



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة المنارة
كلية الصيدلة

القشرانيات السكرية

The Corticosteroids

بحث أُعدّ لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد الطالب:

حيدر أحمد محمد

بإشراف:

الدكتورة ربا سلمان

٢٠٢٢-٢٠٢٣

الإهداءات

إلى فقيدي في الله.. إلى الروم التي لم ولن تفارقني ما حييت.. إلى شهيد الوطن..
والذي رحمه الله

إلى معلمتي الأولى.. القامة التي لم تنحن يوماً رغم الظروف..
إلى والدتي الحبيبة أدامها الله وحفظها

إلى أشقاء روعي.. إلى من خطيت معهن أولى خطوات حياتي..
إخوتي الأعزاء

إلى شريكة عمري.. من سرنا خطانا سويةً وكانت خير سند..

نانا

إلى من منّ عليّ وأعطاني من علمه ووقته وكان خير عون وسند لإنجاز هذا المشروع
على أكمل وجه..

الدكتورة ربا سلمان

إلى كل من كان له الفضل في تحقيقي هذا الحلم ووصولي إلى بر الأمان وإلى جميع
أعضاء الكادر التدريسي في جامعة المنارة.. لكم فائق التقدير والاحترام

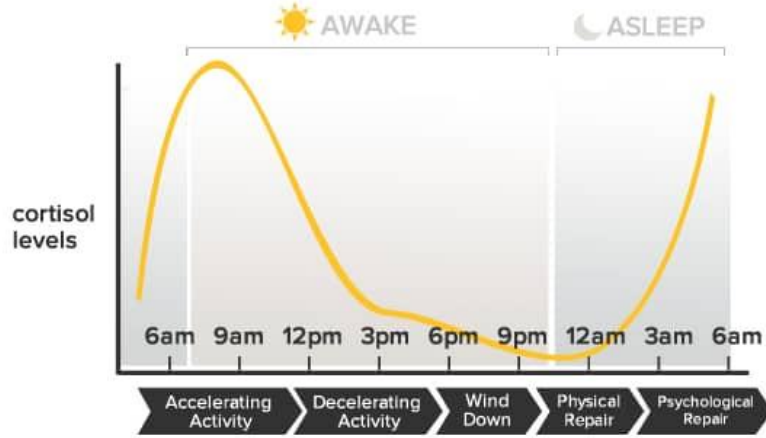
الفهرس

رقم الصفحة	
١	١. مقدمة
٤	٢. البنية الكيميائية
٩	٣. آليات عمل الكورتيكوستيروئيدات
٩	٣.١. مستقبلات الجلوكوكورتيكوئيد
١٢	٣.٢. التحريض الجيني بواسطة الكورتيكوستيروئيدات
١٤	٣.٣. التثبيط الجيني من قبل الكورتيكوستيروئيدات
١٥	٣.٤. الإجراءات السريعة غير الجينية للكورتيكوستيروئيدات
١٦	٤. التأثيرات الدوائية للكورتيكوستيروئيدات
١٦	٤.١. تأثيرات الكورتيكوستيروئيدات على الخلايا الالتهابية والهيكلية
١٨	٤.٢. آثار الكورتيكوستيروئيدات على إنتاج الوسيط الالتهابي و/أو إفرازه و/أو التنشيط
١٩	٤.٣. الإجهاد التأكسدي وانخفاض الاستجابة لتأثيرات الكورتيكوستيروئيد
٢٠	٤.٤. آليات تقليل الاستجابة للكورتيكوستيروئيد في مرض الانسداد الرئوي المزمن
٢٠	٤.٥. آليات تقليل الاستجابة للكورتيكوستيروئيد في حالات الربو القصبي الحاد
٢٢	٤.٦. آليات تقليل الاستجابة للكورتيكوستيروئيد أثناء نوبات الربو التي يحرضها الفيروس
٢٢	٥. الحركيات الدوائية للكورتيكوستيروئيدات
٢٤	٦. الاستخدامات السريرية للكورتيكوستيروئيدات
٢٤	٦.١. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في الامراض التنفسية (الربو القصبي والانسداد الرئوي المزمن)
٢٦	٦.٢. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في أمراض الأمعاء الالتهابية (IBD)
٢٧	٦.٣. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في طب الأنف
٢٧	٦.٤. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في أمراض الجلد الالتهابية
٢٨	٦.٥. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في أمراض المناعة الذاتية

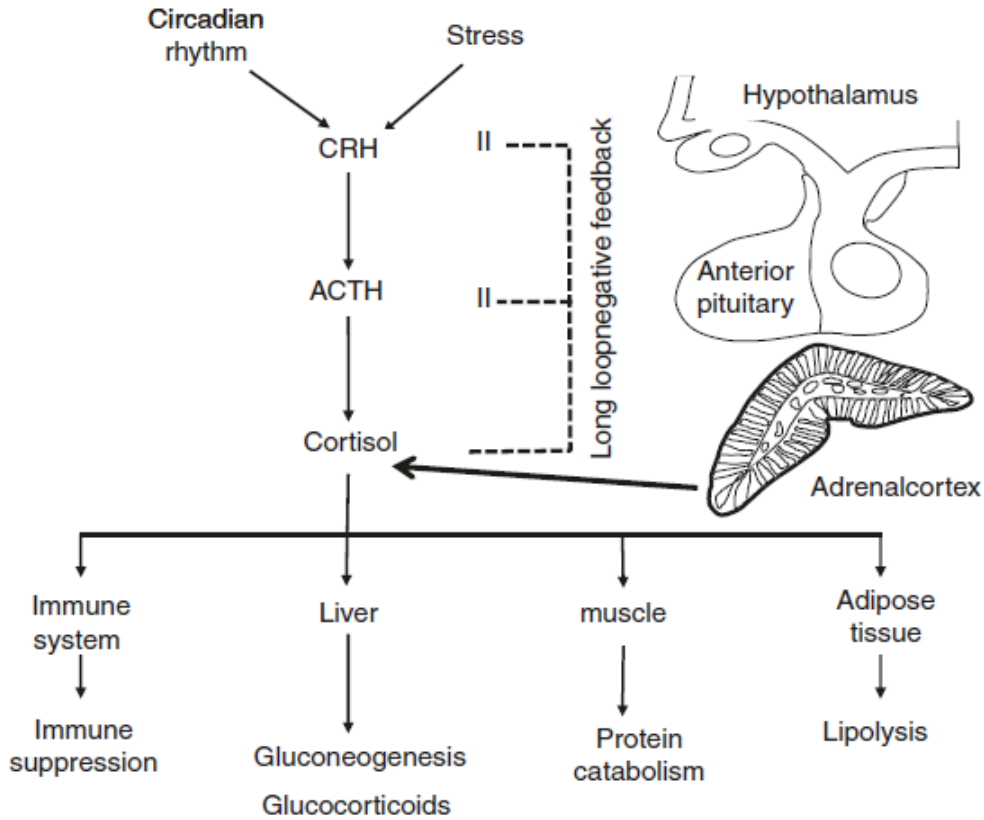
٢٩	٦.٦. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في أمراض العين الالتهابية
٢٩	٧.٦. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في حالات العدوى
٣١	٨.٦. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في الأمراض الالتهابية والأورام الأخرى
٣٣	٧. الآثار الجانبية للعلاج بالكورتيكوستيروئيد
٣٩	٨. ملخص
٤٠	٩. المراجع References

١. مقدمة

يزداد إفراز الكورتيزول من قشر الكظر استجابة لأي إجهاد في الجسم، سواء كان جسديًا (مثل المرض أو الصدمة أو الجراحة أو درجات الحرارة القصوى) أو نفسيًا. ومع ذلك فإن هذا الهرمون هو أكثر من مجرد علامة بسيطة على مستويات التوتر - فهو ضروري من أجل الأداء الصحيح لكل جزء من أجزاء الجسم تقريبًا. تؤدي الزيادة أو النقص في هذا الهرمون الأساسي أيضًا إلى أعراض جسدية وحالات مرضية مختلفة. على الرغم من أن الكورتيزول ليس ضروريًا للحياة في حد ذاتها، إلا أنه يساعد الكائن الحي على التكيف بشكل أكثر كفاءة مع بيئته من خلال التأثيرات الاستقلابية على إنتاج الجلوكوز وتقويض البروتين والدهون. ومع ذلك، فإن فقدان إفراز الكورتيزول أو نقصه الكبير يؤدي إلى حالة من التمثيل الغذائي غير الطبيعي وعدم القدرة على التعامل مع الضغوطات، والتي قد تكون قاتلة إذا لم يتم علاجها. يُظهر مستوى الكورتيزول في الدم تباينًا زمنيًا، أي أن التركيزات الطبيعية للكورتيزول تختلف خلال فترة 24 ساعة (الشكل ١). تكون مستويات الكورتيزول لدى الأفراد الطبيعيين في أعلى مستوى لها في الصباح الباكر في حوالي الساعة 8 صباحًا، وتكون أدنى مستوياتها بعد منتصف الليل بقليل. غالبًا ما يتوافق هذا الانخفاض في مستوى الكورتيزول في الصباح الباكر مع زيادة أعراض الأمراض الالتهابية أو غيرها من الأمراض لدى الإنسان. تتراكم على هذا الاختلاف اليومي الطبيعة النبضية لإطلاق الكورتيزول تحت سيطرة "الساعات" المحلية والمركزية. من خلال محاكاة إطلاق الكورتيزول النابض، من المأمول تقليل الآثار الجانبية الضارة للكورتيكوستيروئيدات الخارجية مع تعزيز خصائصها المضادة للالتهابات.



الشكل ١: يظهر التغيرات التي تحصل في إفراز الكورتيزول خلال اليوم، تكون ذروة الإفراز في ساعات الصباح الأولى وتتناقص تدريجياً خلال اليوم



الشكل ٢: يخضع إفراز الكورتيزول من قشر الكظر لسيطرة العديد من حلقات التغذية الراجعة. استجابة للعديد من المحفزات الخارجية والداخلية (مثل إيقاع الساعة البيولوجية واستجابات الإجهاد)، تقوم الخلايا العصبية في النواة المجاورة للبطين في منطقة ما تحت المهاد بإفراز هرمون إفراز الكورتيكوتروبين (CRH) الذي ينتقل إلى الغدة النخامية الأمامية، حيث يحفز الخلايا القشرية في الغدة النخامية الأمامية لإفراز هرمون قشر الكظر (ACTH) الذي عن طريق الارتباط بمستقبلات ACTH على سطح الخلية، والموجودة بشكل أساسي على خلايا قشرة

الظر في الغدة الكظرية، يحفز إنتاج كل من الجلوكورتيكوئيدات (الكورتيزول) والقشرانيات المعدنية (الألدوستيرون) والتي يطلق عليها اسم الستيروئيدات القشرية لهذا السبب. للكورتيزول العديد من الوظائف في الخلايا والأنسجة المختلفة، بما في ذلك تكوين الجلوكوز الكبدي (لهذا السبب تسمى الجزيئات التي تحاكي تأثيرها أيضًا الجلوكورتيكوئيد). يمنع الكورتيزول أيضًا إفراز كل من الهرمون CRH و ACTH.

تعمل المستويات المتزايدة من الكورتيكوستيروئيدات كمثبطات قوية للجهاز المناعي والالتهاب. يتضح هذا بشكل خاص عندما يتم إعطاؤها بجرعات دوائية ولكنه مهم أيضًا في التحكم في الاستجابات المناعية الطبيعية. نتيجة لذلك، تُستخدم الكورتيكوستيروئيدات على نطاق واسع كأدوية لعلاج العديد من الأمراض الالتهابية وأمراض المناعة الذاتية المختلفة مثل الأمراض الروماتيزمية [مثل التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) والذئبة الحمامية الجهازية (SLE)]، والأمراض الالتهابية للمجرى التنفسي العلوي (التهاب الأنف والتهاب الجيوب المزمن)، الأمراض الالتهابية الرئوية [الربو القصبي، مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD)، توسع القصبات، أمراض الرئة الخلالية (مثل الساركويد، التهاب الرئوي بفرط الحساسية، التهاب الرئوي اليوزيني مجهول السبب، التليف الرئوي الخلالي مجهول السبب)]، أمراض الأمعاء الالتهابية (IBD، داء كرون، التهاب القولون التقرحي)، والانتانات (بما في ذلك السل)، وأمراض الجلد الالتهابية (مثل الصدفية والتهاب الجلد التأتبي) وأمراض الكلى (مثل التهاب كبيبات الكلى). يمكن أيضًا استخدام الكورتيكوستيروئيدات في زراعة الأعضاء لتقليل احتمالية الرفض. وهكذا على الرغم من أن التأثير المبكر للكورتيزول هو تحفيز جهاز المناعة، فإن الكورتيزول والكورتيكوستيروئيدات الاصطناعية في الغالب تثبط الاستجابة الالتهابية عن طريق تقليل نشاط وإنتاج الخلايا الالتهابية والمعدلة للمناعة.

تجلت فائدة الكورتيكوستيروئيدات في علاج الأمراض الالتهابية من خلال العمل المبكر لكيندال وهينش. في تجربة كلاسيكية، تم حقن 100 ملغ من الكورتيزون في عضلة مريضة (السيدة ج) تعاني من التهاب المفاصل الروماتويدي المزمن في 21 سبتمبر 1948. بعد سبعة أيام تمكن المريض من المشي إلى السوق لأول مرة في سنوات. مُنح كيندال وهينش جائزة نوبل عن هذا العمل في عام 1950، وقد مثل نهجًا جديدًا للعلاج بالهرمونات الطبيعية من خلال استخدام الجرعات الدوائية، بدلاً من الجرعات الفيزيولوجية.

هناك خمسة جوانب رئيسية للالتهاب:

(1) إطلاق الوسائط الالتهابية مثل الهيستامين، الوسائط الدهنية، والعوامل المكملية، والسيتوكينات والكيموكينات، وعوامل النمو الأخرى والبيبتيدات العصبية والوسائط الغازية؛ (2) زيادة تدفق الدم في المنطقة الملتهبة (الحمامي) الناجم عن بعض هذه الوسائط الالتهابية؛ (3) تسرب البلازما من الأوعية الدموية إلى المنطقة المتضررة (الوذمة) بسبب زيادة نفاذية الشعيرات الدموية؛ (4) التسلل الخلوي الذي تشير إليه الجاذبات الكيميائية؛ و (5) عمليات الإصلاح مثل تليف الأنسجة. يمكن للكورتيكوستيروئيدات تعديل كل هذه العمليات.

الالتهاب سمة مركزية للعديد من الأمراض المزمنة. تختلف الخصائص المحددة للنظام الالتهابي والاستجابة الالتهابية في كل مرض وموقع الالتهاب، ولكن كلاهما ينطوي على تجنيد وتنشيط الخلايا الالتهابية والتغيرات في الخلايا الهيكلية للعضو المستهدف. تتميز جميعها بزيادة التعبير عن العديد من الوسائط الالتهابية بما في ذلك السيتوكينات والكيموكينات وعوامل النمو والإنزيمات والمستقبلات وجزئيات الالتصاق. زيادة التعبير عن هذه البروتينات هو نتيجة لنسخ الجينات المعزز لأن العديد من الجينات لا يتم التعبير عنها في الخلايا الطبيعية ولكن يتم تحفيزها بطريقة خاصة بالخلية أثناء عملية الالتهاب.

