

الجامعة السورية الخاصة - كلية الطب البشري

علم الأدوية 2

الفصل الثاني 2017 /2018

د. وائل الأغواني

المحاضرة الثالثة:

قشر الكظر: الستيروئيدات القشرانية Adrenocorticosteroids

ADRENOCORTICAL HORMONES

هرمونات قشر الكظر

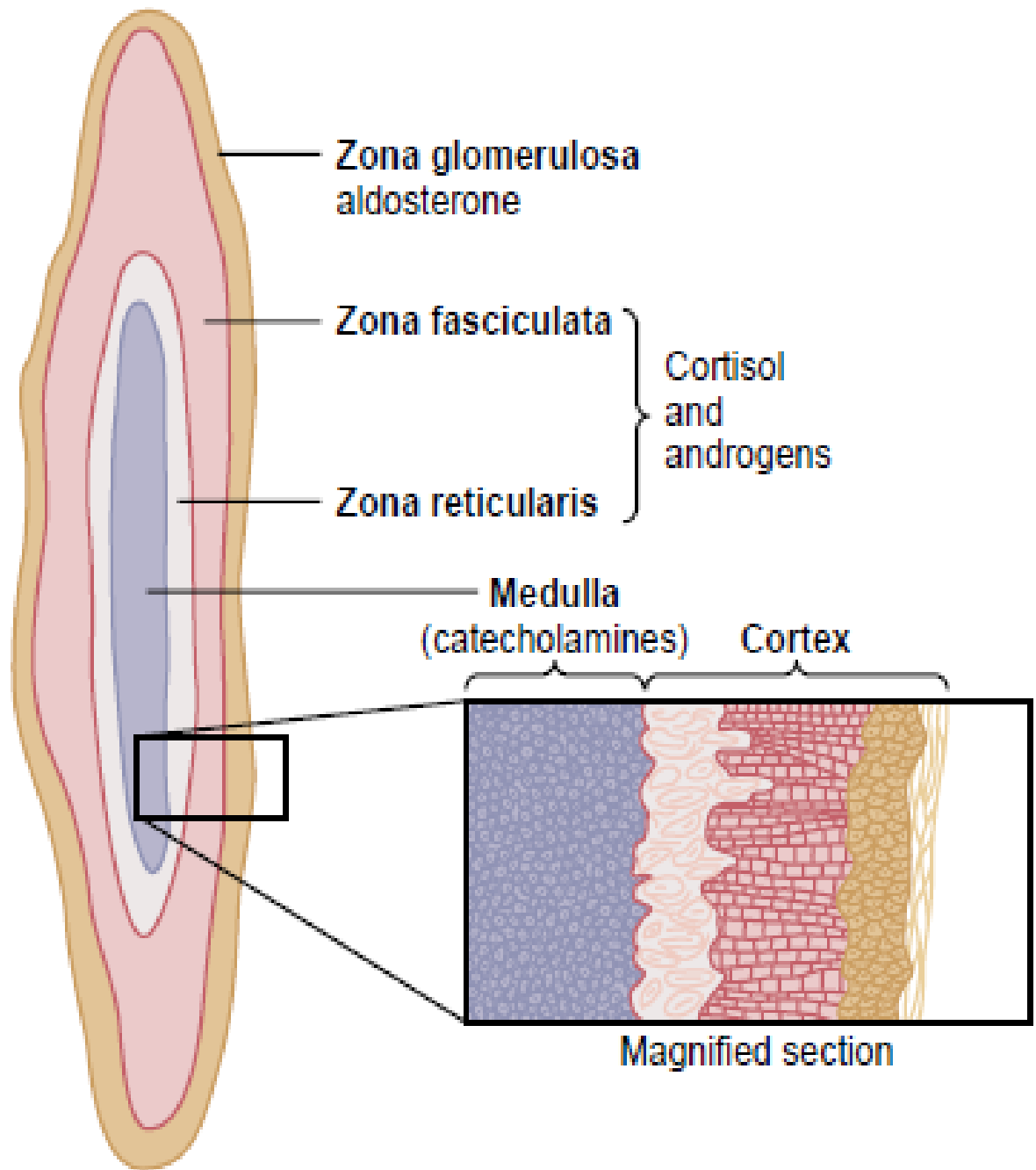
هناك غدتين كظريتين في الجسم، كل واحدة منها تزن 4 غرام، وتتوضع عند القطب العلوي لكل كلية.

