الهرمونات الكظرية

تتكون غدة الكظر من قشر ولب، يفرز اللب الأدرينالين بشكل رئيس، بينما يقوم القشر بتصنيع وافراز نوعين رئيسين من الهرمونات الستيروئيدية هما الستيروئيدات القشرية الكظرية (الستيروئيدات السكرية والستيروئيدات المعدنية) والأندروجينات الكظرية. يتألف قشر الكظر من ثلاث مناطق تصنع مختلف الستيروئيدات من الكوليسترول ثم تفرزها. يضبط الإفراز بواسطة الهرمون النخامي الموجه لقشر الكظر ACTH والذي يسمى أيضا كورتيكوتروبين والذي يتحرر استجابة للهرمون المطلق للكورتيكوتروبين CRH الذي يفرز من الوطاء.

مضادات الالتهاب الستيروئيدية:

وهي الهرمونات السكرية لقشر الكظر Glucocorticoids ومشتقاتها الصنعية، وتضم مركبات عديدة منها:

أ- مركبات تعطى حقناً وعن طريق الفم مثل:

Hydrocortisone، Prednisone، Prednisolone، Methyl-Prednisolone، Dexamethasone، Betamethasone، Triamcinolone، Cortivasol، Beclomethasone.

ب- مركبات تعطى بشكل إنشاق لعلاج الربو مثل:

Beclomethasone، Dexamethasone، Flunisolide، Budesonide، Fluticasone

ج- مركبات تعطى إنشاق أنفي في علاج التهاب أنف تحسسي والتهاب جيوب أنفية مثل:

Prednisolone، Flunisolide، Fluticasone، Triamcinolone.

د- مركبات تهيأ بشكل كريمات ومراهم جلدية ويطلق عليها اسم الكورتيكوئيدات الجلدية مثل:

Fluocinolon، Fluocortolon، Diflucortolon، Clobetasol، كما أن بعض الكورتيكوئيدات التي تعطى حقنا وعن طريق الفم تحضر بشكل مراهم جلدية لعلاج الالتهابات الجلدية وحالات التحسس الجلدية كالـ Triamcinolone و Betamethasone وبعضها الآخر يحضر بشكل قطرات عينية لعلاج الإصابات العينية الالتهابية والتحسسية كالـ Dexamethasone والـ Betamethason.

آلية تأثير الستيروئيدات القشرية السكرية:

تدخل إلى الخلية وترتبط مع مستقبلاتها النوعية في سيتوبلازما الخلية، فيتشكل معقد ستيروئيد – مستقبل، يفعل هذا المعقد ثم يدخل إلى نواة الخلية ويتحد مع مستقبل نوعي على الكروماتين النووي مما يؤدي لتشكل RNAm نوعي وبالنتيجة اصطناع بروتينات نوعية مسؤولة عن التأثير الهرموني.

تأثيرات الستيروئيدات القشرية السكرية (الكورتيكوئيدات):

لها تأثيرات كثيرة:

1- التأثير المضاد للالتهاب والتحسس: وذلك عن طريق منعها اصطناع وتحرر العوامل الالتهابية والتحسسية مثل البروستاغلاندينات واللوكوترينات والهيستامين والبراديكينين والعامل المفعل للصفيحات (PAF).

2- التأثير المثبط للمناعة: الغليكوكورتيكوئيدات مواد مثبطة للمناعة، فهي تثبط تشكل النسيج اللمفاوي وتنقص عدد اللمفاويات T وB وتنقص تشكل الانترلوكينات I و II والانترفيرون كما تنقص تشكل الغلوبولينات المناعية (الأضداد) كما تثبط التفاعل بين مولدات الضد (المستضد) والأضداد. لكن وبسبب تأثيرها المثبط للمناعة تؤدي لانخفاض مقاومة العضوية تجاه الانتانات المختلفة الجرثومية والفيروسية والفطرية مما يؤدي لزيادة حدة تلك الانتانات.

3- تأثيرها على خلايا الدم: تحدث الستيروئيدات القشرية السكرية:

1- نقص تعداد اللمفاويات (T و B) والحمضات والأسسات.

2- زيادة في تعداد عديدات النوى والصفيحات والكريات الحمر وتركيز الخضاب.