٢. البنية الكيميائية

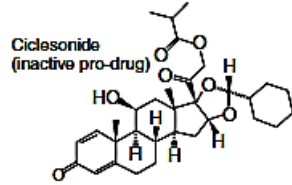
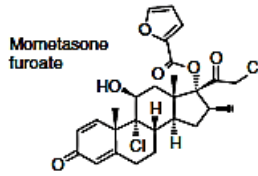
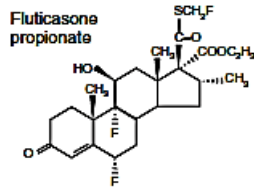
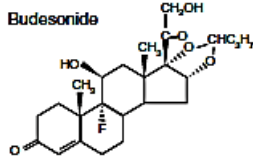
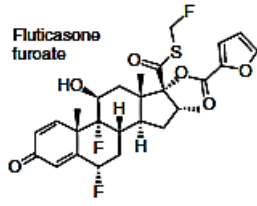
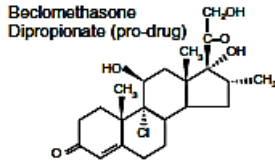
الستيروئيدات القشرية هي هرمونات ستيروئيدية تحتوي على 21 ذرة كربون وتتكون من أربع حلقات. الهيكل الأساسي للحلقة A هو 1α ، 2β نصف كرسي، مهما كانت المتبادلات. الحلقات B و C عبارة عن كراسي شبه صلبة ذات تأثير هيكلية ضئيل من قبل مجموعات متبادلة. في المقابل، يعتمد شكل الحلقة D على طبيعة وبيئة المجموعات المتبادلة. تعتمد الكورتيكوستيروئيدات الحديثة مثل بريدنيزون، بريدنيزولون، فلوتيكازون، بوديزونايد، ديكساميثازون وديفلازاكورت على بنية الكورتيزول (هيدروكورتيزون) مع التعديل لتعزيز التأثيرات المضادة للالتهابات مثل إدخال رابطة مزدوجة $C = C$ في $C1$, $C2$ أو بواسطة إدخال 6α -methyl و 6α -fluoro و 9α -fluoro و / أو متبادلات أخرى باستخدام α -hydroxyl أو α -methyl أو β -methyl في الموقع 16، على سبيل المثال، في ديكساميثازون (الشكل ٣). يتم تقليل الارتباط بمستقبلات القشرانيات المعدنية عن طريق إدخال الرابطة المزدوجة $C = C$ في $C1$, $C2$ والمتبادلات

المحبة للدسم مثل 21 α -esters المرتبطة بالحلقة D تؤدي إلى زيادة الارتباط بمستقبلات الجلوكوكورتيكوئيد (الفئة الفرعية للمستقبلات النووية 3، المجموعة C، العضو 1؛ NR3C1 ؛ GR) وتحسن الاستقلاب الكبدي. يمكن رؤية هذه المتبادلات مع بوديزونايد وفلوتيكازون وهما من أكثر الكورتيكوستيروئيدات المستنشقة شيوعاً. بيكلوميثازون ديبروبيونات (BDP) هو طليعة دواء للشكل النشط، بيكلوميثازون (بيكلوميثازون-17-مونوبروبيونات، BMP). Ciclesonide هو طليعة دواء يتحلّمه إنزيمياً، بواسطة إنزيمات الإستراز في المسالك الهوائية، إلى مستقلب نشط دوائياً C21-desisobutyryl-ciclesonide (يُطلق عليه أيضاً desciclesonide أو RM1). يحتوي مجال ربط الربيطة (LBD) GR_L على جيب على أرضية شق الربط الذي يقع تحت ثمالة C17 من العمود الفقري للستيروئيد. تؤثر درجة انشغال هذا الجيب على الألفة ومدة التأثير وملف الآثار الجانبية للربائط، ويمكن للكيمياء الحاسوبية تصميم الأدوية ذات الخصائص السريرية المحسّنة بما في ذلك تلك التي لا تحتوي على العمود الفقري الستيروئيدي لتحسين السلامة.

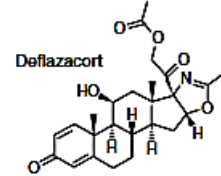
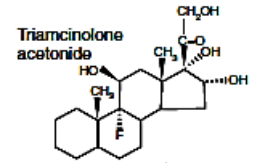
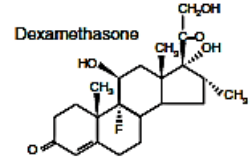
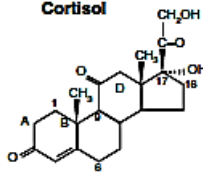
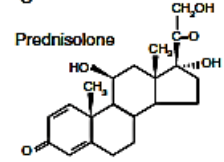
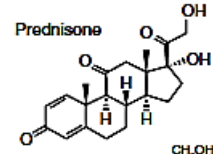
الجدول ١: يظهر أنواع الكورتيكوستيروئيدات وتصنيفها حسب مدة التأثير والاستخدام الاستنشاق والموضعي

Short- to medium-acting glucocorticoids	inhaled corticosteroids
Hydrocortisone (cortisol)	Fluticasone
Cortisone	Beclomethasone
Prednisone	Budesonide
Prednisolone	Flunisolide
Methylprednisolone	Mometasone
Meprednisone ²	Triamcinolone
	Ciclesonide
Intermediate-acting glucocorticoids	Topical corticosteroids
Triamcinolone	betamethasone dipropionate
Paramethasone ²	Fluticasone
Fluprednisolone ²	Flumethasone
	Flucinonide
Long-acting glucocorticoids
Betamethasone
Dexamethasone	

Inhaled glucocorticoids



Systemic glucocorticoids



الشكل ٣: التعديلات الهيكلية للكورتيزول التي تظهر بواسطة الكورتيكوستيروئيدات المستخدمة سريريًا بريدنيزون، بريدنيزولون، ديفلازاكورت، ديكساميثازون وتريامسينولون، بيكلوميثازون ديبروبيونات، بوديزوناييد، سيكليسونيد، فلوتيكازون (بروبيونات وفوروات) وموميثازون.

سمح استخدام هذه المعرفة الهيكلية بإنتاج ناهضات GR غير الستيرويدية (SEGRAs) أو مُعدّلات مستقبلات الجلوكوكورتيكوئيد الانتقائية (SEGRMs) التي تملأ مجال ربط ربيطة ال-GR مكانيًا ولها العديد من تأثيرات GR التقليدية ولكن يمكنها تجنب الآثار الجانبية المرتبطة بالعمود الفقري للستيروئيد مثل الارتباط بمستقبلات الستيروئيد الأخرى. الفئة الأخيرة قادرة على تعديل نشاط ناهض GR و / أو قد لا تربط بشكل تقليدي GR LBD. كان من المتوقع أن تقدم SEGRMs نفس الفعالية أو أفضل مقارنةً بالكورتيكوستيروئيدات الكلاسيكية ولكنها تسبب آثارًا جانبية قليلة. SEGRAs و SEGRMs هي SEGRAMs المقومة بشكل جماعي (منبهات ومعدّلات مستقبلات الجلوكوكورتيكوئيد الانتقائية). على الرغم من أن مفهوم التبادل مقابل التفعيل هذا قد ثبت أنه بسيط جدًا، إلا أن SEGRAMs كانت مفيدة في توضيح التأثيرات الجزيئية

المختلفة لمستقبلات الجلوكوكورتيكوئيد. لا تزال المتطلبات الهيكلية والمحبة للدهون لتحسين الحرائك الدوائية للكورتيكوستيروئيد والديناميكا الدوائية لفصل فعاليتها المضادة للالتهابات عن آثارها الجانبية غير واضحة، ولكن من المرجح أن يتم تصنيع الكورتيكوستيروئيدات ذات الخصائص السريرية المحسنة مع زيادة معرفتنا في هذا المجال.

الجدول ٢: مقارنة بين أنواع الستيروئيدات القشرية من حيث الفعالية والتأثيرات السكرية والمعدنية

الاستعمال	الاسم	التعديل الكيميائي في بنية الكورتيزون
يتميز بفترة تأثيره القصيرة ويستخدم بطريق الحقن أو فموي أو موضعي	Hydrocortisone	الهيدروجين في الموقع 11
لا يمكن استعماله داخلياً إلا بحذر شديد	Fludrocortisone	الفلور في 9α
قوة تأثيرهما المضادة للالتهاب أقوى بخمس مرات من الكورتيزون أما فعاليتهما المعدنية كما هي أو أضعف . يستعمل بريدنيزون بشكل أقراص في موضع استعمال الكورتيزون بمقدار 50 مغ مقدار هجومي ثم 5-10 مغ مقدار داعم (صيانة) . يستعمل أيضاً بشكل بخاخ (حلاية هوائية) 2,5% . يستعمل بريدنيزولون غالباً بشكل استرات مختلفة.	Prednisone Prednisolone	مشتقات دلتا Δ (تحتوي رابطة مضاعفة إضافية بين C1-C2)
يستعمل بشكل أسيتات. وجود الميثيل على الكربون 6 يقوي التأثير المضاد للالتهاب بمقدار مرتين بالنسبة إلى البريدنيزولون .	Methylprednisolone	متبادلات على $C6\alpha$
تأثيره المعدني ضعيف جداً حتى أنه يتمتع بفعالية مدرة . 25 مغ باليوم مقدار هجومي ثم 2-5 مغ داعم بشكل مضغوطات أو شراب أو مرهم 0,1% . يستعمل موضعياً بشكل triamcinolone acetoneide وهو أقوى بعشر مرات من	Triamcinolone	متبادلات على $C16\alpha$

تريامسينولون.		
أقوى مركب معروف بفعاليته المضادة للالتهاب. أقوى من الكورتيزون بحوالي 35 مرة ولا يبدو تأثيره المعدني بالمقادير المستعملة. يعطى بمقدار 1-4 مغ/يوم ويفضل إعطاؤه لمرضى السكري والنحلاء بسبب تأثيره المضاد للالتهاب. يعد أقل القشرانيات التي تؤدي إلى زيادة في سكر الدم. يثبط الغدة النخامية بشكل قوي نسبياً مما يؤدي إلى تثبيط إفراز قشر الكظر. يؤدي استعماله إلى تخلخل العظام بشكل كبير نسبياً .	Dexamethasone	
تأثيره مشابه لتأثير الديكساميتازون إلا أنه قابل للتحمل في مستوى المعدة بصورة أفضل . يعطى بمقدار 1-8 مغ/يوم . يتوافر دي بروبيونات بيتاميتازون بشكل كريم ومرهم لوحده أو بالمشاركة مع الجنتاميسين أو حمض الصفصاف .	Betamethazone (مماكب للديكسا على C16)	
موضعيًا لمعالجة التهاب الجلد والصدف أو الطرق التنفسية وهو طليعة دواء.	Mometasone Furoate	
يستعمل بشكل رئيسي في المعالجة الاستنشاقية بشكل ضباب (حالات هوائية) للربو والتهاب الأنف بمقدار لا يتجاوز 0,6 مغ يومياً بخاً في الأنف . ويستعمل بخاً في الفم بمقدار لا يتجاوز 1,2 مغ يومياً . تمتلك الستيروئيدات السكرية الحديثة المصنعة ذرات كلور على جزيئة الستيروئيد كبدايل للفلور .	Beclomethasone 17,21 dipropionate	

٣. آليات عمل الكورتيكوستيروئيدات

١.٣. مستقبلات الجلوكوكورتيكويد

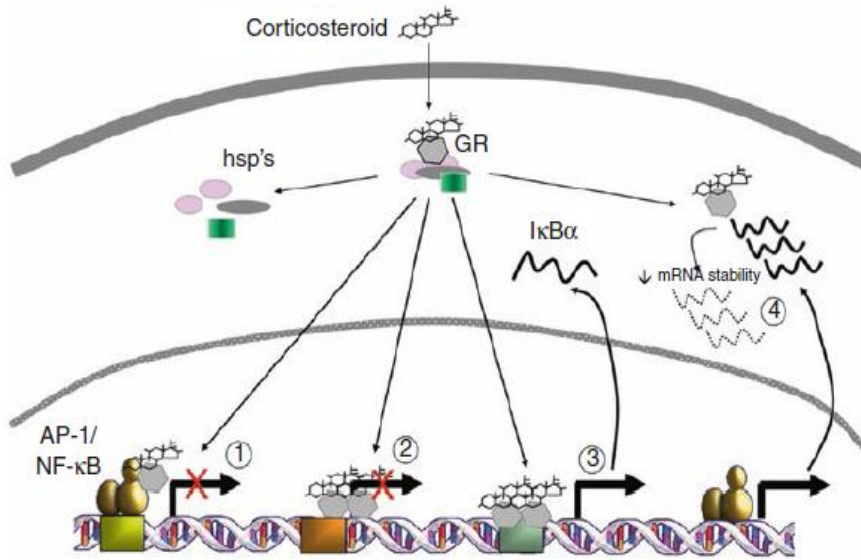
بشكل تقليدي، تمارس الكورتيكوستيروئيدات تأثيراتها من خلال الارتباط بمستقبل واحد ولكن مع العديد من الأشكال الظاهرية. إن مستقبلات الجلوكوكورتيكويد [GRs أو مجموعة المستقبلات النووية 3 المجموعة C العضو 1 (NR3C1)] هي عوامل نسخ تنتمي إلى عائلة فائقة من المستقبلات النووية المتوضعة في سيتوبلازم الخلايا المستهدفة. يتم التعبير عن GRs في جميع أنواع الخلايا تقريباً، وتتراوح كثافتها من 200 إلى 30000 لكل خلية مع ألفة للكورتيزول تبلغ حوالي 30 نانومتر، والذي يقع ضمن النطاق الطبيعي لتركيزات الهرمون الحر في البلازما. يقع جين GR البشري على الذراع الطويلة للكروموسوم 5 ويعبر عن متغيرين رئيسيين من mRNAs، يطلق عليهما GR α (سابقاً GR α) و GR β (GR β). تعبر GR α mRNA البشرية أيضاً عن العديد من الأشكال الإسوية [تسمى GR α -A (الشكل الكلاسيكي)، GR α -B، GR α -C1، GR α -C2، GR α -C3، GR α -D1، GR α -D2 و GR α -D3]. تنتقل جميع الأشكال الإسوية لـ GR α إلى النواة استجابةً للربيطة، بينما يتم توزيعها بشكل تفاضلي في السيتوبلازم و / أو النواة في حالة عدم وجود ربيطة. تمتلك GR α -B و GR α -C1 أنشطة نسخ مماثلة لتلك الخاصة بـ GR α -A، في حين أن الأشكال الإسوية GR α -C2 و GR α -C3 لها أنشطة نسخ أقوى، بينما تظهر GR α -D1 و GR α -D2 و GR α -D3 أنشطة أضعف.

