

الجامعة السورية الخاصة - كلية الطب البشري

علم الأدوية 2

الفصل الأول 2019 / 2020

د. وائل الأغواني

المحاضرة الرابعة:

قشر الكظر: الستيروئيدات القشرانية Adrenocorticosteroids

الاستعمالات الدوائية السريرية للقشرانيات

تشخيص ومعالجة اضطرابات وظائف الكظر

Adrenocortical Insufficiency

قصور قشر الكظر

○ القصور المزمن (داء أديسون) (Addison's disease)

إن قصور قشر الكظر المزمن **Chronic adrenocortical insufficiency** يتم تمييزه بالضعف، التعب، فقدان الوزن، هبوط الضغط وعدم القدرة على تثبيت مستويات سكر الدم خلال فترة الصيام. عند هؤلاء الأشخاص، فإن أي تنبيه يحدث بواسطة المرض أو حالة التهابية يمكن أن تنتج قصور كظري حاد مع صدمة دورانية وقد تحدث الوفاة.

في قصور الكظر الأولي، فإن **hydrocortisone** بكميات 20-30 ملغ يجب إعطاؤه يومياً، مع ضرورة زيادة الجرعة خلال فترات الشدة **stress**.

وعلى الرغم من أن الهيدروكورتيزون يملك بعض الفعالية الملحية **mineralocorticoid activity**، إلا أن المعالجة يجب أن يضاف لها مقادير مناسبة من الهرمونات الحابسة للأملاح مثل **fludrocortisone**.

إن القشرانيات السكرية ذات الفعل الطويل والقوي (ديكساميثازون) والخالية من من الخاصية الملحية، لا ينبغي تقديمها لهؤلاء المرضى.

تشخيص ومعالجة اضطرابات وظائف الكظر

Adrenocortical Insufficiency

قصور قشر الكظر

○ ACUTE القصور الحاد:

عندما يتم الاشتباه ثم تحديد أن هناك حالة من القصور الكظري الحاد ***acute adrenocortical insufficiency***، فإن المعالجة يجب أن تبتدئ فوراً. وتكون المعالجة بكميات كبيرة من الهيدروكورتيزون المقدم لا حشويًا، بالإضافة إلى تصحيح خلل السوائل والكهرليات.

يتم تقديم ***Hydrocortisone sodium succinate*** بجرعات تبلغ 100 ملغ عبر الوريد كل 8 ساعات حتى يتم تثبيت وضع المريض. ويتم بعدها إنقاص الجرعة تدريجياً للوصول إلى جرعة ثابتة خلال 5 أيام.

CUSHING'S SYNDROME متلازمة كوشينغ

إن متلازمة كوشينغ **Cushing's syndrome** هي عادة تضخم نسيجي للغدة الكظرية يكون تالياً secondary لتضخم ورمي إفرازي للـ ACTH للغدة النخامية (وهذا ما يدعى بداء كوشينغ **Cushing's disease**). ولكنه يحدث أحياناً بسبب ورم أو تضخم نسيجي للغدة الكظرية أو إفراز منتبذ ectopic لهرمون الـ ACTH تحدثه بعض الأورام الأخرى.

إن الأعراض والمظاهر في هذه الحالة ستكون مرتبطة بوجود كميات فائضة من الستيروئيدات القشرانية السكرية.

حينما يصبح إفراز القشرانيات السكرية متميزاً ومطولاً، فإن الوجه المدور والبدانة في منطقة الجذع ستتواجد. كما تبدو مظاهر فقدان البروتين والتي تشمل نقص الكتلة العضلية، ترقق الجلد وسهولة حدوث الكدمات، ضعف شفاء الجروح وهشاشة العظام.

وتشمل الاضطرابات الأخرى: اضطرابات عقلية، فرط ضغط الدم والداء السكري.

إن الحالة السريرية تنتج بواسطة الوجود المزمن لفائض من القشرانيات السكرية + فقدان آلية التلقيح السلبي الراجع الطبيعي لمحور الوطاء - نخامة - غدة كظرية + غياب نمط الإفراز اليومي النبضي للكورتيزول.