وكما يظهر في الشكل 1، كل غدة مكونة من جزئين متميزين: لب الكظر وقشر الكظر. لب الكظر يشكل حوالي 20% من الغدة الكظرية، يرتبط وظيفياً بالجهاز العصبي الودي، وهو يفرز هرمونات الايبينفرين والنورايبينفرين استجابة للتنبية الودي.

إن لب الكظر يفرز مجموعتين مختلفتين كلياً من الهرمونات، وتدعى جميعها بالهرمونات القشرانية **corticosteroids**.

هذه الهرمونات يتم تصنيعها من الكوليسترول، ولها تقريبا نفس الصيغة العامة الكيميائية. ولكن على أية حال، هناك اختلافات طفيفة في بنيتها الجزيئية تعطي وظائف متنوعة ومهمة.

الشكل 1
إفراز الستيروئيدات
القشرانية من طبقات
قشر الكظر



الستيرويدات القشرانية السكرية **GLUCOCORTICOIDS** والقشرانية المعدنية **MINERALOCORTICOIDS**

هناك نمطان رئيسان للهرمونات القشرانية والتي يتم إفرازها من قشر الكظر، القشرانيات المعدنية **mineralocorticoids**، والقشرانيات السكرية **glucocorticoids**. بالإضافة إلى ما سبق، فإن كميات ضئيلة من الهرمونات الجنسية يتم إفرازها أيضاً من قشر الكظر، خاصة الأندروجينات **androgenic hormones**، والتي تبدي في الجسم تقريبا نفس تأثيرات هرمون الذكورة التستوستيرون **testosterone**. ولكن لها أهمية قليلة.

إن القشرانيات المعدنية **mineralocorticoids** قد حازت هذا الاسم بسبب تأثيرها على الأملاح او الكهرليات في الجسم، خاصة السوائل خارج الخلية والصوديوم والبوتاسيوم.

أما القشرانيات السكرية **glucocorticoids**، فقد حازت اسمها لأنها تبدي تأثيراً هاماً يتمثل برفع سكر الدم. كما أن لها تأثيراً إضافياً مهماً على استقلاب البروتينات والدهم يعادل في أهميته تأثيرها على السكريات.

لقد تم عزل أكثر من 30 ستيررويد قشري من قشر الكظر، ولكن هناك اثنان فقط لهما أهمية استثنائية لوظائف الغدد الصم في جسم الانسان: الألدوستيرون **aldosterone**، وهو الستيرويد القشري المعدني الرئيسي. والكورتيزول **cortisol**، وهو الستيرويد القشري السكري الرئيسي.

SYNTHESIS AND SECRETION OF ADRENOCORTICAL HORMONES

تصنيع وإفراز القشرانيات الكظرية

لقشر الكظر ثلاث طبقات متميزة يظهرها الشكل رقم 1.

1- الطبقة الأولى *zona glomerulosa*: طبقة رقيقة من الخلايا المتموضعة مباشرة تحت الكبسولة، تؤلف حوالي 15% من قشر الكظر. هذه الخلايا تفرز كميات مهمة من الألدوستيرون. يتم التحكم أساساً بإفرازها بالتراكيز خارج السيتوبلاسمية من مركب الأنجيوتنسين *angiotensin II* والبوتاسيوم، حيث أن كلاهما يحرزان على إفراز الألدوستيرون.