يوجد GR في جميع الخلايا داخل المسالك الهوائية باعتباره الشكل الإسوي GR α -A السائد الذي يشرح التأثير الواضح للكورتيكوستيروئيدات على الخلايا المقيمة والالتهابية في مجرى الهواء وفعاليتها السريرية في معظم الأشخاص المصابين بالربو. تدخل الشكل الإسوي GR β في عدم حساسية للكورتيكوستيروئيد لدى بعض المرضى من خلال العمل كمنظم سلبي مهيم لـ GR α -A.

لدى GR العديد من المجالات الوظيفية. يقع مجال ربط ربيطة الكورتيكوستيروئيد (LBD) عند النهاية الكربوكسيلية للجزء ويتم فصله عن مجال ربط الحمض النووي (DBD) بواسطة منطقة مفصليّة. يوجد مجال تفعيل N- طرفي يشارك في تنشيط الجينات بعد ربط الحمض النووي. قد

تشارك هذه المنطقة أيضًا في الارتباط بعوامل النسخ الأخرى. يعتبر GR غير النشط جزءًا من مركب بروتين كبير (حوالي 300 كيلو دالتون) يتضمن وحدتين فرعيتين من بروتين الصدمة الحرارية hsp90، والذي يمنع التوطين النووي لـ GR وجزء واحد من immunophilin p59، يسمى البروتين 2 الرابط لـ FK506 (FKBP2) المعروف أيضًا باسم PPIase أو FKBP-13)، بناءً على قدرته على ربط الدواء المثبط للمناعة FK506.

الستيرويدات القشرية محبة للدهون وتنتشر بحرية من الدورة الدموية إلى الخلايا عبر غشاء الخلية ترتبط بمجال ربط الربطة في GR لتحفيز التفعيل (الشكل ٤). بمجرد تفعيله، ينتقل GR إلى النواة حيث يتفاعل مع منشطات الانتساخ أو المثبطات لتعديل نسخ الجينات التي تقع الجينات الالتهابية (TRANSREPRESSION) أو تعزز التعبير عن الجينات المضادة للالتهابات (TRANSACTIVATION). هذا لأنه بمجرد أن يرتبط الكورتيكوستيرويد بـ GR، ينفصل hsp90 عن إشارات التوطين النووي (NLS) مما يسمح بالانتقال النووي لمركب الكورتيكوستيرويد-GR المفعّل وربطه بالحمض النووي.



الشكل ٤: آليات قمع الجينات بواسطة مستقبلات الجلوكوكورتيكويد (GR). يمكن للجلوكوكورتيكويد أن يهاجر بحرية عبر غشاء البلازما حيث يرتبط بـ GR السيتوبلازمي. ينتج عن هذا تنشيط GR والتفكك من مركب Chaperone بروتين الصدمة الحرارية (hsp90). أولاً، ينتقل GR المنشط إلى النواة حيث يمكن أن يرتبط كمنومير إما بشكل مباشر أو غير مباشر مع عوامل النسخ، والبروتين المنشط-1 (AP-1) والعامل النووي كبا بـ (NF-κB)، مما يمنع قدرتها على تغيير التعبير الجيني الالتهابي (1). ثانيًا، يمكن لدايمير GR الارتباط

بعنصر استجابة الجلوكوكورتيكوئيد (GRE) الذي يتداخل مع موقع ربط الحمض النووي لعامل النسخ المؤيد للالتهابات أو موقع بدء النسخ وبالتالي منع التعبير الجيني الالتهابي(2) . ثالثاً، يمكن لدايمير GR أن يحفز التعبير عن مثبط NF- κ B (3)، ورابعاً يمكن للجلوكوكورتيكوئيدات أن تزيد من مستويات بروتينات الريبونوكليز الخلوية وبروتينات الرنا المرسال المزعة للاستقرار، وبالتالي تقليل مستويات الرنا المرسال (4).

يتم تنظيم نقل الموارد الجينية بين النواة والسيتوبلازم بواسطة مستقبلات الاستيراد والتصدير النووية بطريقة ديناميكية. تمتلك GR اثنين من NLS و NLS1 و NLS2. تتفاعل GR مع العديد من الواردات بما في ذلك الواردات 7 و 8 و 13 و α/β heterodimer. قد تنجم العيوب في الانتقال النووي التي لوحظت في المرضى الذين يعانون من الربو القصبي الشديد المقاوم للستيروئيد نسبياً عن مستويات غير طبيعية من المستورد 7 أو قدرتها على التفاعل مع GR تحت تأثير الإجهاد التأكسدي. تنتقل GR إلى الميتوكوندريا والجسيمات الحالة أيضاً.

تتأثر وظيفة GR بالعديد من التعديلات اللاحقة للترجمة، ولا سيما الفسفرة، والأستلة، والنترزة، ويمكن لهذه أن يكون لها تأثيرات كبيرة على جميع جوانب وظيفة GR، من ربط الربيطة والانتقال النووي إلى ارتباط العامل المساعد والتحكم في نسخ الجينات. تعد الفسفرة الصحيحة لـ GR أمراً ضرورياً لوظيفة GR المثلى مع الفسفرة في كل من Ser226 و Ser221 التي تُلاحظ عند تنشيط GR.

تم ربط فسفرة Ser211 بالتغيرات في ربط الربيطة، والانتقال النووي والتفعيل وترابط العامل المساعد. في المقابل، ترتبط فسفرة Ser226 GR بفاعلية أكبر في النسخ.

يمكن أيضاً أستلة GR على ليسين K494 و K495 بعد التنشيط. يؤثر أستلة GR على قدرة GR على التفاعل مع p65، وإزالة هذه العلامات مهم لقمع مجموعات فرعية من الجينات الالتهابية. يمكن للبروتينات الصغيرة التي تشبه اليوبيكويتين (SUMO) أيضاً تعديل GR والتأثير على وظيفتها. تفشل الخلايا التي تحتوي على البروتين 51 الرابط لـ FK506 (FKBP51) الذي يعاني من sumoylation-deficient في التفاعل مع Hsp90 و GR، مما يسهل تجنيد البروتين المرتبط ارتباطاً وثيقاً، FKBP52، مما يعزز نشاط نسخ GR. أخيراً، تؤدي نترزة GR إلى تعزيز نشاط النسخ بواسطة GR.

يمكن لـ GR النووية تحفيز أو كبت التعبير الجيني بعد ربط الحمض النووي في عناصر استجابة الجلوكوكورتيكوئيد (GRES) أو العمل كمنومير يتفاعل مع العوامل المؤيدة للالتهابات المرتبطة بالحمض النووي وبالتالي تمكين بروتينات منظم النسخ بحيث يتم تثبيط التعبير الجيني المنشط. عوامل النسخ المسببة للالتهابات مثل البروتين المنشط-1 (AP-1) والعامل النووي KAPPA B (NF-KB)، والتي يتم تنظيمها أثناء الالتهاب، هي الأهداف الرئيسية لعملية الربط هذه على الرغم من أن الربط بين GR و p65 (الوحدة الفرعية الرئيسية لـ NF-κB)، ليس ضرورياً للقمع في الخلايا الظهارية لمجرى الهواء.

من المحتمل أن يكون النسخ المتغير للعديد من الجينات المختلفة متورطاً في العمل المضاد للالتهابات للكورتيكوستيروئيدات، ولكن من المرجح أن يكون الإجراء الأكثر أهمية لهذه الأدوية هو تثبيط نسخ جينات السيتوكين والكيموكين المتورطة في الالتهاب. تم تقديم الدليل على ذلك في سلسلة من التجارب الأنيقة باستخدام الفئران التي تعبر عن GRS الطافرة غير القادرة على التثبيط ثم الارتباط بالحمض النووي لاحقاً.

٢.٣. التحريض الجيني بواسطة الكورتيكوستيروئيدات

GRE هو متناظر غير كامل AGAACAnnnTGTTCT مع GR قادر على التفاعل مع كل hexamer بشكل مستقل. حتى التغييرات الصغيرة في تسلسل GRE يمكن أن يكون لها تأثير عميق على نشاط النسخ. في الواقع، يمكن اعتبار GRE كنوع مختلف من ربيطة GR قادر على تعديل وظيفة GR عن طريق تغيير الارتباط مع العوامل المساعدة النسخية، وتغيير تكوين الكروماتين المحلي وبالتالي التأثير على الإجراءات الوظيفية النهائية لـ GR.

يظل GR المنشط مرتبطاً بـ GRE لبضع ثوانٍ قبل أن يتم استبداله بـ GR مختلف في عملية تسمى التحميل المساعد. يؤدي ربط أول GR إلى GRE إلى بدء عملية إعادة تشكيل الكروماتين المعتمدة على ATP والتي توفر موقعاً أكثر قابلية للتفاعل مع GR-GRE مما يسلط الضوء على أهمية تفاعلات GRE المنسقة للحصول على استجابة جلوكوكورتيكوئيد (GC) الكاملة في الخلية والأنسجة- بطريقة مستقلة. عند الجمع بين مقاييسات إمكانية وصول DNase I مع الترسيب المناعي للكروماتين والتسلسل عالي الإنتاجية، تم تحديد البروتين 1 المنشط لعامل النسخ (AP-1) كشريك رئيسي لتفاعلات GR-chromatin المنتجة. سلط هذا الضوء على الدور الحاسم لـ AP-

1 في تنظيم النسخ والتوظيف بواسطة GR في العناصر التنظيمية المشتركة. في الواقع، تعتمد إمكانية الوصول إلى الكروماتين الأساسي لتوظيف GR إلى GREs على ربط AP-1. قد يفسر هذا أهمية AP-1 ومكوناته مثل c-Jun في شبكات تنظيم الجينات التي تميز الأشخاص المصابين بالربو الذين يستجيبون بشكل سيئ للكورتيكوستيروئيدات.

في الخلايا الظهارية لمجرى الهواء، يوجد أكثر من 10000 موقع ربط GR (GBS)، منها 13٪ فقط قادرة على إحداث تنشيط الانتساح استجابة للتعرض لـ CG. إن GBS التي تفتقر إلى إمكانات التنشيط المتجمعة حول GBS المحرض، والتفاعلات بين GBS المباشرة والمربوطة، تعتبر ضرورية لاستجابة التنشيط الجيني الكامل لـ GC.

يتم تنظيم العديد من الجينات بواسطة الجلوكوكورتيكوستيروئيدات، بما في ذلك مستقبلات $\beta 2$ الأدرينالية ($\beta 2$ -AR)، وMAPK phosphatase (MKP-1/DUSP1)، ومثبط إفراز اللوكوبروتياز المصلي (SLPI). ومن المثير للاهتمام أن الكورتيكوستيروئيدات يمكن أن تحفز أيضًا التعبير عن مثبط NF- κB ($I\kappa B\alpha$) في أنواع خلايا معينة.

تم الإبلاغ عن العديد من الآليات الأخرى لوظيفة GR بما في ذلك التأثيرات على ثباتية mRNA. تؤثر GCs على التعبير عن الجينات mRNAs المؤدية للالتهابات والتي تحتوي على عناصر غنية بالأدينيلات واليوريديلات (AREs) داخل مناطقها غير المترجمة 3' من خلال استهداف RNA-binding proteins tristetraprolin (TTP) وأفراد عائلة مستضد Hu (HuR) التي تتحكم في اضمحلال وثباتية mRNA، على التوالي. يتم استخدام هذه الآلية بواسطة ديكساميثازون، على سبيل المثال، لتقليل تنظيم التعبير عن COX-2 و CCL11 الذي يعمل عبر محور p38 MAPK-MKP-1.

أيضًا RNAs غير المشفرة (ncRNAs)، مثل microRNAs (miRNAs)، تعدل التعبير عن GR ووظيفتها. يتم تنظيم التعبير عن بعض miRNAs الرئيسية بواسطة GR، و GR هي نفسها هدف miRNAs الأخرى. يتم تقليل تحريض التعبير عن GILZ بواسطة GR من قبل miR18 و miR124a في الخلايا البشرية، وقد يكون التعبير الشاذ عن هذه miRNAs متورطاً في عدم الحساسية النسبية للكورتيكوستيروئيد في بعض المرضى الذين يعانون من الربو الحاد. يزيد الهيدروكورتيزون من التعبير عن miR124 في مرضى الإنتان الذي يتسبب في تقليل تنظيم

GRa وعدم الحساسية للكورتيكوستيروئيد. علاوة على ذلك، يمنع تثبيط miR145 حدوث فرط الحمضات وإفراز المخاط واستجابة مجرى الهواء بنفس القدر مثل الديكساميثازون في نموذج حيواني للربو.

يتم تعريف ncRNAs الطويلة (lncRNAs) على أنها < 200 نيوكليوتيد في الطول، واثنين من lncRNAs لهما تأثيرات معاكسة على وظيفة GR. منشط الـ RNA لمستقبل الستيروئيد (SRA) هو أحد مكونات مُنشط مستقبل الستيروئيد SRC-2 / SRC-1، ويزيد من نسخ GR.

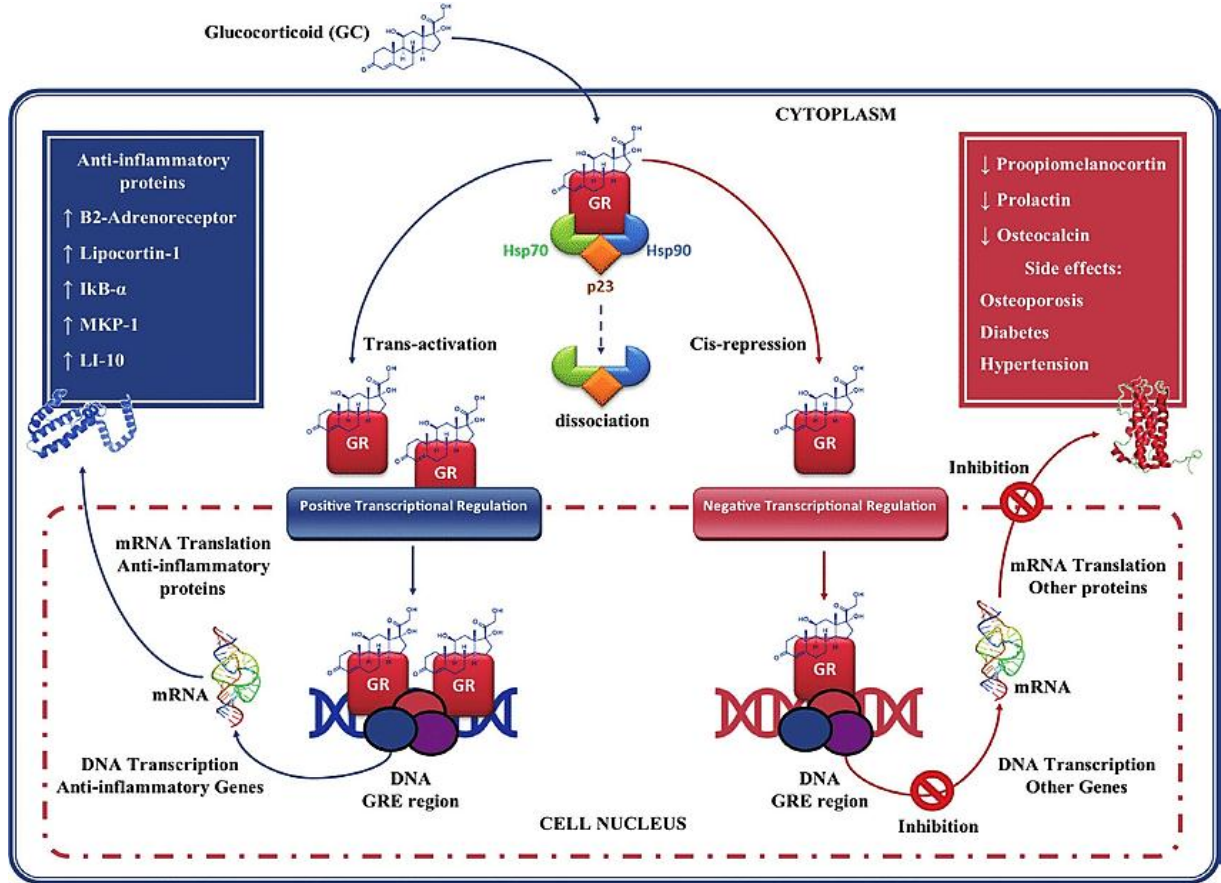
٣.٣. التثبيط الجيني من قبل الكورتيكوستيروئيدات

تلعب GR دورًا مهمًا في قمع التعبير الجيني الالتهابي. تستدعي الآليات المتضمنة بشكل عام ربط GR المنشط بمعقد نسخ نشط مدفوعًا بـ NF-κB المرتبط بالحمض النووي. التفاعل بين GR و NF-κB يتم مناهضته بشكل مشترك مع قمع GR الذي يُرى عند تنشيط NF-κB. الأهم من ذلك، أن زيادة تنشيط NF-κB على المستوى النووي ومستوى التعبير يرتبط بالربو الشديد.