1- السبب المعتمد على الـ ACTH (ACTH) ACTH-dependent causes ↑

هناك فرط في إفراز الـ ACTH

- **داء كوشينغ Cushing's disease**: هناك تضخم نسيجي للغدة الكظرية بسبب ورم مفرز للـ ACTH في النخامة. إن حقن كميات صغيرة من الديكساميتازون لن يقود إلى تغيرات في المستويات البلاسمية للكورتيزول، ولكن حقن كمية 8 ملغ من الديكساميتازون سيكون كافياً لإنقاص مقداره 50% من الكورتيزول الصباحي.

- **الإفراز المنتبذ للـ ACTH Ectopic ACTH production**: خاصة من الخلايا السرطانية الرئوية. إن حقن الديكساميتازون بكميات كبيرة سيفشل في تثبيط إفراز الكورتيزول.

2- الأسباب الغير معتمدة على الـ ACTH : ACTH-independent causes

(↓ ACTH due to negative feedback)

مستويات الـ ACTH منخفضة بسبب التلقيم السلبي الراجع

- **ورم أو سرطان غدة الكظر adrenal adenoma/ cancer**: لأن الورم في هذه الحالة مستقل وخاص بالكظر، فإن حقن الديكساميتازون حتى بكميات كبيرة لن يؤدي إلى تثبيط إفراز الكورتيزول.
- **السبب الدوائي iatrogenic**: بسبب إعطاء جرعات كبيرة من القشرانيات السكرية دوائياً.



الأعراض

- اكتساب الوزن (بدانة مركزية، وجه قمري، رقبة مكتنزة)، تغيرات في المزاج (اكتئاب، قابلية للاستثارة النفسية العصبية)، قصور مناسل، ارتفاع سكر الدم.
- وجود علامات فقدان البروتين والتي تتضمن: فقدان الكتلة العضلية، ترقق وسهولة ظهور الكدمات الجلدية، ضعف التئام الجروح وهشاشة العظام، ظهور الداء السكري وارتفاع ضغط الدم.

المعالجة

هذه الاضطرابات تعالج بالإزالة الجراحية للأورام المنتجة للـ ACTH أو المنتجة للكورتيزول، تشيع الورم النخامي، أو إزالة طبقة أو أكثر من قشر الكظر. هذا المريض يجب أن يتلقى جرعات كبيرة من الكورتيزول أثناء وبعد العمل الجراحي. يجب إعطاء جرعات تصل حتى 300 ملغ من الهيدروكورتيزون بالتسريب الوريدي في يوم الجراحة. وهذه الجرعة يجب انقاصها ببطء إلى المستويات الطبيعية القابلة للتعويض، حيث أن الإيقاف المفاجئ يؤدي إلى الأعراض الانسحابية، والتي تتضمن الحمى وآلام المفاصل.

إذا تم استئصال الغدة النخامية، فإن معالجة ثابتة طويلة الأمد سيتم تثبيتها شبيهة بتلك المعتمدة في القصور الكظري.

USE OF GLUCOCORTICOIDS FOR DIAGNOSTIC PURPOSES

استعمال الستيروئيدات القشرانية لأغراض تشخيصية

- إنه لمن المفيد أحياناً تثبيط إنتاج هرمون الـ ACTH لتحديد مصدر هرمون محدد أو تبيان ما إذا كان الإفراز يتأثر بإفراز الـ ACTH.
- وفي مثل هذه الحالة فإن المجدي استعمال مشتق قوي مثل *dexamethasone* لإحداث هذا التثبيط.
- إن اختبار التثبيط بالديكساميتازون *dexamethasone suppression test* يستعمل لأجل تشخيص متلازمة كوشينغ.
- وفي هذا الاختبار يجري إعطاء جرعة مفردة تبلغ 8 ملغ الساعة 11 مساءً، ليتم بعدها قياس مستويات الكورتيزول البلاسمية الساعة 8 صباحاً في اليوم التالي.
- عند المريض والذي لديه النمط الأهم في متلازمة كوشينغ وهو داء كوشينغ **Cushing's disease**، فإن التأثير التثبيطي للديكساميتازون سينتج نقصاناً في مستويات الكورتيزول تبلغ 50%.
- عند المريض الذي لم يحدث لديه تثبيط، فإن مستويات الـ ACTH ستكون إما منخفضة بوجود ورم غدي منتج للكورتيزول *cortisol-producing adrenal tumor*، أو ستكون مرتفعة لدى المرضى الذين لديهم ورم منتبذ منتج للـ *ectopic ACTH* *ACTH-producing tumor*.

