والأصابع - فرط سكر الدم Hyperglycemia - حذبة الجاموس Buffalo hump - ترقق العظام Osteoporosis - شعرانية Hirsutism - فرط ضغط الدم Hypertension.

علاج متلازمة كوشينغ Treatment of Cushing's Syndrome.

العلاج الأساسي هو إزالة مصدر المرض جراحياً إذا كان ورمياً. استئصال الورم النخامي هو أمثل خيار للمعالجة : نجاح 80 – 90 % ، أما في حال فشل جراحة النخامي قد يكون من الضروري الاستئصال المزدوج للكظرين. الأدوية المثبطة لإنتاج الكورتيزول من الغدة الكظرية.

Addison's disease

يسمى داء أديسون بقصور الكظر الأولي، ويحدث فيه نقص في كل الستيروئيدات السكرية والمعدنية. يكون سبب الأذية الكظرية: مناعي ذاتي أو إصابة سلية (حيث يشكلان 80 % من أسباب الأذية الكظرية المسببة لداء أديسون) أو الاستئصال الجراحي أو النقائل السرطانية أو الانتان بالمكورات السحائية.

المظاهر السريرية لداء أديسون Clinical signes:

تنتج المظاهر السريرية لداء أديسون عن عوز الكورتيزول والألدوستيرون ونقص التثبيط بالتلقيح الراجع لـ ACTH وتتمثل ب: غثيان , إقياء , نقص وزن - زيادة الرغبة بتناول الملح - نقص سكر الدم الصيامي - نقص حجم ونتاج القلب - نقص الصوديوم - فرط البوتاسيوم - آلام عضلية - انخفاض ضغط الدم.

Conn's disease

وهو فرط الألدوستيرونية الأولي. تحدث 70-80 % من الحالات بسبب غدوم كظري Adrenal adenoma. في حين تحدث 20-30 % منها بسبب فرط تنسج المنطقة الكبيبية في الجانبين.

المظاهر السريرية لداء كون Clinical signes:

احتباس الصوديوم - نقص البوتاسيوم - ارتفاع ضغط - ضعف عضلي وتكرز في الحالات الشديدة.

Pheochromocytoma

ورم القواتم هو ورم في الخلايا الأليفة للون chromaffin cells.

يحدث 80-90 % في لب الكظر و 10-20 % خارج الكظر. (10 % منها يكون خبيث). قد تحدث هذه الأورام بشكل فرادي Sporadic أو تحدث بشكل عائلي Familial.

العرض الرئيسي الذي يجعل المريض يراجع الطبيب هو فرط ضغط الدم الشرياني. كما أن هناك أعراض أخرى: صداع , تعرق , قلق , خفقان. كما يشيع بين المصابين هبوط الضغط القياسي Postural hypotension .