هذه العملية مدفوعة جزئيًا بتعديلات متواسطة بـ HISTONE DEACETYLASE (HDAC) 2 في حالة أستلة GR. يتم تقليل تعبير HDAC2 و / أو النشاط المرتبط بتحسين نشاط HAT في مرضى الربو الحاد، وخاصة الأطفال. ومن المثير للاهتمام، تم الإبلاغ عن أن GRb يقلل من تعبير HDAC2 في البالعات البشرية BAL. قد يؤدي نقص نشاط HDAC أيضًا إلى إحداث تغييرات محلية في أستلة هيستون في محفزات الجينات الالتهابية، وبالتالي تعديل التعبير الجيني. تم أيضًا تضمين التعديلات في حالة الفسفرة لمجال C- RNA polymerase 2 terminal (CTD) في آلية القمع الناجم عن الديكساميثازون لتنشيط CXCL8 الناجم عن TNF-α- / NF-κB عن طريق منع CTD المفسر من التفاعل مع basal transcription factor P-TEFb. ينتج عن انخفاض تعبير HDAC2 فشل في إزالة علامة فسفرة CTD وتوقف RNA polymerase 2 على محفزات الجينات المستجيبة للستيروئيد.

بالإضافة إلى التفاعلات مع AP-1 و NF-κB، يمكن لـ GR أيضًا الارتباط بوظيفة العديد من عوامل النسخ الأخرى، بما في ذلك محول الإشارة وعائلة منشط النسخ (STAT) من عوامل

النسخ. العديد من الجينات الالتهابية (بما في ذلك بعض استجابات المرحلة الحادة) تخضع لتنظيم STAT الناجم عن وسطاء مثل الإنترفيرون (IFNs) والإنترلوكين 5- (IL) و IL-6، على سبيل المثال. ومن المثير للاهتمام أن الوسائط الالتهابية الناجمة عن الخلايا الظهارية للمجرى الهوائي المحفز بـ $IFN\gamma$ يمكن تثبيطها بواسطة مثبطات JAK-STAT ولكن ليس بالكورتيكوستيروئيدات.



٤.٣. الإجراءات السريعة غير الجينية للكورتيكوستيروئيدات

لا تفسر النظرية الجينومية التقليدية لعمل الستيروئيد، سواء من خلال التفاعل المباشر مع الحمض النووي أو التي تنطوي على التفاعل المتبادل مع عوامل النسخ الأخرى، بشكل كامل التأثيرات السريعة للهرمونات الستيروئيدية، ويُعتقد أن التأثيرات غير الجينومية تتم بواسطة عنصر مميز من مستقبلات الغشاء. تتمتع هذه المستقبلات بخصائص مميزة رابطة للهرمونات، مقارنة بالمستقبلات السيتوبلازمية جيدة التوصيف، وربما ترتبط بعدد من مسارات الإشارات داخل الخلية، والتي تعمل من خلال مستقبلات البروتين G المقترنة وعدد من مسارات الكيناز.

بالإضافة إلى ذلك، يرتبط المستقبل التقليدي بمجموعة متنوعة من الكينازات والفوسفاتازات داخل معقد GR / hsp90 غير النشط. يتم إطلاق هذه الإنزيمات عند الارتباط بالهرمونات وقد تفسر أيضًا التحريض السريع لنشاط التيروسين كيناز الذي يظهر في بعض أنواع الخلايا بواسطة الجلوكوكورتيكوئيد. كما تظهر أدلة على الاستجابات الفورية سريريًا لأن الجرعات النظامية من الكورتيكوستيروئيد يمكن أن تؤدي إلى تحسن سريري سريع للغاية وتثبيط ردود الفعل الحساسية.

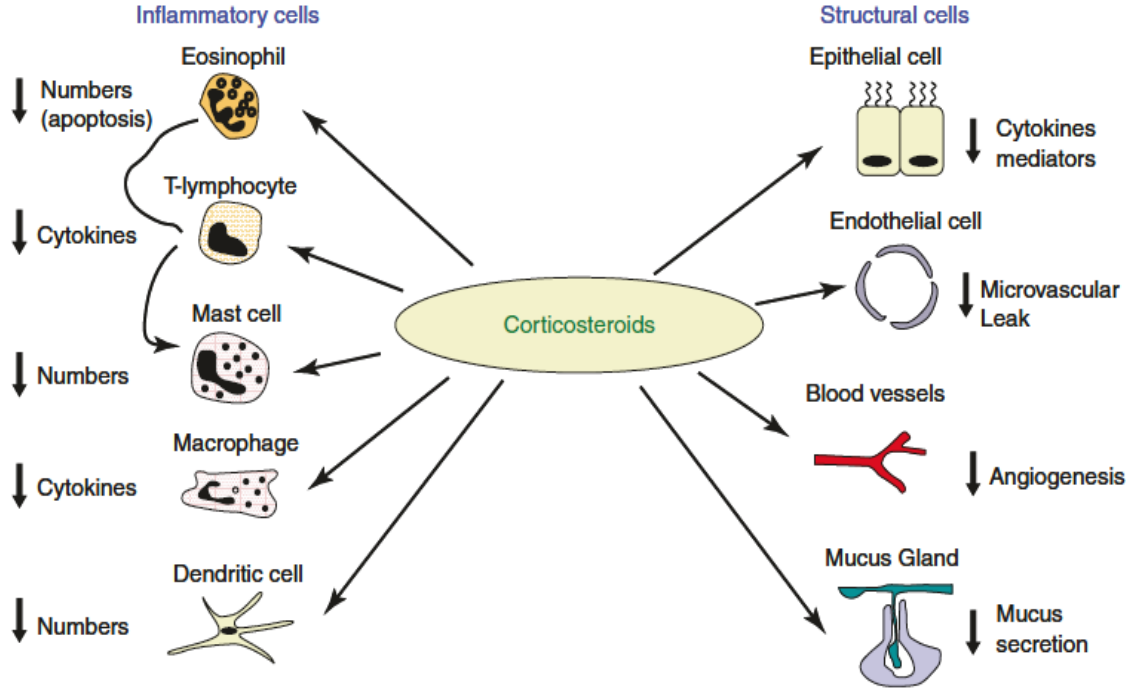
٤. التأثيرات الدوائية للكورتيكوستيروئيدات

٤.١. تأثيرات الكورتيكوستيروئيدات على الخلايا الالتهابية والهيكلية

الستيروئيدات القشرية هي العوامل العلاجية الوحيدة التي تعكس بوضوح الالتهاب الموجود في العديد من الأمراض الالتهابية المزمنة لمختلف الأعضاء والمسببات. الكورتيكوستيروئيدات الموضعية والجهازية لها تأثيرات دوائية مماثلة، مع وجود اختلافات تتعلق بالجرعة التي يتم توصيلها إلى العضو المستهدف والتأثير المعزز للكورتيكوستيروئيدات الجهازية على تعبئة وتجديد الخلايا الالتهابية من الدم ونقي العظام.

بشكل عام، في جميع الأمراض الالتهابية والمناعة المزمنة، تسبب الكورتيكوستيروئيدات انخفاضًا ملحوظًا في عدد وتنشيط الخلايا المتسللة، بما في ذلك الخلايا البدنية والبالعة والخلايا اللمفاوية التائية والحمضات في الأنسجة الملتهبة. علاوة على ذلك يمكن أن يكون للكورتيكوستيروئيدات الموضعية والفموية تأثيرات على الخلايا الهيكلية وفي الربو، على سبيل المثال، يمكنها عكس الضرر الظهاري القسبي وزيادة المخاط وسماكة الغشاء القاعدي التي تظهر بشكل مميز في خزعات الشعب الهوائية من هؤلاء المرضى.

قد يكون للكورتيكوستيروئيدات تأثيرات مثبتة مباشرة على العديد من الخلايا المشاركة في الالتهاب، بما في ذلك البالعات والخلايا اللمفاوية التائية والبائية والحمضات والعضلات الملساء والخلايا البطانية والظهارية، مما يؤدي إلى تقليل تخليق الوسيط الالتهابي وإطلاقه (الشكل ٥).



الشكل ٥: تعمل القشرانيات السكرية على معظم الخلايا الالتهابية والهيكلية للأنسجة لقمع الالتهاب. يتم تقليل النشاط (الخلايا الليمفاوية T و B والبالعات الكبيرة) وعدد الخلايا الالتهابية المتسللة (الحمضات، الخلايا الليمفاوية T و B، البالعات، الخلايا البدينة والخلايا المتغصنة) بواسطة الجلوكوكورتيكويد القشرانيات السكرية لها أيضًا تأثير قمعي على الخلايا الهيكلية للأنسجة ويمكن أن تقلل من إطلاق الوسيط الالتهابي وتعبير جزيء الالتصاق على الخلايا الظهارية والبطانية، وتسرب الأوعية الدموية الدقيقة من الأوعية الدموية، وتكوين الأوعية، وعدد الخلايا المخاطية وإطلاق المخاط من هذه الخلايا.

بشكل عام، تقلل الكورتيكوستيرويدات بشكل كبير العمليات التي تحركها الخلايا البدينة / الحمضات / الخلايا الليمفاوية مع ترك العمليات التي تتم بواسطة العدلات دون تغيير أو حتى زيادة. على سبيل المثال، قد تعزز الكورتيكوستيرويدات وظيفة العدلات نتيجة لزيادة إنتاج الليكوترين B4 والأنيون الفائق، بالإضافة إلى تثبيط الموت الخلوي المبرمج.

تعديل GCs بقايا الخلايا الالتهابية، مما يؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج للخلايا الليمفاوية T و B والحمضات مع تأخير الموت الخلوي المبرمج للعدلات وتعزيز البلعمة غير الالتهابية لأهداف الموت الخلوي المبرمج، وهي عملية مهمة لحل ناجح للالتهاب. تقلل الستيرويدات القشرية في أمراض المناعة الذاتية من تلف الخلايا والأنسجة بواسطة الخلايا التائية والأجسام المضادة الذاتية والمركبات المناعية. ومن المثير للاهتمام في أمراض الحساسية أن الكورتيكوستيرويدات تقلل من

عدد الخلايا البدنية داخل الأنسجة الملتهبة. ومع ذلك، لا يبدو أنها تمنع إطلاق الوسائط من هذه الخلايا. يقلل العلاج بالكورتيكوستيروئيدات الموضعية أيضاً من عدد الخلايا الليمفاوية التائية المنشطة (CD25+ و HLA-DR+) في سائل غسل القصبات الهوائية (BAL) والدم المحيطي من مرضى الربو.

الكورتيكوستيروئيدات فعالة بشكل خاص ضد الالتهاب الحمضي، ربما نتيجةً لتقليلها بقاء الحمضات عن طريق تحفيز موت الخلايا المبرمج. بالإضافة إلى آثارها القمعية على الخلايا الالتهابية، قد تقلل الستيروئيدات القشرية أيضاً من النفاذية البطانية وتمنع إفراز البلازما و / أو هجرة الكريات البيض عبر البطانة في معظم الأنسجة. يؤدي الالتهاب إلى تكوين الأوعية الدموية عن طريق آليات مباشرة وغير مباشرة، مما يعزز تكاثر البطانة، والهجرة وتكاثر الأوعية الدموية، ولكن أيضاً عن طريق التوسط في إعادة تشكيل المطرس خارج الخلوي وإطلاق عوامل النمو المعزولة وتوظيف مجموعات فرعية من كريات الدم البيضاء. من خلال تسهيل تسلل أكبر للكريات البيضاء وبروتينات البلازما إلى الأنسجة الملتهبة، يمكن أن يؤدي تكوين الأوعية الدموية أيضاً إلى انتشار الالتهاب المزمن، وقد تقلل الجرعات العالية من الكورتيكوستيروئيدات الموضعية الجهازية من توليد الأوعية الجديدة وزيادة تدفق الدم الموجود في مواقع الالتهاب. في مواقع التهاب الغشاء المخاطي الحاد و / أو المزمن، غالباً ما يكون هناك زيادة في إفراز الميوسينات الإفرازية الرئيسية (MUC5A و MUC5B). لا يزال تأثير القشرانيات السكرية على التعبير عن هذه الميوسينات مثيراً للجدل تماماً وقد يعتمد على نوع الخلية والأنسجة.

٢.٤. آثار الكورتيكوستيروئيدات على إنتاج الوسيط الالتهابي و / أو إفرازه و /

أو التنشيط

تمنع الستيروئيدات القشرية إنتاج معظم السيتوكينات والكيموكينات المؤدية للالتهابات. على الرغم من التعدد الواسع (التأثيرات المتعددة) والتكرار الموجود في عائلات السيتوكين والكيموكين، وما تلاه من عدم القدرة على إسناد أدوار دقيقة لمعظم هذه الجزيئات في التسبب في الأمراض الالتهابية، فمن الواضح أن هذه البروتينات هي وسائط مهمة في الالتهاب المزمن. إن تطوير مضادات عامل نخر الورم ألفا (TNF- α) و $IL-1\beta$ و $IL-6$ و $IL-12$ و $IL-23$ قد قدم دليلاً على أنه في العديد من أمراض الأمعاء الالتهابية والروماتيزمية والجلدية، فإن هذه

الوسائط تلعب دورًا رئيسيًا في حدوث الالتهاب، على الرغم من الأهمية السريرية المختلفة لكل وسيط التهابي في الأنسجة والأمراض المختلفة. ومع ذلك، لا يبدو أن هذا هو الحال مع جميع الأمراض الالتهابية. ومن المثير للاهتمام أن الكورتيكوستيروئيدات يمكنها أيضًا تعزيز التعبير عن الجزيئات الرئيسية المضادة للالتهابات مثل IL-10 و IL-1ra في بعض الأمراض الالتهابية ولكن ليس كلها أيضًا. على سبيل المثال، تزيد الكورتيكوستيروئيدات من إنتاج IL-10، ولكن ليس IL-1ra، في مواقع الالتهاب في الربو.