4- تأثيرها على استقلاب السكريات والبروتينات والشحوم:

1- على السكريات: ترفع سكر الدم عن طريق زيادة استحداث الغلوكوز انطلاقا من الحموض الامينية الناتجة عن تقويض البروتينات، كما أنها تنقص الاستهلاك المحيطي للغلوكوز عدا في الدماغ والقلب، وتنقص أيضاً إفراز الأنسولين وتزيد تحرر الغلوكاكون كما تقوي تأثير الكاتيكولامينات الحالة للغليكوجين لذلك نجد أن نقص الستيروئيدات القشرية السكرية يسبب نقص في سكر الدم.

2- على استقلاب البروتينات: تزيد من تقويض البروتينات وتؤدي لضعف عضلي شديد كما أنها تنقص تصنيع البروتينات.

3- على استقلاب الشحوم: تزيد اصطناع الحموض الدسمة، وتزيد الامتصاص المعوي للشحوم وبذلك تسبب زيادة في شحوم الدم.

5- تأثيرها على التوازن المائي – الشاردي: تحدث الغليكوكورتيكوئيدات:

1- احتباس صوديوم وماء

2- نقص K الدم (زيادة طرح K)

3- نقص كالسيوم الدم فهي تنقص امتصاص الكالسيوم على مستوى الأمعاء وتزيد اطراحه الكلوي

4- نقص فوسفور.

6- تأثيرها على المحوروطاء – نخامى – قشر الكظر: تثبط المحور وطاء – نخامى – قشر الكظر فهي:

أ- تثبط إفراز الـ ACTH من النخامى محدثة لاتنسج في قشر الكظر وتثبيط اصطناع الهرمونات القشرية السكرية والمعدنية، ويشاهد ذلك بكثرة مع الـ Dexamethasone والـ Cortivasol.

ب- تثبط إفراز الـ TSH وتؤدي لقصور درق

ج- تثبط تحرر الـ Calcitonin وتنقص تثبت الكالسيوم على العظم.

7- التأثير على العضلات والعظام: تحدث الستيروئيدات القشرية السكرية ضعف عضلي شديد يعود لزيادة تقويض البروتينات ونقص البوتاسيوم الناجم عن زيادة اطراحه في البول. كما أنها تثبط امتصاص الكالسيوم في الأمعاء وتزيد اطراحه في البول وتزيد تقويض البروتينات العظمية (بروتينات المطرق العظمي) الأمر الذي يؤدي لحدوث تخلخل عظام.

8- التأثير على الأوعية: تحدث تقبض وعائي شرياني وتزيد من تأثر الأوعية بالمقبضات الوعائية كالأنجيوتنسين II والكاتيكولامينات وتؤدي بالتالي لارتفاع في الضغط الشرياني.

9- التأثير على المعدة: تزيد إفراز حمض كلور الماء والببسين، وتنقص اصطناع وإفراز المخاط الواقي وبذلك تساعد على حدوث القرحات والنزف الهضمي.

10- التأثير على الجملة العصبية المركزية: تنبه الجملة العصبية المركزية وتسبب النشوة والأرق والقلق والاكتئاب والهياج النفسي، وتسهل حدوث الاختلاجات وبذلك تفاقم الأمراض النفسية والصرع. وتملك الستيروئيدات القشرية السكرية تأثير فاتح شهية للطعام بمعاكستها للهيستامين والسيروتونين وبزيادتها الإفراز الحمضي للمعدة، كما تخفض الحرارة بتثبيطها اصطناع البروستاغلاندينات وإنقاصها اصطناع وتحرر الانترلوكينات.

الاستعمالات الدوائية:

تعطى الغليكوكورتيكوئيدات في مجالات كثيرة منها:

1- لعلاج قصور قشر الكظر وذلك لتعويض النقص في الهرمون الطبيعي ويعطى هنا الـ Hydrocortisone مع ستيروئيد قشري معدني هو Fludrocortisone.

2- تشخيص تناذر Cushing: ويستخدم لذلك اختبار التثبيط بالـ Dexamethasone حيث يثبط الـ Dexamethasone تحرر الكورتيزول عند المصابين بتناذر كوشينغ المعتمد على النخامى أي الناجم عن فرط إفراز ACTH ولكن لا يمكنه تثبيط إفراز الكورتيزول إذا كان تناذر كوشينغ ناجم عن ورم كظري.

3- تعطى كأدوية مضادة للالتهاب في جميع الحالات الالتهابية.

4- تعطى كأدوية مضادة للحالات التحسسية مثل الربو، الصدمة التأقية (تقوي تأثير الأدرينالين)، التهاب أنف تحسسي، التهاب ملتحمة تحسسي، الاكزيما، لدغ الحشرات، التحسس الدوائي (مختلف حالات التحسس).