2- الطبقة الثانية *zona fasciculata*: وهي الطبقة المتوسطة والأكثر ثخانة في القشر. تشكل حوالي 75% من قشر الكظر وتفرز الكورتيزول *cortisol* ومركب *corticosterone* (ستيروئيدات قشرانية سكرية). وكميات ضئيلة من الأندروجينات والاستروجينات. يتم التحكم بإفراز هذه الطبقة وبدرجة كبيرة من قبل محور الوطاء- نخامة عبر هرمون الـ **ACTH**.

3- الطبقة الثالثة *zona reticularis*: وهي الطبقة الأعمق في القشر، تفرز بعض الأندروجينات والاستروجينات.

يتم التحكم بإفراز الألدوستيرون والكورتيزول بآليات مستقلة ومختلفة.

هناك عوامل مثل **angiotensin II** والذي بشكل نوعي يزيد إنتاج **الألدوستيرون** ويسبب تضخم الطبقة المفرزة له وبدون أي تأثير على الطبقات الأخرى.

وبشكل مشابه، فإن عوامل مثل الـ **ACTH** تزيد إفراز **الكورتيزول** وتسبب تضخم الطبقة المفرزة له.



الستيروئيدات القشرانية السكرية المفرزة طبيعياً: **CORTISOL (HYDROCORTISONE)** الكورتيزول

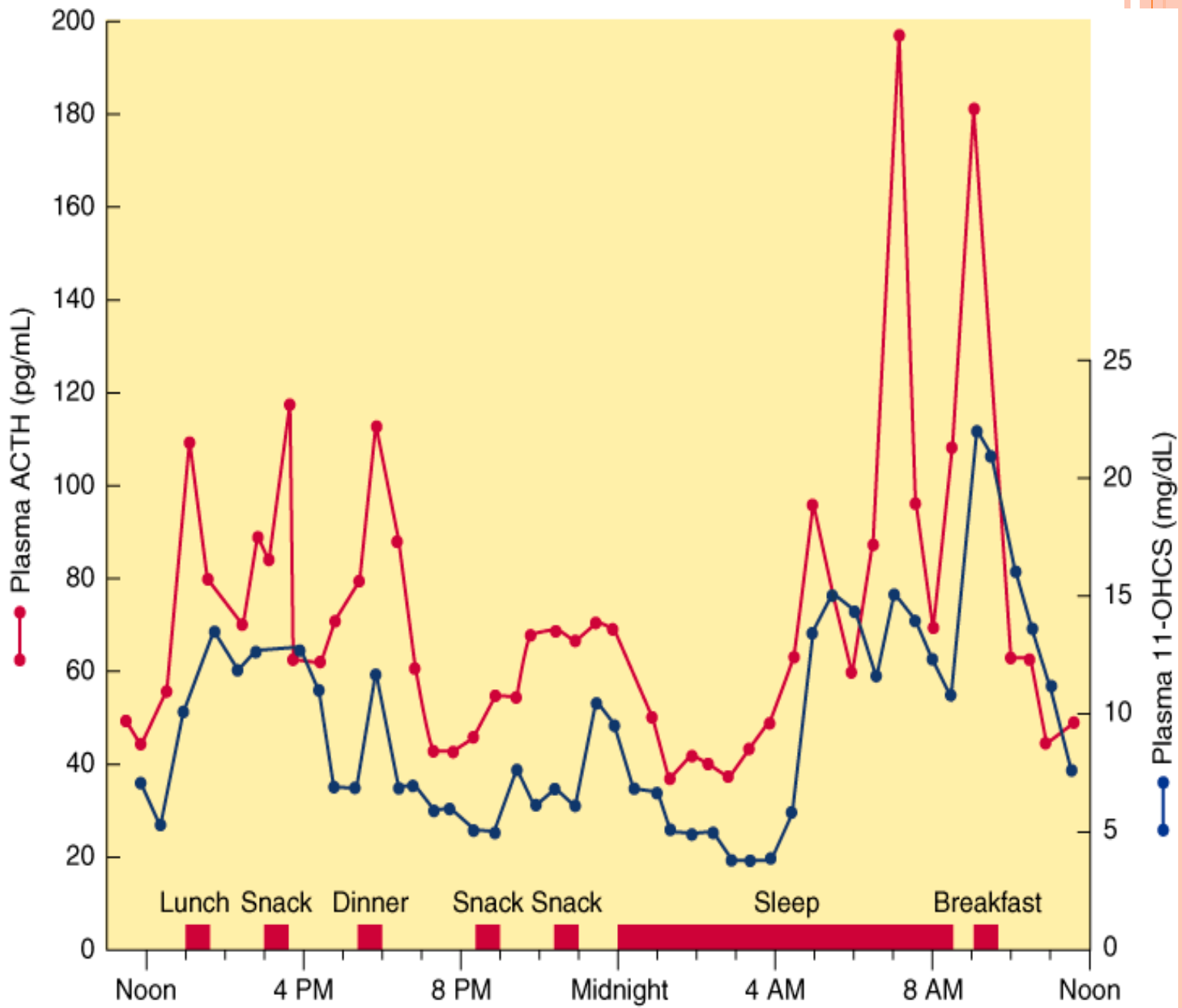
الكورتيزول (يدعى أيضاً **الهيدروكورتيزون hydrocortisone**)
يبيد مجموعة واسعة من التأثيرات الفيزيولوجية تتضمن النواحي
الاستقلابية، الوظائف القلبية، النمو والمناعة.
يتم التحكم بإفرازه وبشكل محكم من الجهاز العصبي المركزي، والذي
هو حساس جداً للتلقيم السلبي الراجع الآتي من كميات الكورتيزول
الموجودة بالدوران وكميات القشرانيات السكرية التصنيعية المقدمة
خارجياً إلى الدوران.
يتم تصنيعه بدءاً من الكوليسترول.