يؤدي استقلاب حمض الأراشيدونيك عبر 5-ليبوكسيناز إلى ظهور مجموعة من الدهون النشطة بيولوجيًا تُعرف باسم LEUKOTRIENES: leukotriene B₄، وهو منشط قوي للانجذاب الكيميائي للكريات البيضاء، و leukotriene C₄, D₄, and cysteinyl leukotrienes (E4) التي وصفت بأنها مادة بطيئة التفاعل في الحساسية المفرطة. يُعتقد أن الليكوترين، وخاصة الليكوترينات cysteinyl، تلعب دورًا رئيسيًا في بعض الأمراض الالتهابية المزمنة والحادة، ولكن لا يبدو أنها أهداف رئيسية للكورتيكوستيروئيدات غير القادرة على منع تخليق الليكوترين الحيوي وإطلاقه. ومع ذلك، فإن الكورتيكوستيروئيدات في الزجاج تسرع هدم LTC₄ عن طريق تحفيز نشاط إنزيم LTC₄ الهادم، وهو إنزيم gamma-glutamyl transpeptidase-related enzyme (γ-GTPRE). حدد تحليل مصل الدم من المرضى الذين يعانون من زيادة شدة الربو 15 من المستقبلات التي تغيرت بشكل كبير في الربو على الرغم من أن بعضها مثل كبريتات ديهيدرو إيبي أندروستيرون، والكورتيزون، والكورتيزول، وبروليل هيدروكسي بولين، وبيبيكولات، و-N-بالميتويل تورين مرتبطة بشكل كبير مع استخدام ICS والكورتيكوستيروئيد الفموي. في المقابل، زاد الأوليوليثانولاميد مع شدة الربو بشكل مستقل عن العلاج بالستيروئيد. بشكل عام، أشارت البيانات إلى أن الربو تميز بتحول في الاستقلاب الجهازي وفقًا لشدة المرض وأن العلاج بالكورتيكوستيروئيد يؤثر بشكل كبير على عملية الاستقلاب.

٣.٤. الإجهاد التأكسدي وانخفاض الاستجابة لتأثيرات الكورتيكوستيروئيد

نادرًا ما يتم قمع الالتهاب في مرض الانسداد الرئوي المزمن، وفي الربو الحاد وفي عدد كبير من مرضى داء الأمعاء الالتهابي عن طريق الكورتيكوستيروئيدات الموضعية أو الفموية، حتى عند الجرعات العالية جدًا. تشمل الأسباب المحتملة لفشل الكورتيكوستيروئيدات في العمل بشكل فعال

في الحد من الالتهاب في هذه الأمراض حقيقة أن جميعها تعاني من إجهاد تأكسدي مرتفع وقد يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى تقليل الانتقال النووي لمستقبلات الكورتيكوستيروئيد (GR) مع تقليل التعبير عن $GR\alpha$ أو تغيير تفاعلات العامل المساعد GR داخل النواة. ومن المثير للاهتمام أن دخان السجائر يحتوي على 10^{17} جزيء مؤكسد لكل نفخة، كما أن الأشخاص المصابين بالربو الذين يدخنون لديهم استجابة منخفضة لكل من الكورتيكوستيروئيدات الموضعية والفقوية.

٤.٤. آليات تقليل الاستجابة للكورتيكوستيروئيد في مرض الانسداد الرئوي

المزمن

يقلل الإجهاد التأكسدي من التعبير عن HDAC2 ونشاطه، وبالتالي يحد من فعالية الجلوكوكورتيكويد في قمع الالتهاب في الدراسات المخبرية وفي المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن. يحسن التعبير المفرط عن HDAC2، وليس HDAC1، حساسية الكورتيكوستيروئيد في سائل غسل القصبات الهوائية (BAL) من مرضى الانسداد الرئوي المزمن المستقر من خلال آلية تتضمن مسار -phosphoinositide-3-kinase (PI3K) δ . الجرعات المنخفضة من موسع القصبات الفرعية الثيوفيلين، بتركيزات لا تثبط نشاط الفوسفو دي استراز 4 (PDE)، يمكن أن تعزز نشاط HDAC2 في الزجاج، وهذا من الناحية الوظيفية يعزز تأثيرات الجلوكوكورتيكويد. الجمع بين الثيوفيلين والعلاج بـ ICS يحسن وظائف الرئة وعدلات البلغم في مرضى الانسداد الرئوي المزمن المستقر ووظيفة الرئة في مرضى الربو المدخنين. قد يكون هذا التأثير عن طريق فرط فسفرة HDAC2 الناجم عن phosphoinositide-3-kinase (PI3K) بشكل خاص لأن $PI3K\delta$ يتم تنظيمه في أنسجة الرئة المحيطة للمرضى المصابين بمرض الانسداد الرئوي المزمن. قد يكون استخدام مثبطات $PI3K\delta$ الانتقائية المستنشقة أكثر فعالية في تحسين استجابات المريض لـ ICS.

٤.٥. آليات تقليل الاستجابة للكورتيكوستيروئيد في حالات الربو القصبي الحاد

بعض المرضى الذين يعانون من الربو الحاد غير قادرين على قمع التهاب الربو بجرعات عالية من ICS أو حتى الجلوكوكورتيكويد الفموي. يختلف هؤلاء المرضى عن أولئك الذين لا يمتلكون لعلاجهم أو الأشخاص الذين لا يمكنهم الوصول إلى العلاجات الصحيحة. قد تكون وظيفة GC

المخفضة في الربو المقاوم للعلاج متعددة العوامل، وقد تم اقتراح كل مرحلة من مراحل تنشيط GR، أي تعبير GR، وارتباط الربطة، والانتقال النووي و / أو الارتباط ب GRE وعوامل النسخ الأخرى، كآليات محتملة.

من الممكن أن يؤدي التنشيط الحساس للأكسدة والاختزال لمسار AP إلى حرمان الستيروئيد النسبي في الخلايا وحيدة النواة في الدم المحيطي (PBMCs) من المرضى المصابين بالربو الشديد المقاوم. في الواقع، يكون التعبير عن مكونات AP-1 ومحفزاته أكبر في PBMCs وخزعات الشعب الهوائية من مرضى الربو المقاوم للكورتيكوستيروئيد، ولا يتغير التعبير عن طريق الجرعات العالية من الجلوكوكورتيكوئيد الفموي. في الخلايا البائية المحيطية الخاملة، يوجد اتصال شبكي مميز ونمط جيني بين المستجيبين بشكل جيد وغير جيد للكورتيكوستيروئيد المرتبط بمكونات AP-1 والاستجابة التفاضلية لموت الخلايا المبرمج.

قد يؤثر الإجهاد النيتروزي أيضاً على الاستجابة للكورتيكوستيروئيد، ويؤدي تكوين البيروكسي نيتريت إلى نترزة معينة لثمالات التيروسين (Y) مما يؤدي إلى فقدان النشاط الأنزيمي (46Y1) وتدهور (Y253) ل HDAC2. ومع ذلك، لا يُلاحظ انخفاض تعبير و / أو نشاط HDAC2 في جميع المرضى الذين يعانون من الربو المقاوم للعلاج مما قد يعكس عدم تجانس النمط الظاهري للربو الشديد.

حددت نسخة الخلايا الظهارية القصية لمرضى الربو الخفيف / المعتدل ملفاً جينياً يتنبأ بالاستجابة ل ICS أي تأثير الجين المستحث ب IL-13. يختلف تعبير هذا التأثير في حالة الربو ويرتبط عكسياً بخلايا Th17 المرتبطة بعدم حساسية الستيروئيد ومع IL-6 وهو علامة على الربو بالعدلات الذي يرتبط أيضاً بمرض أكثر حدة.

تقلل المستويات العالية من IL-2 و IL-4 و IL-13 في الزجاج من استجابات الكورتيكوستيروئيد في الخلايا التائية عن طريق تقليل ألفة GR لربطتها. قد يعكس هذا الاختلافات في حالة فسفرة GR تحت سيطرة مسار p38 MAPK. يُلاحظ أيضاً زيادة نشاط p38 MAPK في وحيدات الدم المحيطي، وقد استعادت بالعات BAL من المرضى الذين يعانون من الربو الحاد ومثبطات p38 MAPK استجابة GC في هذه الخلايا. شوهدت نتائج مماثلة في خلايا مرضى الانسداد الرئوي المزمن. هناك بعض الأدلة على أن هذا قد يكون مرتبطاً بالتغيرات في أنشطة HDAC و

HAT. p38 MAPK قد تعدل أيضًا استجابات GR عن طريق تغيير حالة فسفرة GR. تعتمد فسفرة GR على Ser134 في p38 MAPK وتقل بشكل كبير من استجابات النسخ على نطاق الجينوم المعتمد على الديكساميثازون ووظائف الخلية. MKP-1/DUSP1 هو جين يتحفز بواسطة GC الذي يزيل الفسفرة ويعطل كينازات p38 MAPK، ويضعف تعبيره وتحريضه في الربو الحاد.

٦.٤. آليات تقليل الاستجابة للكورتيكوستيروئيد أثناء نوبات الربو التي يحرضها

الفيروس

تسبب العدوى الفيروسية معظم نوبات الربو عند الأطفال والبالغين، ولا يتم حل هذه التفاقمات بسهولة عن طريق الجلوكوكورتيكوئيد، حتى عند تناولها بشكل جهازي بجرعات عالية. في النماذج التجريبية البشرية لتفاقم الربو الناجم عن الفيروسات لا يمنع لا ICS ولا بريدنيزولون الفموي من تفاقم التهاب مجرى الهواء أو يحسن الأعراض السريرية. قد يكون $IFN\gamma$ أحد الوسائط المهيمنة المسؤولة عن انسداد تدفق الهواء المزمن المستمر في الربو الحاد، ولا تستجيب الخلايا الظهارية القصيبية الأولية المحفزة بـ $IFN\gamma$ لـ GC. ومع ذلك، يتم التخلص من هذه الاستجابات الالتهابية تمامًا عن طريق علاج الخلايا بـ $JAK-STAT$. يتسبب تعرض الخلايا الظهارية الأولية لمجرى الهواء البشري لـ RV-16 في مقاومة GC نسبيًا عن طريق منع استيراد GR النووية. يتم عكس ذلك عن طريق قمع مسارات JNK و $NF-\kappa B$ المستحثه بـ RV-16.

٥. الحركات الدوائية للكورتيكوستيروئيدات

تم وصف الحرائك الدوائية للعديد من الكورتيكوستيروئيدات بشكل جيد. بشكل عام، تختلف تركيزات الستيروئيدات القشرية في البلازما بشكل كبير (حتى عشرة أضعاف) بعد تناول نفس الجرعة عن طريق الفم من قبل المتطوعين العاديين ومرضى الربو على الرغم من أن أسباب ذلك غير واضحة. يختلف نصف عمر البلازما لـ ICS المستخدم حاليًا من > 2 ساعة (بوديزونايد) إلى < 5 ساعات [BDP / BMP، فلوتيكازون (بروبيونات وفوروات) وموميتازون]. هذا على النقيض من آثارها البيولوجية التي تستمر لمدة 18-36 ساعة. تعتمد الخصائص الحركية الدوائية

للأدوية الموضعية على مزيج من الترسيب في الأنسجة / الاستهداف، وربط المستقبلات، وحجم التوزع، واحتباس الأنسجة، والاقتران بالدهون. بالإضافة إلى ذلك، من أجل تحقيق مؤشر علاجي جيد، يجب أن تمتلك الأدوية توافراً حيوياً منخفضاً عن طريق الفم وحجم جزيئات صغير، واستقلاب سريع، وإطراح عالٍ، وارتباط عالي ببروتين البلازما، وعمر نصف جهازي منخفض. علاوة على ذلك، سيكون المركب المثالي غير نشط في المواقع البعيدة عن الجهاز / النسيج المستهدف.

هناك طريقتان رئيسيتان لتقليل النشاط الجهازي للكورتيكوستيروئيدات الموضعية (1) : تقليل التوافر الحيوي المعدي المعوي و (2) إطالة البقاء في الأنسجة. على سبيل المثال، إعطاء كبسولات بوديزونايد عن طريق الفم لعلاج مرض كرون يعطي مستويات مماثلة من التعرض الجهازي للعقار الفعال والتوافر الحيوي وقمع الكورتيزول لدى البالغين والأطفال كما يظهر مع بريدنيزولون، ولكن الأهم من ذلك، لم يتم الإبلاغ عن أي آثار جانبية ضارة ذات صلة سريريًا. بدلاً من ذلك، بالنسبة لـ IBD، يمكن تغيير الكورتيكوستيروئيد لتقليل امتصاص الجهاز الهضمي و / أو تعزيز الاستقلاب الكبدي بالمرور الأول. يمكن تحقيق البقاء المطول في الأنسجة عن طريق زيادة الحب للدسم، كما هو الحال مع فلوتيكازون بروبيونات (FP) وفلوتيكازون فوروات (FF) وفوروات موميتازون، أو عن طريق تكوين استرات الأحماض الدهنية القابلة للذوبان داخل الخلايا، كما هو الحال مع بوديزونايد وسيكليسوناييد.

الطبيعة المحبة للدهون لـ GCs الصناعية تمكن من امتصاصها السريع بعد الإعطاء الموضعي وتساعد على إطالة فترة الاحتفاظ بها في الشعب الهوائية. عندما يتم إعطاء الكورتيكوستيروئيدات عن طريق الاستنشاق، يمكن أن يؤدي تغيير جهاز الاستنشاق أيضاً إلى تقليل التسليم عن طريق الفم وبالتالي التوفر في الجهاز الهضمي وتعزيز الترسيب في الممرات الهوائية السفلية عن طريق تغيير حجم الجسيمات. توصل أجهزة الاستنشاق بالجرعات المقننة (MDI) وأجهزة الاستنشاق بالمسحوق الجاف (DPI) 10-20% من الجرعة المستنشقة إلى الرئتين، ولكن أكثر من 50% منها تترسب في البلعوم والفم. يمكن بعد ذلك ابتلاع الدواء وأخذه من القناة الهضمية ويصبح متاحاً بشكل جهازي.