5- تعطى كأدوية مضادة للسرطانات في: ابيضاضات الدم اللمفاوية، ورم النقي المتعدد، واللمفوما.

6- تعطى لعلاج الأمراض الدموية مثل: فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، نقص المعتدلات، ونقص الصفيحات مجهول السبب.

7- تعطى كأدوية مثبطة للمناعة: لمنع رفض الطعوم في عمليات زرع الأعضاء، وفي علاج الأمراض المناعية الذاتية كالوهن العضلي الوبيل والصداف والذئبة الحمامية الجهازية والتهاب المفاصل الرثياني.

8- تعطى في الوذمات الدماغية

9- تعطى في التناذر النفروزي

10- تعطى لعلاج الاقياءات الناجمة عن المعالجة الكيميائية للسرطانات حيث يستخدم الDexamethasone و الMethyl – Prednisolone.

11- لعلاج فرط كالسيوم الدم الحاد

12- تسريع نضج الرئة عند الخدج

الآثار الجانبية للغليكوكورتيكوئيدات:

يزداد احتمال حدوثها مع طول مدة الاستعمال وزيادة المقدار وتشمل هذه الآثار:

1- تناذر Cushing: عودة توزع شحم الجسم، الوجه البدري، الشعرانية، العد، الأرق، زيادة الشهية.

2- لاتنسج في قشر الكظر مما يعرض لقصور كظري حاد عند التوقف الفجائي عن تناولها.

3- اضطرابات عصبية ونفسية: نرفزة، قلق، أرق، اكتئاب، اختلاجات.

4- آثار هضمية: التهاب معدة، قرحات، نزف هضمي

5- تأهب لحدوث الانتانات وزيادة حدة الانتانات الجرثومية والفيروسية والفطرية

6- آثار دموية: يحدث نقص في اللمفاويات T و B وزيادة في المعتدلات والصفيحات والكريات الحمر والخضاب وبذلك تزداد قابلية الدم للتخثر

7- آثار عينية: الزرق والساد (بالاستعمال الموضعي والعام)

8- ارتفاع سكر الدم وتفاقم الداء السكري

9- تخلخل العظام

10- تفاقم الصرع والأمراض النفسية

الآثار الجانبية للغليكوكورتيكوئيدات الجلدية:

يزداد احتمال حدوثها مع طول مدة الاستعمال وباتساع مكان تطبيقها وبشدة فعالية المركب المستخدم وتشمل هذه الآثار:

1- لا تنسج جلدي (ضمور بشرة)

2- تشققات جلدية

3- تأخر اندمال الجروح (بسبب نقص تشكل المصورات الليفية ونقص اصطناع الكولاجين)

4- نقص تصبغ الجلد

5- شعرانية

6- حدوث انتانات إضافية جرثومية وفطرية وفيروسية.

مضادات استطباب الغليكوكورتيكوئيدات:

1- ارتفاع الضغط الشرياني

2- القرحات المعدية العفجية أو سوابق إصابة قرحية.

3- قصور القلب

4- القصور الكلوي

5- تشمع الكبد

6- الأمراض النفسية Psychose الشديدة

7- السكري المعتمد على الأنسولين والمصحوب بحماض خلوني

8- السل

9- بعض الإصابات الفيروسية كالإصابة بحمة الحلأ بأنواعها (الحلأ البسيط - الحماق -الحماق المنطقي)

10- تخلخل العظام

11- الصرع

12- الحمل (الثلث الأول) والإرضاع.

الهورمونات القشرية المعدنية Mineralocorticoids:

تؤثر الستيروئيدات القشرية المعدنية على استقلاب الماء والشوارد فتسبب حبس الصوديوم والماء وطرح للبوتاسيوم.

وتضم:

1- الـ Aldosterone: الستيروئيد القشري المعدني الرئيس في جسم الانسان.

2- Deoxycorticosterone: عبارة عن طليعة طبيعية للألدوستيرون، يعطى في قصور قشر الكظر بالمشاركة مع الـ Hydrocortisone حيث يعوض النقص الحاصل في الهورمون القشري المعدني الطبيعي Aldosterone. يعطى حقناً عضلياً.

3- Fludrocortisone: ستيروئيد معدني صنعي قوي يمتلك بعض الفعالية القشرية السكرية. يعطى في علاج قصور قشر الكظر بالمشاركة مع الـ hydrocortisone أو غيره من الستيروئيدات القشرية السكرية الصنعية كالـ Dexamethason، وهو الستيروئيد القشري المعدني الأكثر استخداماً في المعالجة ويعطى عن طريق الفم.