CORTICOSTEROIDS AND NONADRENAL DISORDERS

استعمال الستيروئيدات القشرانية للاضطرابات الغير كظرية

- إن المكافئات التصنيعية للكورتيزول مفيدة في معالجة مجموعة واسعة من الأمراض غير المرتبطة بأي من اضطرابات وظيفة الغدة الكظرية، الجدول 1.
- إن فائدة الستيروئيدات القشرانية في هذه الاضطرابات الكظرية تأتي من خلال قدرتها على تثبيط الاستجابة المناعية والالتهابية وعلى تغيير وظائف الكريات البيضاء.
- هذه الستيروئيدات مفيدة في الاضطرابات التي تكون فيها استجابة المضيف (الجسم) هي السبب للمظاهر الرئيسية للداء أو المرض.
- وفي الحالات التي تكون فيها الاستجابة المناعية أو الالتهابية مهمة في التحكم بالآلية الإمراضية، فإن المعالجة بالستيروئيدات القشرانية قد تكون خطيرة، ولكن يمكن اعتمادها وتحكيمها لمنع التخريب الغير محتمل القادم من الاستجابة الالتهابية وإذا تم استعمالها تشاركيا مع معالجات خاصة للعملية المرضية.

نوع الاضطراب	الأمثلة
Allergic reactions تفاعلات تحسسية	الربو , لسع النحل , التهاب الجلد التماسي , تفاعلات الدواء التحسسية , التحسس , التهاب الأنف , الأمراض المصلية serum sickness .
Collagen-vascular disorders الاضطرابات الكولاجينية - الوعائية .	rheumatoid arthritis التهاب المفاصل الروماتويدي
Eye diseases أمراض العين	allergic conjunctivitis التهاب الملتحمة الارجي , أو الرمد الأرجي
Gastrointestinal diseases الأمراض الهضمية	Inflammatory bowel disease داء الامعاء الالتهابي
Systemic inflammation الالتهابات الجهازية	Acute respiratory distress syndrome متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (المعالجة المديدة بجرعات متواضعة يسرع عمليات الشفاء وينقص الوفيات)

نوع الاضطراب	الأمثلة
<p>الحالات الالتهابية للعظام والأربطة</p> <p>Inflammatory conditions of bones and joints</p>	<p>التهاب الجراب bursitis , التهاب المفاصل Arthritis</p>
<p>Neurologic disorders</p> <p>الاضطرابات العصبية</p>	<p>Cerebral edema الوذمة الدماغية</p> <p>(تعطى للمريض جرعات كبيرة من الديكساميثازون عقب عمليات الدماغ لإنقاص الوذمة الدماغية في الفترة ما بعد العملية الجراحية)</p>
<p>عمليات نقل الأعضاء</p> <p>Organ transplants</p>	<p>لمنع ومعالجة الرفض المناعي</p>
<p>أمراض الجلد</p> <p>Skin diseases</p>	<p>Atopic dermatitis</p> <p>التهاب الجلد التأتبي</p>
<p>أمراض الغدة الدرقية</p> <p>Thyroid diseases</p>	<p>subacute thyroiditis التهاب الدرقية تحت الحاد</p>

- ولطالما أن الستيروئيدات القشرانية ليست شافية، فإن العملية المرضية يمكن أن تستمر، إلا أن المظاهر والأعراض الظاهرية تختفي.
- لذا فإن المعالجة طويلة الأمد بهذه الأدوية يجب أن تجري بحذر كبير و فقط عندما تكون خطورة الحالة تستحق استعمال هذه الأدوية.
- وبشكل عام، فإن المحاولات يجب أن تبذل لإبقاء الحالة المرضية تحت السيطرة باستعمال مشتق ستيروئيدي سكري متوسط مثل **prednisone** أو **prednisolone** مع إبقاء الجرعة أقل ما يمكن.
- عندما تكون هناك حاجة للمعالجة طويلة الأمد، فإنه لمن المفيد الحصول على صور شعاعية واختبار السل **tuberculin test**، حيث يمكن للقشرانيات أن تفعل الدرنات السلوية.
- إن وجود الداء السكري، القرحة الهضمية، وترقق العظام والاضطرابات النفسية يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار. ويجب فحص عمل الجملة القلبية الوعائية.
- إن استخدام هذه القشرانيات لمعالجة رفض الأعضاء هو من التطبيقات الهامة لها، حيث تعتمد كفاءتها على إنقاص تشكيل الأضداد للنسج المزروعة.