تتمتع جميع ICSs كمجموعة بمؤشر علاجي جيد ناتج عن حجم جسيمات صغير مما يسمح بتوافر حيوي منخفض عن طريق الفم والاستقلاب / الإطراح السريع جنباً إلى جنب مع ارتباط

عالي بروتين البلازما لإعطاء نصف عمر جهازى قصير. ترتبط الألفة للدهون بشكل عام بخصائص الامتصاص. على سبيل المثال، فلوتيكازون (كل من البروبيونات والفوروات) لديه ألفة عالية للدهون وألفة ربط ل-GR، مما يؤدي إلى حجم توزع كبير وعمر نصف بلازمى طويل. ومع ذلك، فإن الآثار الجانبية الجهازية للفلوتيكازون التي تنشأ عن الامتصاص الجهازى محدودة بسبب الاستقلاب شبه الكامل بالمرور الكبدى الأول، وفي حالة الإيصال المعوي، انخفاض الامتصاص من الجهاز الهضمى. بشكل عام، بالنسبة للكورتيكوستيروئيدات الموضعية، ترتبط فعالية العلاج والآثار الجانبية ارتباطاً مباشراً بالجرعة النسيجية. وبالتالي فإن المظهر الحركى للكورتيكوستيروئيدات الموضعية يختلف باختلاف الدواء الفردى وآلية التوصيل والملف الشخصى للمريض.

٦. الاستخدامات السريرية للكورتيكوستيروئيدات

يمكن الحصول على السيطرة الدوائية على الالتهاب فى معظم المرضى من خلال جرعات متفاوتة من الكورتيكوستيروئيدات الفموية أو الموضعية، اعتماداً على شدة المرض. فى معظم مرضى الربو ومرض الانسداد الرئوى المزمن ومرض التهاب الأمعاء والتهاب الأنف التحسسى وأمراض الجلد الالتهابية (مثل التهاب الجلد التماسى والصدفية)، تسمح الجرعات الكافية من الكورتيكوستيروئيدات الموضعية بتقليل الإعطاء الجهازى أو سحبها تماماً. على هذا النحو، فإن الستيروئيدات القشرية هي العلاج القياسى لهذه الاضطرابات. بينما فى الأمراض الروماتيزمية الالتهابية وفى العديد من أمراض المناعة الذاتية الأخرى (مثل التهاب الأوعية الدموية الجهازى)، لا يزال يتم تمثيل المعيار الذهبى بواسطة الكورتيكوستيروئيدات الجهازية، وعادة ما يتم تناولها عن طريق الفم أو بالحقن أثناء التفاقم المهدد للحياة لهذه الأمراض.

٦.١. استخدام الكورتيكوستيروئيدات فى الأمراض التنفسية (الربو القصبى

والانسداد الرئوى المزمن)

يُعرف الربو منذ فترة طويلة بأنه مرض التهابى مزمن يصيب الشعب الهوائية السفلية، وقد أكد التأثير المفيد للبريدنيزولون الفعال المضاد للالتهابات فى مرضى الربو على هذه النقطة. ومع ذلك، ارتبط العلاج بالبريدنيزولون بآثار جانبية ضارة. شوهدت أيضاً تحسينات جذرية فى

أعراض الربو مع إدخال ICS الذي كان له آثار جانبية جهازية قليلة وتأثيرات تغني عن الكورتيكوستيرويدات الجهازية.

يعد الاستخدام الروتيني لـ ICS لمنع التهاب مجرى الهواء بالاشتراك مع المسكنات مثل ناهضات β_2 ، التي تساعد مجرى الهواء على استرخاء العضلات الملساء بعد الانقباض، وهي فعالة في علاج الأعراض وتقليل التفاقم وتحسين وظائف الرئة لدى معظم المصابين بالربو وأدت إلى تحسينات كبيرة في السيطرة على الربو ونوعية الحياة لمعظم المرضى. في حالة الربو، تقلل الكورتيكوستيرويدات باستمرار من فرط استجابة مجرى الهواء (AHR) والاستجابة القصوى لعدد من مسببات التشنج والمهيجات.

كما هو الحال مع الأمراض الالتهابية المزمنة الأخرى، تقلل ICSs من علامات الالتهاب التي تظهر في الشعب الهوائية المصابة بالربو، وهذا يؤدي إلى تحسن في FEV1 وعكس AHR مرة أخرى إلى المستويات التي لوحظت في الأشخاص غير المصابين بالربو في معظم الأشخاص المصابين بمرض خفيف إلى متوسط.

GCS هي أنجح علاج مضاد للالتهابات يستخدم في الربو لأنه يستهدف جميع الخلايا المتورطة في التهابية الربو. تملك GCS تأثيرات عميقة على تسلل الخلايا المناعية وكذلك على وظيفة الخلايا الهيكلية لمجرى الهواء. يمنع ICS تجديد الحمضات من نقي العظم وكذلك هجرتها إلى الشعب الهوائية، وهذا ربما يفسر التأثير المفيد الأكبر لـ GCS الفموية. تقوم GCS أيضًا بقمع التعبير عن عوامل بقاء الحمضات وتسبب الموت الخلوي المبرمج للحمضات.

يتم تقليل إجمالي عدد الخلايا الليمفاوية في الدم في الأشخاص المصابين بالربو الذين يتلقون GCS عن طريق الفم. كما أن ICSs لها تأثيرات عميقة على الوظيفة والتميز النهائي وحالة التنشيط للبلاعم والوحيدات في الربو. على وجه الخصوص، فهي تقلل من التعبير عن السيتوكينات والكيموكينات المشتقة من البلاعم المؤدية للالتهابات. يقلل علاج ICS من مستويات الوحيدات في الدم المحيطي وأيضًا تعبير مستقبل Ige المنخفض الألفة.

على عكس الربو، فإن العلاج بالجلوكوكورتيكويد لمرض الانسداد الرئوي المزمن المستقر غير فعال إلى حد ما في الحد من التهاب مجرى الهواء وتدهور وظائف الرئة. توصي الدلائل الإرشادية الوطنية والدولية الحالية لإدارة مرضى داء الانسداد الرئوي المزمن المستقر باستخدام

موسعات الشعب الهوائية المستنشقة طويلة المفعول، و ICS ومزيجها من أجل علاج الصيانة لمرض الانسداد الرئوي المزمن المستقر المتوسط إلى الشديد. أظهرت دراسة "نحو ثورة في صحة مرض الانسداد الرئوي المزمن" (TORCH) انخفاضاً نسبياً بنسبة 17 % في معدل الوفيات على مدى 3 سنوات للمرضى الذين يتلقون بروبيونات السالميتيرول / فلوتيكازون. ومع ذلك، فإن بعض المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن يستجيبون لـ ICS.

يعد تعداد الحمضات في الدم علامة حيوية واعدة للاستجابة لـ ICS في مرض الانسداد الرئوي المزمن ويمكن استخدامه في تقسيم المرضى إلى فئات لمختلف مخاطر التفاقم واستراتيجيات الحد على الرغم من أننا بحاجة إلى المزيد من التجارب السريرية طويلة الأجل الخاضعة للرقابة في هذا المجال لفهم أفضل وأكثر دقة لعدد الحمضات في الدم لاستخدامها لهذا الغرض في الممارسة السريرية اليومية.

دورة قصيرة (على الأقل 3 أيام) من الجلوكوكورتيكويد الجهازى (50 ملغ / يومياً من ما يعادل بريدنيزون) إلزامية في المرضى الذين يعانون من تفاقم معتدلة إلى شديدة من مرض الانسداد الرئوي المزمن.

٢.٦. استخدام الكورتيكوستيرويدات في أمراض الأمعاء الالتهابية (IBD)

تكون استراتيجيات العلاج معقدة، وتتألف من العلاج الدوائى والجراحة اعتماداً على موقع المرض وشدته وتاريخ علاج المرضى. يتكون النهج التقليدي المتدرج من الخط العلاجي الأول مع العلاجات "التقليدية" أو علاجات الرعاية القياسية مثل aminosalicylates والكورتيكوستيرويدات ومعدلات المناعة. الكورتيكوستيرويدات الجهازية فعالة للغاية ولكنها مثقلة بالآثار الجانبية. يمكن استخدام الثيوبورينات أو الميثوتريكسات كعوامل تقلل من استخدام الكورتيكوستيرويد الجهازى. لا تزال العوامل البيولوجية التي تستهدف TNF- α مهمة للعلاج الجهازى الذي يدخر الكورتيكوستيرويد في حالات مرض التهاب الأمعاء المتوسط إلى الشديد.

يوفر بوديزونايد الموضعي بديلاً للأمينوساليسيلات عند استهدافه لمواقع مناسبة في الأمعاء الدقيقة البعيدة والقولون، كما تفعل الكورتيكوستيرويدات التقليدية عند تطبيقها عن طريق المستقيم. في الوقت الحاضر، يعتبر بوديزونايد الفموي هو العلاج الأول للحث على هدأة التهاب القولون على المستوى المجهرى ومرضى داء كرون اللفائفي الخفيف إلى المتوسط، والبيكلوميثازون

الفموي فعال في علاج مرضى التهاب القولون التقرحي الخفيف إلى المتوسط الذين يعانون من مرض الجانب الأيسر أو واسع النطاق.

٣.٦. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في طب الأنف

التهاب الأنف التحسسي وغير التحسسي والتهاب الجيوب الحاد والتهاب الجيوب المزمن مع الزوائد الأنفية وبدونها من الأمراض الشائعة التي يتم علاجها بفعالية باستخدام الجلوكورتيكوئيدات داخل الأنف، والتي ترتبط أحياناً بمضادات مستقبلات الهيستامين 1 داخل الأنف. أظهرت العديد من الدراسات فعالية أعراض الكورتيكوستيروئيدات داخل الأنف في هذه الأمراض والوقاية من داء البوليبيات الأنفي. عادةً ما يتم إدخال الكورتيكوستيروئيدات الفموية فقط للبوليبيات الأنفية غير المستجيبة للعلاج الدوائي الأقصى باستخدام الجلوكورتيكوئيدات داخل الأنف المرتبطة بمضادات اللوكترينات الفموية.

قد يكون هناك تحسن في شدة الأعراض وحجم الزوائد اللحمية وحالة الجيوب الأنفية عند التقييم باستخدام التصوير المقطعي المحوسب في المرضى الذين يتناولون الكورتيكوستيروئيدات عن طريق الفم عند استخدامها كعلاج مساعد للمضادات الحيوية أو الكورتيكوستيروئيدات داخل الأنف، ولكن جودة الأدلة التي تدعم ذلك منخفضة أو منخفضة جداً. من غير الواضح أيضاً ما إذا كانت فوائد الكورتيكوستيروئيدات الفموية كعلاج مساعد تستمر إلى ما بعد فترة المتابعة القصيرة المبلغ عنها (حتى 30 يوماً)، حيث لا تتوفر بيانات طويلة الأجل. مطلوب مزيد من البحث في هذا المجال، ولا سيما البحث لتقييم النتائج على المدى الطويل.

٤.٦. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في أمراض الجلد الالتهابية

الكورتيكوستيروئيدات الموضعية هي ركائز علاجات الجلد حيث أن الهيدروكورتيزون هو أول مركب يستخدم بنجاح. أحدثت التعديلات في الهيكل الأساسي نشاطاً أكبر في الجسم الحي، وبالتالي فإن قائمة طويلة جداً من المركبات النشطة موضعياً المختلفة متاحة الآن في السوق. بصرف النظر عن مقايسة Stoughton الكلاسيكية لمضيق الأوعية الجلدية، يتم استخدام طرق أخرى مختلفة لتقييم فاعلية الكورتيكوستيروئيدات الموضعية. يتم تصنيف الكورتيكوستيروئيدات الموضعية بناءً على فعالية وعمل هذه الجزيئات. هناك أدلة مهمة لصالح استخدام هذه الأدوية في التهاب الجلد

التأبّي، والبهاق الموضعي، والصدفية، والتهاب الجلد التماسي. ومع ذلك، لا يتوفر دليل علمي عالي المستوى يدعم استخدامها في الحزاز المسطح الجلدي والسااركويد الجلدي والتهاب الجلد الدهني.

٥.٦. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في أمراض المناعة الذاتية

تتميز قلة الصفيحات المناعية (ITP) بتدمير الصفائح الدموية بواسطة مناعية وضعف الإنتاج، مما يؤدي إلى تعداد الصفائح الدموية أقل من 100000 مم³ ودرجات متفاوتة من مخاطر النزيف. في ITP الأولي (أو مجهول السبب)، يتم عزل نقص الصفيحات، بينما في ITP الثانوي، يرتبط باضطرابات أخرى (مثل عدوى فيروس نقص المناعة البشرية أو الذئبة الحمامية الجهازية).

العلاج الأولي لـ ITP هو عمومًا مسار من الجلوكورتيكوئيدات الجهازية أو الجلوبيولين المناعي الوريدي أو كليهما. علاج الخط الثاني الموصى به هو استئصال الطحال. تُستخدم ناهضات مستقبلات الثرومبوبويتين الفموية غير الببتيدية (مثل romiplostim و eltrombopag) في المرضى الذين يعانون من قلة الصفيحات المناعية المزمنة الذين لديهم استجابة غير كافية للقشرانيات السكرية أو الجلوبيولين المناعي الوريدي أو استئصال الطحال.

عادة ما يتم إعطاء بريدنيزون الفموي بمعدل 2 - 0.5 مغ / كغ / يوم حتى يزداد عدد الصفائح الدموية (≤ 50000 مم³)، الأمر الذي قد يتطلب عدة أيام إلى عدة أسابيع. لتجنب المضاعفات المرتبطة بالكورتيكوستيروئيد الجهازية، يجب أن يتم تقليل البريدنيزون بسرعة وإيقافه عند المستجيبين وخاصة عند الذين لا يستجيبون بعد 4 أسابيع. تتراوح معدلات الاستجابة الجيدة للعلاج بالكورتيكوستيروئيد الجهازية من 65٪ إلى 78٪ لـ ITP.

تنجم أمراض الكبد المناعية عن إصابة الأنسجة المختلفة بواسطة مناعية، حيث يستهدف التهاب الكبد المناعي الخلايا الكبدية والتهاب الأقنية الصفراوية الأولي والتهاب الأقنية الصفراوية المصلب الأولي الذي يستهدف الخلايا الصفراوية. توصي الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد (AASLD) باستخدام العلاج المركب مع بريدنيزون (أو بريدنيزولون) والأزاثيوبرين كخط أول للعلاج. ومع ذلك، يُفضل العلاج الأحادي بالبريدنيزون في حالات الحمل. بالنسبة للعلاج المركب، تبلغ جرعة التحريض من بريدنيزون 30 مغ يوميًا لمدة أسبوع، تليها 20 مغ يوميًا لمدة أسبوع، تليها 15 مغ يوميًا لمدة أسبوعين. جرعة المداومة 10 مغ يوميًا حتى توقف العلاج.

بالنسبة للعلاج الأحادي، تبلغ جرعة التحريض النموذجية من بريدنيزون 60 مغ يوميًا لمدة أسبوع واحد تليها 40 مغ في الأسبوع الثاني و 30 مغ يوميًا في الأسبوع الثالث والرابع. جرعة المداومة من بريدنيزون هي 20 ملغ يوميًا حتى نقطة النهاية أو حتى الوصول إلى هدأة سريرية عميقة. يجب أن يتم إنقاص جرعة بريدنيزون بمرور الوقت وإيقافه في النهاية. توصي AASLD بالعلاج لمدة 3 سنوات على الأقل. عند الانتهاء من بريدنيزون، يتم تصنيف المرضى على أنهم في حالة هدأة أو انتكاس أو فشل العلاج بناءً على استجاباتهم المرضية والمخبرية للكورتيكوستيروئيدات ووجود أو عدم وجود أعراض سريرية.