عند الانسان البالغ الطبيعي، وبغياب عوامل الشدة النفسية، فإن إفرازه اليومي يبلغ 10-20 مغ، ويتبع معدل إفرازه اليومي نظاماً يومياً متغيراً ويكون محكوماً بنبضات إفرازية من الـ **ACTH**، والتي تبلغ ذروتها صباحاً، الشكل 2.

في البلاسما، فإن **الكورتيزول** يرتبط ببروتينات خاصة تدعى **CBG**. والتي ترتبط مع حوالي 90% من الكورتيزول الدوراني، وما تبقى من **الكورتيزول** غير المرتبط هو الذي سيعطي التأثيرات الفيزيولوجية.

إن العمر النصفى للكورتيزول في الدوران هو حوالي 60-90 دقيقة ويمكن أن تزداد عندما يتم تقديم الهيدروكورتيزون (المكافئ الصيدلاني التصنيعي للكورتيزول) بكميات كبيرة، أو في حالات الشدة النفسية وقصور الدرق.

الشكل 2:
تأرجحات إفراز
الكورتيزول وعلاقته مع
الـ ACTH.



التأثيرات الفيزيولوجية PHYSIOLOGIC EFFECTS

تملك الستيروئيدات القشرانية السكرية **glucocorticoids** مجموعة واسعة من التأثيرات لأنها تؤثر على عمل معظم الخلايا في الجسم.

وتعود معظم تأثيراتها الفيزيولوجية الاستقلابية المشاهدة عقب إفرازها أو حقنها إلى تأثيراتها المباشرة على الخلايا.

إن معظم تأثيرات القشرانيات السكرية معتمدة على الجرعة وتصبح أكبر وأوضح عندما يتم تقديمها بكميات كبيرة في الاستخدام العلاجي.



METABOLIC EFFECTS التأثيرات الاستقلابية

إن القشرانيات السكرية لها تأثير هام ومعتمد على الجرعة على استقلاب كل من السكريات، البروتينات، والدهون. ونفس هذه التأثيرات مسؤولة عن بعض الآثار الجانبية الخطيرة عند استخدامها بجرعات علاجية أحياناً.