الآثار الجانبية: تحدث الستيروئيدات القشرية المعدنية:

1- وذمات وارتفاع في الضغط الشرياني بسبب حبسها للصوديوم والماء

2- وهن عضلي

3- حدوث لانظميات قلبية بسبب نقص البوتاسيوم.

معاكسات الهورمونات القشرية الكظرية:

يمكن معاكسة تأثيرات الهورمونات القشرية الكظرية اما بتثبيط اصطناعها أو بحصار مستقبلاتها

أولاً- مثبطات اصطناع الهورمونات القشرية الكظرية:

1- Metyrapone:

يثبط اصطناع كل من الـ Cortisol والـ Aldosterone بحصاره أنزيم 11-β-Hydroxylase الذي يتدخل في المرحلة النهائية للاصطناع، مما يؤدي لارتفاع تراكيز كل من 11-Deoxycortisol و 11-Deoxycorticosterone والأندروجينات الكظرية.

يعطى في علاج تناذر Cushing. تشمل تأثيراته الجانبية كل من الشعرانية بسبب زيادة اصطناع الأندروجينات الكظرية، واحتباس الصوديوم والماء بسبب زيادة اصطناع الـ Deoxycorticosterone، بالإضافة الى الاضطرابات الهضمية.

2- Aminogluthethimide:

يثبط اصطناع كل الستيروئيدات الفعالة هرمونياً بتثبيطه تحول الكوليسترول إلى Pregnenolone (المرحلة الأولى لاصطناع الهورمونات الستيروئيدية)، من خلال تثبيطه لأنزيمات الـDesmolase. كذلك فهو يثبط اصطناع الاستروجينات بتثبيطه لأنزيم الـAromatase الذي يحول الأندروجينات إلى استروجينات.

استعماله:

1- في علاج تناذر Cushing

2- في علاج أورام قشر الكظر (يثبط اصطناع الستيروئيدات القشرية الكظرية)

3- في علاج سرطان الثدي المعتمد على الاستروجين (لكونه يثبط اصطناع الأستروجين)

3- Ketoconazole:

مضاد فطري، يثبط بالمقادير المرتفعة اصطناع كل الهورمونات الستيروئيدية الكظرية والقندية، وذلك بتثبيطه لأنزيمات الـHydroxylase المسؤولة عن الاصطناع (يثبط الجملة الانزيمية Cytochrom p450).

استعماله:

1- في علاج الإصابات الفطرية الجهازية والسطحية والوقاية منها.

2- في علاج تناذر Cushing

4- Trilostane:

يثبط اصطناع الهرمونات الستيروئيدية الكظرية والقندية وذلك من خلال تثبيطه لأنزيم 3β-17hydroxysteroid dehydrogenase.

ثانياً- حاصرات مستقبلات الستيروئيدات القشرية الكظرية:

1- Mifepristone:

عبارة عن ستيروئيد صنعي، مضاد قوي للستيروئيدات القشرية السكرية؛ إذ يعاكس تأثيراتها من خلال محاصرته لمستقبلات الكورتيزول. كما يملك أيضا تأثير مضاد للبروجستيرون، من خلال محاصرته لمستقبلات البروجستيرون ومنع تأثيراته.

استعماله:

1- يعطى لإحداث الإجهاض بمفرده أو بالمشاركة مع الـGemeprost (بروستاغلاندين E1)

2- يعطى كمانع حمل فموي جرعة وحيدة كل شهر في منتصف الطور اللوتيئيني.

3- يعطى عن طريق الفم في علاج تناذر Cushing (يعاكس تأثير الـCortisol).

2- الـ Spironolactone:

مضاد الدوستيرون يحاصر مستقبلات الألدوستيرون ويثبط اصطناعه كما يثبط اصطناع التستوستيرون ويحاصر مستقبلاته (مضاد أندروجين)

استعمالاته: ذكرت مع المدرات البولية ونشير هنا إلى أنه يعطى:

1- لعلاج فرط الدوستيرون الدم

2- الشعرانية عند النساء

3- Eplerenone:

مضاد الدوستيرون يحاصر بشكل انتقائي مستقبلات الألدوستيرون (لا يثبط اصطناع الألدوستيرون والتستوستيرون)، ليس له تأثير مضاد اندروجين.

استعماله:

يستخدم كمدر بولي يطرح الصوديوم ويوفر البوتاسيوم في علاج ارتفاع الضغط الشرياني وهو بعكس الـ Spironolactone لا يسبب التثدي عند الرجل ولا اضطرابات الطمث عند المرأة.