٦.٦. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في أمراض العين الالتهابية

يمكن السيطرة على أمراض العين التحسسية غير المعقدة في الرعاية الأولية باستخدام واحد أو أكثر من الكمادات الباردة والمزلاقات ومضادات الهيستامين الموضعية و / أو الفموية ومثبات الخلايا البدينة الموضعية. يجب وصف الكورتيكوستيروئيدات الموضعية والفموية وعوامل تعديل المناعة فقط تحت رعاية طبيب عيون في الحالات المقاومة. قد تكون الكورتيكوستيروئيدات الفموية والتنشيط المناعي علاجًا أوليًا مفضلًا للعديد من الحالات غير المعدية والوسيطية. تستخدم الكورتيكوستيروئيدات أيضًا لمنع وتقليل الالتهاب وخطر حدوث مضاعفات بعد جراحة الساد.

٧.٦. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في حالات العدوى

المضادات الحيوية الموضعية هي أفضل علاج للتهاب القرنية الجرثومي. ومع ذلك، تظل النتائج ضعيفة مع بقاء احتمالية ذوبان القرنية الثانوي والتندب والانثقاب. تشمل العلاجات المساعدة التي تهدف إلى تقليل الاستجابة المناعية المرتبطة بالتهاب القرنية الكورتيكوستيروئيدات الموضعية. وجدت دراسة أنه على الرغم من أن الكورتيكوستيروئيدات لم تقدم تحسنًا ملحوظًا بشكل عام، إلا أنها بدت مفيدة للقرحات التي كانت مركزية أو عميقة أو كبيرة، للمرضى الذين يعانون من ضعف الرؤية الأساسية؛ وعندما تم البدء بها في وقت مبكر بعد بدء تناول المضادات الحيوية. أظهرت دراسة أمراض العين الهربسية أيضًا فائدة كبيرة للكورتيكوستيروئيدات الموضعية والأسيكلوفير الفموي في التهاب القرنية الالتهابي.

بشكل عام، تشير الدلائل إلى أن الكورتيكوستيروئيدات الجهازية تقلل الوفيات بين مرضى الإنتان. تشير الدلائل إلى أن الدورة الطويلة من الكورتيكوستيروئيدات الجهازية بجرعات منخفضة قللت من معدل الوفيات لمدة 28 يومًا دون إحداث مضاعفات كبيرة ولكنها أدت إلى زيادة الاضطرابات الأيضية. لا يوجد دليل واضح على أن أي دواء أو نظام علاجي من الكورتيكوستيروئيد من المرجح أن يكون أكثر فعالية في تقليل الوفيات أو تقليل حدوث النزيف المعدي المعوي أو العدوى الإضافية في الصدمة الإنتانية. الهيدروكورتيزون الذي يتم إعطاؤه على شكل جرعة أو تسريب هو أكثر احتمالًا من الدواء الوهمي والميثيل بريدنيزولون للتسبب في انعكاس الصدمة الإنتانية.

بالإضافة إلى العلاج الكيميائي المضاد للسل، تعمل الكورتيكوستيروئيدات الجهازية على تقليل الوفيات الناجمة عن التهاب السحايا السلي ولكن قد لا يكون لها تأثير على عدد الأشخاص الذين نجوا من التهاب السحايا السل مع عجز عصبي معطل، ولا تزال البيانات الخاصة بالمصابين بفيروس نقص المناعة البشرية غير كافية. يشمل علاج التهاب التامور السلي الكورتيكوستيروئيدات الجهازية والجراحة. بالنسبة للمرضى غير المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية، قد تقلل الستيروئيدات القشرية من الوفاة. بالنسبة للمرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية الذين لا يتناولون الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية، قد تقلل الستيروئيدات القشرية من التقيد.

تقلل إضافة الكورتيكوستيروئيدات الجهازية إلى الرعاية القياسية لمرضى المستشفيات المصابين بالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع (CAP) وقت الاستقرار السريري ومدة الإقامة في المستشفى بحوالي يوم واحد دون تأثير كبير على معدل الوفيات الإجمالي ولكن مع زيادة خطر إعادة الإدخال إلى المستشفى المرتبط بـ CAP وارتفاع السكر في الدم. الريبافيرين هو الخيار الأول للعلاج للبالغين الذين يعانون من نقص المناعة المصابين بعدوى الفيروس المخلوي التنفسي، ولكن إضافة مُعدّل مناعي (الغلوبولين المناعي الوريدي والكورتيكوستيروئيدات و palivizumab) قد يوفر فائدة للبقاء على قيد الحياة على الريبافيرين وحده. لا يوجد حاليًا دليل كافٍ لتحديد فعالية الكورتيكوستيروئيدات لمرضى الأنفلونزا.

بالنسبة لمرضى التهاب المفاصل الجرثومي، فإن الكورتيكوستيروئيدات مفيدة أيضًا وتقلل من الإعاقة طويلة الأمد. لم يظهر ديكساميثازون انخفاضًا واضحًا في نوبات السعال ومدة الإقامة في

المستشفى في مرضى السعال الديكي. ومع ذلك، فإن الكورتيكوستيروئيدات ضارة في التهاب الكبد الفيروسي والملاريا الدماغية.

٦.٨. استخدام الكورتيكوستيروئيدات في الأمراض الالتهابية والأورام الأخرى

قد تؤدي الجرعات المنخفضة من الهيدروكورتيزون أو جرعة منخفضة من العلاج بالكورتيكوستيروئيد إلى تحسين المرضى في مجموعات مستهدفة محددة من المرضى المصابين بأمراض خطيرة [مثل المرضى الذين يعانون من متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) أو الحروق]. هناك أدلة تشير إلى عدم وجود تأثير للكورتيكوستيروئيدات على اعتلال الأعصاب الحرج أو الاعتلال العضلي (مضاعفات متكررة في وحدات العناية المركزة) وأدلة على أن الستيروئيدات القشرية لا تؤثر على النتائج الثانوية، باستثناء عدد أقل من نوبات الصدمة الجديدة.

يتكون العلاج الأولي لداء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي (ABPA) من الكورتيكوستيروئيدات الفموية للتحكم في التفاقم، وإيتراكونازول كعامل يدخر الكورتيكوستيروئيدات الجهازية وكعلاج أمثل للربو.

العلاج بالكورتيكوستيروئيد الفموي لمرضى الساركويد يحسن أعراض الصورة البسيطة للصدر وقياس التنفس على مدى 3-24 شهراً. قد تكون الكورتيكوستيروئيدات الفموية مفيدة للمرضى الذين يعانون من مرض الساركويد في المرحلة 2 و 3 مع أعراض متوسطة إلى شديدة أو تقدمية أو تغيرات في الصورة البسيطة على الصدر.

لا يتم إعاقة معظم مرضى الساركويد بسبب مرضهم، لذا يجب أن يعكس قرار تقديم العلاج الموازنة بين مخاطر استخدام الكورتيكوستيروئيدات، وهو العلاج الأكثر شيوعاً، مقابل الفوائد المحتملة. القاعدة العامة هي النظر في تقديم علاج عندما تكون وظيفة العضو مهددة. لا يعتبر الكشف عن مرض الورم الحبيبي في الفحص البدني أو الخزعة أو دراسات التصوير أو الاختبارات المصلية مهماً لتقديم العلاج. تظل الكورتيكوستيروئيدات الجهازية هي خط العلاج الأول. يمكن الأخذ في عين الاعتبار عوامل أخرى مثبطة للمناعة للمرضى الذين يستجيبون بشكل سيئ للكورتيكوستيروئيدات أو الذين يعانون من آثار ضائرة كبيرة. اقترحت لجنة خبراء دولية بدء العلاج بالبريدنيزون الفموي بجرعة 20-40 مغ / يوم. توصي اللجنة بتقييم الاستجابة للعلاج بعد 1-3 أشهر. إذا كانت هناك استجابة، فيجب تقليل جرعة البريدنيزون إلى 5-15 مغ / يوم، مع

التخطيط للعلاج لمدة 9-12 شهرًا إضافية. يشير عدم وجود استجابة بعد 3 أشهر إلى وجود مرض تليف لا رجعة فيه أو عدم الالتزام بالعلاج أو جرعة غير كافية من بريدنيزون.

لا يستجيب ثلث مرضى الساركويد العصبي للعلاج بالكورتيكوستيروئيدات الجهازية أو العلاجات الأخرى. هناك حاجة واضحة لسجلات مستقبلية كبيرة متعددة المراكز وتجارب على مرضى الساركويد القلبي.

نظرًا لأن الكورتيكوستيروئيدات تعمل من خلال مجموعة متنوعة من الآليات لتنشيط وظيفة الحمضات والحث على موت الخلايا المبرمج، فهي تعتبر علاجًا أوليًا لأمراض الرئة اليوزينية الأولية (أو مجهول السبب)، بما في ذلك الالتهاب الرئوي الحاد الأولي، والالتهاب الرئوي اليوزيني المزمن الأولي (مرض كارينغتون)، والورم الحبيبي اليوزيني مع التهاب الأوعية الدموية [EGPA)، المعروف أيضًا باسم متلازمة شيرج ستروس] ومتلازمة فرط اليوزينيات الأولية (IHES). في هذه الاضطرابات، تؤدي المستويات المرتفعة من الحمضات النشطة في أنسجة الرئة إلى التهاب وتلف الأنسجة.

التهاب الرئة المفرط التحسسي، المعروف أيضًا باسم التهاب الأسناخ التحسسي الخارجي، هو متلازمة رئوية مرضية مناعية معقدة ناتجة عن استنشاق مجموعة واسعة من المستضدات التي سبق للفرد التحسس منها. يتمثل الخيار العلاجي الأول في تجنب التعرض للمستضدات. قد تكون الكورتيكوستيروئيدات الجهازية مفيدة في النوبات الحادة لتخفيف الأعراض أو في الأمراض المزمنة والمتقدمة، ولكن لم يتم التحقق من فعاليتها على المدى الطويل في التجارب السريرية المستقبلية.

هناك فوائد قصيرة المدى في استخدام الكورتيكوستيروئيدات الجهازية لعلاج أعراض التعب المرتبط بالسرطان ودفن فقدان الشهية في حالات السرطان المتقدم غير القابل للشفاء. هناك حاجة لدراسات مستقبلية لتحديد الجرعة المثلى ونوع ودور دوران الكورتيكوستيرويد لتحسين الفعالية على المدى الطويل وتقليل الآثار الجانبية.

٧. الآثار الجانبية للعلاج بالكورتيكوستيروئيد

بشكل عام، يبدو أن المدة والجرعة ونظام الجرعات والكورتيكوستيروئيد المحدد المستخدم وطريقة إعطائه جنبًا إلى جنب مع القابلية الفردية للمريض تحدد حدوث الأحداث الضائرة. ليس من المستغرب أن تكون الآثار الجانبية أكثر حدة مع استخدام الكورتيكوستيروئيد الجهازية، على الرغم من أن التطبيق الموضعي يمكن أن يسبب آثارًا جانبية موضعية وجهازية. عندما تُعطى الكورتيكوستيروئيدات عن طريق طرق جهازية على مدى فترة طويلة من الزمن بتركيزات عالية بشكل معقول، غالبًا ما تغطي على آثارها المفيدة عدد من الآثار الجانبية (متلازمة كوشينغ علاجية المنشأ).

تشمل الآثار الجانبية للكورتيكوستيروئيدات الفموية ضمور الجلد والعضلات وتأخر التئام الجروح وزيادة خطر الإصابة بالعدوى وتآكل العظام ونخر العظام والزرق وإعتام عدسة العين والتغيرات السلوكية وارتفاع ضغط الدم والقرحة الهضمية ونزيف الجهاز الهضمي وداء السكري. ومن المثير للاهتمام، أنه يبدو أن ضمور الجلد المبكر الناجم عن العلاج بالكورتيكوستيروئيد يمكن عكسه، في حين أن الضمور الرئيسي الذي يؤدي إلى تكوين الخطوط لا يمكن عكسه. غالبًا ما تحدث هذه الآثار الجانبية معًا، ويتجلى ذلك في متلازمة كوشينغ (فرط الكورتيزول)، والتي تشمل علامات وأعراض ارتفاع ضغط الدم الشرياني الجهازية، وتطور داء السكري، وعلامات التمدد على جلد البطن، إرهاق، اكتئاب، مزاجية وتراكم شديد للأنسجة الدهنية على الوجه وأعلى الظهر (سنام الجاموس). غالبًا ما تعاني النساء المصابات بمتلازمة كوشينغ من عدم انتظام الدورة الشهرية ويطورن نموًا جديدًا لشعر الوجه. قد يظهر الرجال انخفاضًا في الدافع الجنسي.

تشمل الآثار الجانبية الشائعة المرتبطة بالتعرض طويل الأمد للكورتيكوستيروئيد الجهازية ارتفاع ضغط الدم الشرياني الجهازية (انتشار < 30%)؛ كسور العظام (21-30%)؛ إعتام عدسة العين (1-3%)؛ الغثيان والقيء وأمراض الجهاز الهضمي الأخرى (1-5%)؛ والمشاكل الاستقلابية (مثل زيادة الوزن وارتفاع السكر في الدم وداء السكري من النوع 2 حيث كانت الحالات معرضة لخطر الإصابة بأربعة أضعاف). ومع ذلك، فإن الارتباط بين الجرعة والمدة مع زيادة مخاطر الآثار الضارة لم يتم تحديده بشكل جيد. يرتبط الاستخدام طويل الأمد للجلوكوكورتيكويد الجهازية أيضًا بزيادة خطر الإصابة بالعدوى البكتيرية والفطرية والفيروسية، بما في ذلك السل وداء

الأسطوانيات المنتشر وفيروس التهاب الكبد B وإعادة تنشيط فيروس التهاب الكبد C. قد يكون المرضى الذين يعانون من عدوى فيروس العوز المناعي البشري غير المشخصة وغير المعالجة معرضين لخطر متزايد للإصابة بمضاعفات معدية مع بدء العلاج بالجلوكوكورتيكويد المزمّن.

المرضى الذين يعانون من ظروف تتطلب جرعات معتدلة أو عالية من الكورتيكوستيرويدات الجهازية (20 ملغ / يوم من بريدنيزون) لمدة تزيد عن أسبوعين يجب أن يُسألوا عن تاريخ اللقاحات للتأكد من مواكبة اللقاحات التالية: المستدمية النزلية B؛ فيروس التهاب الكبد A (HAV) وHBV؛ فيروس الورم الحليمي البشري؛ الانفلونزا بالنيسرية السحائية؛ الحصبة والنكاف والحصبة الألمانية (MMR)؛ العقديات الرئوية والكزاز. المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 50-60 سنة (مع أو بدون تاريخ من عدوى الفيروس النطاقي الحماقي) الذين لم يتلقوا لقاح الفيروس النطاقي الحماقي يجب أن يتلقوا اللقاح، إن أمكن قبل 4-2 أسابيع على الأقل من بدء العلاج المعتدل-أو جرعات عالية من القشرانيات السكرية الجهازية. يمكن للمرضى الذين يتناولون 20مغ بريدنيزون يوميًا (أو ما يعادله) تلقي لقاح الحلا النطاقي بأمان في أي وقت. بالإضافة إلى ذلك، وُجد أن داء الرشاشيات الغازية يتزايد في مرضى الانسداد الرئوي المزمن أثناء التقاقم المعالج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية.