تنبه القشرانيات السكرية عملية تصنيع الجلوكوز *gluconeogenesis* وعملية تصنيع الغليكوجين في حالات الصيام. كما أنها تحرر الحموض الأمينية الحرة خلال عملية تقويض (تفكك) العضلات.

القشرانيات السكرية ترفع مستوى سكر الدم وتنبه إفراز الأنسولين وتثبط قبط (أخذ) الجلوكوز من قبل خلايا العضلات، بينما تنبه إفراز هرمون الليباز *lipase*، والذي يحلل الدهون *lipolysis*. إن زيادة إفراز الأنسولين تنبه عملية تصنيع الدهون وبدرجة أقل تثبط تحلل الدهون، مما يقود إلى زيادة صافية في ترسب الدهون مترافقة مع زيادة تحرر الحموض الدسمة إلى الدوران.

إن النتائج السابقة بشكلها النهائي الصافي تكون أكثر أهمية في حالات الصيام، عندما يكون هناك إمداد بالجلوكوز آت من عملية تصنيع الجلوكوز، تحرر للحموض الأمينية من تقويض العضلات، تثبيط أخذ الجلوكوز من الأعضاء والأنسجة المحيطة، تنبيه عملية تحلل الدسم، وجميع ما سبق يسهم في تثبيت كميات كافية من إمداد الجلوكوز إلى الدماغ.

CATABOLIC AND ANTIANABOLIC EFFECTS

التأثيرات التقويضية والمضادة للبناء

للستيروئيدات القشرانية تأثيرات مضادة للبناء البروتيني ومقوضة خاصة في النسيج اللمفاوية والضاامة والعضلات والشحوم المحيطية والجلد.

إن الكميات الكبيرة من القشرانيات السكرية تقود إلى نقص الكتلة العضلية وإلى ضعف وترقق الجلد. التأثيرات المقوضة على العظام تقود إلى هشاشة العظام osteoporosis. وتشكل عائقاً أمام الاستخدام العلاجي طويل الأمد لهذه الهرمونات.

عند الأطفال تؤدي هذه الهرمونات إلى ضعف النمو، ويمكن معاكستها بتقديم هرمون النمو.

ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECTS

التأثيرات المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة

تنقص القشرانيات السكرية وبشكل قوي مظاهر الالتهاب *inflammation*. وهذا يعود إلى تأثيرها الجوهرى على تراكيز وتوزع ووظائف الكريات البيضاء وعلى تأثيرها المثبط للوسائط الالتهابية خاصة السيتوكينات وغيرها.

إن الالتهاب وبغض النظر عن سببه، يتميز بخروج السوائل من الأوعية وارتشاح للكريات البيضاء إلى النسيج المصابة. هذه الأحداث يتم تواسطها بواسطة سلسلة معقدة من التداخلات ما بين الكريات البيضاء والخلايا البطانية، وجميعها يتم تثبيطها بالقشرانيات السكرية.

بعد جرعة مفردة من ستيرويد قشراني قصير التأثير فإن تركيز العدلات *neutrophils* في الدوران يزداد بينما تركيز اللمفاويات التائية والبائية وغيرها سينقص.

ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECTS

التأثيرات المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة

القشرانيات السكرية تثبط أيضاً وظيفة البالعات **macrophages** والخلايا المقدمة للأضداد، حيث تنخفض قدرة هذه الخلايا على الاستجابة للمستضدات. والتأثير على البالعات يكون واضحاً بشكل خاص حيث تنخفض قدرتها على بلعمة وقتل الأجسام الدقيقة وعلى افراز عامل النخر الورمي **tumor necrosis factor**.

وبالإضافة لما سبق من تأثير على وظائف الكريات البيضاء، فإن الستيروئيدات القشرانية تؤثر على الاستجابة الالتهابية بإنقاص تصنيع البروستغلاندينات، اللوكوترينات.