يتم امتصاص جميع الكورتيكوستيرويدات الموضعية المتاحة حاليًا في الدورة الدموية الجهازية، وبالتالي يكون لها حتمًا بعض التأثير الجهازية، على الرغم من أن هذا أقل بكثير من تلك التي تظهر مع الكورتيكوستيرويدات الجهازية. يعتمد حدوث وشدة الآثار الجانبية الملحوظة على مدة الاستخدام والجرعة ونظام الجرعات والعقار المحدد المستخدم، إلى جانب تنوعات المريض الفردية. ومع ذلك، يبدو أن أعلى عامل خطر هو الاستخدام المطول. تعتمد الآثار الجانبية للكورتيكوستيرويدات الموضعية على الأنسجة وتشمل الجلوكوما وإعتام عدسة العين وضمور الأنسجة وتأخر التئام الجروح، بينما في الجرعات العالية، هناك خطر متزايد للإصابة بالعدوى الموضعية والجهازية، وقمع الغدة الكظرية (مرض أديسون علاجي المنشأ) وهشاشة العظام (الكسور).

لا يبدو أن تأخر النمو الملحوظ مع الكورتيكوستيرويدات الفموية يمثل مشكلة مع الكورتيكوستيرويدات الموضعية الحديثة، على الرغم من أنه قد يكون هناك انخفاض أولي في سرعة النمو عند بدء العلاج. في الوقت الحالي، يتم علاج معظم مرضى الربو ومرض الانسداد

الرئوي المزمن باستخدام ICS، بينما تقتصر المستحضرات الجهازية على مرضى الربو الحاد أو أثناء تفاقم هذه الأمراض مما يقلل من حدوث الآثار الجانبية.

تتمتع GCs المستنشقة الحديثة (ICS) بألفة عالية للمستقبلات، ويتم الاحتفاظ بها في المجاري الهوائية ويتم استقلابها سريعاً بعد امتصاصها من الجهاز الهضمي الذي يمثل مستوى أماناً جيداً حتى عند استخدامها في مرضى الربو الأكثر حدة وفي جرعات عالية من البخاخات أثناء تفاقم الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن. عادة ما تقتصر الآثار الجانبية التي تظهر مع ICSs على داء المبيضات الفموي البلعومي و / أو بحة الصوت. بشكل عام، ترتبط فعالية علاج ICS والآثار الجانبية ارتباطاً مباشراً بجرعة الأنسجة على الرغم من وجود بعض الأدلة على أن هذا قد يختلف باختلاف الدواء وملف المريض.

يزداد معدل حدوث الالتهاب الرئوي بشكل طفيف في مرضى الانسداد الرئوي المزمن الذين عولجوا باستخدام الجلوكوكورتيكويد المستنشق مقارنةً بالدواء الوهمي في معظم الدراسات، بغض النظر عن نوع الجلوكوكورتيكويد المستنشق المستخدم، مما يشير إلى وجود تأثير فئوي. تقدم العمر، وانخفاض مؤشر كتلة الجسم، وانخفاض FEV1 وكونك مدخناً حالياً، كلها عوامل مرتبطة بشكل مختلف بزيادة خطر الإصابة بالالتهاب الرئوي. بالمقارنة مع العلاج غير المتضمن ICS، يبدو أن علاج ICS مرتبط أيضاً بخطر الإصابة بالسل ولكن ليس بالإنفلونزا. علاوة على ذلك، قد يؤدي استخدام ICS إلى زيادة خطر الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي العلوي (URTI) في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن، ولكن يجب إجراء مزيد من التحقيق في هذا الأمر.

يتميز الجيل الثاني من الكورتيكوستيرويدات داخل الأنف بخصائص حركية دوائية تقلل من توافرها الحيوي الجهازية، مما يؤدي إلى الحد الأدنى من مخاطر الأحداث السلبية الجهازية.

توصي الدلائل الإرشادية لإدارة الربو باستمرار استخدام ICS في الحمل، مع امتلاك بوديزونيد لملف أمان جيد بشكل خاص. تشير البيانات الحديثة إلى تأثيرات صغيرة للربو و / أو استخدام أدوية الربو على التشوهات الخلقية؛ ومع ذلك، هناك القليل من البيانات المتاحة حول سلامة تركيبات ICS / LABA، والتي تستخدم بشكل متزايد في علاج الصيانة. يجب دائماً مراعاة نسبة المخاطر إلى الفوائد قبل وصف أي بخاخات كورتيكوستيرويد داخل الأنف أثناء الحمل. نظراً

لعدم وجود تجارب سريرية كافية على استخدام بخاخات الكورتيكوستيروئيد داخل الأنف أثناء الحمل، فقد تم اقتراح أن الاستخدام الأنفي لفلوتيكازون فوروات وموميتازون وبوديزونايد آمن إذا تم استخدامها بالجرعة العلاجية الموصى بها بعد التقييم الطبي المناسب. قد يكون بروبيونات فلوتيكازون داخل الأنف أيضًا خيارًا آمنًا في غياب الكورتيكوستيروئيدات الأنفية الأخرى.

وبالمثل، لم يلاحظ أي ارتباط بين استخدام الأمهات للكورتيكوستيروئيدات الموضعية للاستخدام الجلدي لأي فاعلية وزيادة في نتائج الحمل الضائرة، بما في ذلك طريقة الولادة، والشذوذ الخلقي، والولادة المبكرة، وموت الجنين. ومع ذلك، فإن الارتباط المحتمل بين الوزن المنخفض عند الولادة واستخدام الأمهات للكورتيكوستيروئيدات الموضعية القوية إلى القوية جدًا للجلد، خاصة عندما تكون الجرعة التراكمية للكورتيكوستيروئيدات الموضعية طوال فترة الحمل كبيرة جدًا، تستدعي مزيدًا من التحقيق. إلى جانب ذلك، فإن الأدلة تدافع بوضوح عن الاستخدام الحكيم للكورتيكوستيروئيدات الموضعية الخفيفة إلى المعتدلة للاستخدام الجلدي (إذا لزم الأمر) في الحمل والرضاعة، ولا يوجد خطر من حدوث أي ضرر على الجنين.

في الأمراض الجلدية، لا يزال "رهاب الستيروئيد" مصدر قلق كبير فيما يتعلق بالكورتيكوستيروئيدات الموضعية، خاصة فيما يتعلق بترقق الجلد (الأدوية الأكثر فعالية) والامتصاص الجهازى الذي يؤثر على النمو والتطور. يعد التسرع والتهاب الجلد التماسي التحسسي (بسبب رد الفعل التحسسي المتأخر) من المشاكل المحتملة الحقيقية في الممارسة السريرية عند استخدام الكورتيكوستيروئيدات الموضعية للأمراض الجلدية. وتجدر الإشارة أيضًا إلى أنه قد تم وصف فرط الحساسية التحسسي النادر للكورتيكوستيروئيدات الموضعية المطبقة على مواقع أخرى غير الجلد وحتى على الكورتيكوستيروئيدات الجهازية.

مجتمعةً، فإن الآثار الجانبية تحد بشكل خطير من قيمة العلاج طويل الأمد بالكورتيكوستيروئيدات الجهازية في حالة الالتهاب الشديد حيث تتأثر نسبة المخاطر / الفائدة. وقد أدى ذلك إلى الحاجة إلى تطوير عوامل جديدة لها قدرة مضادة للالتهابات من الكورتيكوستيروئيدات ولكن مع آثار جانبية أقل.

كان هناك بحث عن الكورتيكوستيروئيدات "المنفصلة" التي تؤثر بشكل انتقائي دون إجراء تفاعلات كبيرة، وبالتالي تقلل من مخاطر الآثار الجانبية الجهازية. تم الإبلاغ عن العديد من

SEGRAMs والتي تُظهر خصائص منفصلة في الخلايا البشرية وهي الآن في مرحلة التطوير السريري. يشير هذا إلى أن تطوير SEGRAMs بهامش أمان أكبر أمر ممكن وقد يؤدي إلى تطوير مركبات فموية قللت من الآثار الضارة. علاوة على ذلك، يبدو أن الكورتيكوستيروئيدات المستنشقة الأحدث المستخدمة اليوم، مثل فلوتيكازون (بروبيونات وفوروات) وموميثازون وبوديزونايد، أكثر فعالية في إعطاء التأثير الإيجابي من التفاعلات الجانبية، والتي قد تكون مسؤولة، على الأقل جزئيًا، عن اختيارها كمضادات قوية للالتهابات. هذه الكورتيكوستيروئيدات القوية الجديدة فعالة بشكل خاص كعوامل موضعية، وقد تجاوز استخدامها استخدام الكورتيكوستيروئيدات الفموية / الجهازية للعديد من الأمراض. هناك طريقة بديلة للحصول على عقاقير أكثر أمانًا وهي استخدام الأدوية اللينة، مثل ciclesonide، والتي يتم تنشيطها فقط في موقع الالتهاب. Ciclesonide هو كورتيكوستيرويد مستنشق حديثًا لعلاج الربو. Ciclesonide نفسه غير نشط ويحتاج إلى شطر بواسطة إسترات خاصة بالرئة من أجل الارتباط بـ GR. وفقًا لبيانات من متطوعين أصحاء ومرضى الربو، فإن السيكلسوناييد يؤثر على مستويات الكورتيزول في الدم بشكل أقل بكثير مقارنة ببيكلوميثازون ديبروبيونات أو بروبيونات فلوتيكازون، مما يشير إلى أن السيكلسوناييد قد يكون له تأثيرات جهازية أقل وبالتالي ملف أمان متفوق.

CORTICOSTEROIDS ADVERSE EFFECTS

Ophthalmic
 Exophthalmos, Glaucoma
 ↑ IOP, Cataract, Blurred vision
 Photosensitivity, Photopsia

Neurological
 Arachnoiditis, Convulsions
 Depression, Emotional Instability
 Euphoria, Headache, Insomnia
 Meningitis, Mood Swings
 Neuritis, Neuropathy

Skin And Soft Tissue
 Acne, Allergic Dermatitis
 Atrophy, Dry Scalp
 Edema, Facial Erythema
 Pigmentation, Striae
 Impaired Wound Healing
 Petechiae and Ecchymoses

Metabolism
 Negative Nitrogen Balance
 Hyperosmolar Non ketonic Coma

Allergic Reactions
 Anaphylactoid Reaction
 Anaphylaxis, Angioedema

Cardiovascular
 Bradycardia, Cardiac Arrest,
 Cardiac Arrhythmias, Tachycardia
 Cardiac Enlargement, Syncope
 Circulatory Collapse, Hypertension
 Congestive Heart Failure

Adipose Tissue
 Abnormal Fat Deposits

Female Reproductive System
 Menstrual Irregularities
 Stopage of Lactation

Musculoskeletal
 Aseptic Necrosis , Muscle Weakness
 Charcot-like Arthropathy
 Loss of Muscle Mass, Osteoporosis
 Pathologic Fracture, Steroid Myopathy

General Side Effects
 Increased Appetite
 and Weight Gain

Fluid and Electrolyte Disturbances
 Fluid Retention, Potassium Loss
 Hypertension
 Hypokalemic Alkalosis
 Sodium Retention

Endocrine (Adrenal Glands)
 Cushingoid State, Hirsutism
 Secondary Adrenocortical and
 Pituitary Unresponsiveness

Liver
 Hepatomegaly
 ↑ Serum Liver Enzymes

Endocrine (Pancreas)
 ↓ Carbohydrate Tolerance
 Latent Diabetes Mellitus
 ↑ Requirements For Insulin

Gastrointestinal
 Abdominal Distention
 Hiccups, Pancreatitis,
 Peptic Ulcer, Pancreatitis

Spermatogenesis
 Alteration in Motility
 and Number of Spermatozoa

الستيروئيدات القشرية هي العلاج الأكثر فعالية للأمراض المناعية والالتهابية المزمنة في الاستخدام الحالي. على الرغم من نجاحها على مدار السبعين عامًا الماضية، وخاصة منذ ظهور مركبات مهلجنة جديدة فعالة، فإن المخاوف بشأن الآثار الجانبية الضارة للكورتيكوستيروئيدات الجهازية قد حدثت من استخدامها على المدى الطويل. وقد أدى ذلك إلى زيادة استخدام الكورتيكوستيروئيدات الموضعية التي تستهدف موقع الالتهاب بدلاً من الإعطاء الجهازية. من المحتمل أن تحدث تحسينات في نسب المخاطر / الفوائد، حيث يصبح الفهم الأكبر لدور الاستبدال الكيميائي للكورتيكوستيروئيدات الاصطناعية واضحًا ويتم تطوير عقاقير أكثر فاعلية انتقائية للأنسجة. الأدوية التي تستهدف جوانب مميزة لوظيفة الكورتيكوستيروئيد، وتشغيل الجينات أو إيقاف تشغيلها، هي أيضًا قيد التطوير، جنبًا إلى جنب مع العوامل غير الستيرويدية التي تستهدف جوانب مختلفة من الاستجابة الالتهابية، من المحتمل أن تؤدي إلى عقاقير أكثر أمانًا مع تأثير جانبي أقل بكثير. ومع ذلك، حتى تصبح متاحة على نطاق واسع، من المرجح أن تظل الكورتيكوستيروئيدات الجهازية والموضعية الحالية هي العلاج الرئيسي لمعظم الأمراض الالتهابية الحادة والمزمنة.

9. المراجع References

1. Caramori G, Casolari P, Adcock I. Role of transcription factors in the pathogenesis of asthma and COPD. *Cell Commun Adhes.* 2013;20:21–40.
2. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:169–76.
3. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;237:171–96.
4. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42:15–31.
5. Adcock IM, Marwick J, Casolari P, Contoli M, Chung KF, Kirkham P, Papi A, Caramori G. Mechanisms of corticosteroid resistance in severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Curr Pharm Des.* 2010;16:3554–73.
6. Beck IM, Vanden Berghe W, Vermeulen L, Yamamoto KR, Haegeman G, De BK. Crosstalk in inflammation: the interplay of glucocorticoid receptor-based mechanisms and kinases and phosphatases. *Endocr Rev.* 2009;30:830–82.
7. Park SH, Aniwaniwan S, Loftus EV Jr. Advances in the use of biologics and other novel drugs for managing inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;37:65–71.
8. McGee S, Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. *Arch Intern Med.* 2008;168:1034–46.
9. Yennurajalingam S, Bruera E. Role of corticosteroids for fatigue in advanced incurable cancer: is it a ‘wonder drug’ or ‘deal with the devil’. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8:346–51.