التأثيرات المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة

- الستيروئيدات القشرانية تسبب التقبض الوعائي حينما يتم تطبيقها مباشرة على الجلد، ربما بسبب تثبيطها لتمزق خلايا ماست. كما أنها تنقص النفوذية الشعرية الوعائية بإنقاص مقدار الهيستامين المتحرر من خلايا ماست.
- إن التأثيرات المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة يعود إلى تأثيراتها الموصوفة أعلاه.
- إن التأثيرات المضادة للالتهاب والتأثيرات المثبطة للمناعة لهذه الستيروئيدات له تطبيقات علاجية واسعة، لكنه أيضاً مسؤول عن معظم التأثيرات الجانبية الخطيرة.

تأثيرات أخرى OTHER EFFECTS

- للستيروئيدات القشرانية تأثيرات هامة أخرى على الجهاز العصبي، حيث يتميز قصور الكظر بحدوث تراجع في النشاط الكهربائي الدماغي وحالة من الاكتئاب. أما زيادة مقدار الستيروئيد القشراني فيؤدي إلى اضطرابات سلوكية، تتميز بداية بالأرق والشمق **euphoria**، ثم الاكتئاب.
- الكميات الكبيرة من الستيروئيدات القشرانية تترافق مع تطور القرحة الهضمية، بسبب محتمل وهو التثبيط المناعي ضد جرثومة *Helicobacter pylori*.
- كما أنها تحفز على إعادة توزع الشحوم في الجسم، خاصة إلى الوجه وأعلى الكتفين. وتعاكس أيضاً تأثير الفيتامين D على امتصاص الكالسيوم.
- بالإضافة إلى تأثيرها على الكريات البيضاء، فإنها تزيد عدد الكريات الحمراء والصفائح.

SYNTHETIC CORTICOSTEROIDS

الستيروئيدات القشرانية التصنيعية

- الستيروئيدات القشرانية السكرية باتت مركبات هامة للاستعمال في العديد من الحالات الالتهابية والاضطرابات المناعية والدموية وغيرها.
- وهذا ما أدى إلى تطوير العديد من الستيروئيدات التصنيعية بخواص مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة.

الفارماكوديناميك Pharmacodynamics

إن الأفعال الدوائية للستيروئيدات التصنيعية مشابهة لتأثيرات الكورتيزول. ولكن يختلف نسبة الفعالية الستيروئيدية السكرية *glucocorticoid* إلى الفعالية الستيروئيدية الملحية *mineralocorticoid*.

بعض الستيروئيدات القشرانية الطبيعية والتصنيعية مع القوة بالنسبة لكل واحد مقارنة بالهيدروكورتيزون

SHORT TO MEDIUM-ACTING Glucocorticoids

	Anti-Inflammatory	Salt-Retaining	Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	20	Oral, injectable, topical
Cortisone	0.8	0.8	25	Oral
Prednisone	4	0.3	5	Oral
Prednisolone	5	0.3	5	Oral, injectable
Methylprednisolone	5	0.25	4	Oral, injectable

SOME COMMONLY USED NATURAL AND SYNTHETIC CORTICOSTEROIDS FOR GENERAL USE

Intermediate-acting glucocorticoids

	Anti-Inflammatory	Salt-Retaining	Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
Triamcinolone	5	0	4	Oral, injectable, topical
Fluprednisolone	15	0	1.5	Oral



SOME COMMONLY USED NATURAL AND SYNTHETIC CORTICOSTEROIDS FOR GENERAL USE

Long-acting glucocorticoids

	Anti-Inflammatory	Salt-Retaining	Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
Betamethasone	25-40	0	0.6	Oral, injectable, topical
Dexamethasone	30	0	0.75	Oral, injectable, topical



SOME COMMONLY USED NATURAL AND SYNTHETIC CORTICOSTEROIDS FOR GENERAL USE

Mineralocorticoids

	Anti-Inflammatory	Salt-Retaining	Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
Fludrocortisone	10	250	2	Oral,
Desoxycorticosterone acetate	0	20	2	injectable