السمية

- تختلف الفوائد الآتية من استعمال القشرانيات السكرية بشكل كبير.
- إن استعمالها يجب أن يقيم بعناية لكل مريض في مقابل تأثيراتها الواسعة على كل عضو من أعضاء الجسم.
- إن معظم التأثيرات الغير مفيدة للقشرانيات السكرية تكون نتيجة لفعالها الهرموني، والذي من الممكن أن يقود إلى المظهر السريري لمتلازمة كوشينغ الدوائية.
- عندما يتم استعمال هذه القشرانيات لفترة قصيرة (أقل من اسبوعين)، فإن من غير المألوف مشاهدة تأثيرات جانبية خطيرة، حتى بالجرعات المتوسطة. ولكن على أية حال فإن أعراضاً مثل الأرق، التغيرات السلوكية (الهوس الخفيف)، والقرحة الهضمية الحادة يمكن أن تشاهد حتى بعد بضعة أيام من بدء المعالجة.

التأثيرات الاستقلابية METABOLIC EFFECTS

إن معظم المرضى الذين يتلقون جرعات يومية من الهيدروكورتيزون تبلغ 100 ملغ أو أكثر (أو ما يكافئها بالمقدار من القشرانيات التصنيعية) ولفترة أطول من أسبوعين يتعرضون إلى سلسلة من التغيرات يطلق عليها متلازمة كوشينغ الدوائية ***iatrogenic Cushing's syndrome***. إن معدل تطور الأعراض يعود إلى الجرعات وإلى الخلفية الجينية للشخص.

في الوجه، يصبح شكله قمرياً دائرياً لاكتنازه بالشحوم . وبشكل مشابه فإن الشحوم تميل لإعادة التوزع من الأطراف إلى الجذع وخلف الرقبة.

ويلاحظ نمو للشعر الدقيق الناعم على الوجه ومنطقة الفخذين. وتظهر حبوب تشبه حب الشباب على الوجه. ويلاحظ أيضاً حدوث الأرق وزيادة الشهية.

عند معالجة اضطرابات خطيرة بالستيروئيدات القشرانية السكرية فإنه حتى الأعراض السابقة لا تستدعي إيقاف المعالجة.

التأثيرات الاستقلابية METABOLIC EFFECTS

○ إن استمرار تقويض البروتينات وتحويل الحوض الأمينية إلى عملية تصنيع السكر سيزيد الحاجة إلى الأنسولين وينتج مع الزمن زيادة في الوزن، وترسب الشحوم في الأحشاء، ضعف العضلات وفقدان الكتلة العضلية، ترقق الجلد مع ظهور كدمات، ارتفاع سكر الدم، وأخيراً ترقق العظام والداء السكري. إن عملية التئام الجروح تصبح ضعيفة في هذه الحالة.

○ يعالج الداء السكري بواسطة الحمية والأنسولين، كما أن المرضى المعالجين بالقشرانيات السكرية بحاجة لتلقي حمية عالية البروتين وغنية بالبوتاسيوم.

الاضطرابات الأخرى

- من التأثيرات الجانبية الخطيرة للقشرانيات السكرية هناك القرحة الهضمية وعواقبها. إن المعالم السريرية لاضطرابات معينة وخاصة الإصابات الجرثومية والفطرية يمكن أن تقنع أو تختفي ظاهرياً بالقشرانيات، لذا فإنه من الأهمية فحص المريض بعناية لتجنب أي إصابة مخفية. الضعف العضلي الشديد وارد أكثر في المريض المتلقي لستيروئيد قشري طويل الفعل أو قوي. ويمكن تدبيره بواسطة تغيير الدواء، إنقاص الجرعة، وزيادة تناول البوتاسيوم والبروتين.
- عند تناولها بجرعات كبيرة، فإن القشرانيات مثل الهيدروكورتيزون والتي تملك فعل حابس للأملاح بالإضافة إلى الفعل السكري ستسبب احتباس الصوديوم والسوائل وفقدان البوتاسيوم. وعند المرضى ذوي الوظائف القلبية الوعائية والكلى الطبيعية فإن ذلك سيقود إلى هبوط بوتاسيوم الدم hypokalemic وإلى ارتفاع ضغط الدم.
- أما لدى المرضى المصابين بأمراض قلبية وعائية، فإن أي درجة ولو صغيرة من احتباس الصوديوم ستقود إلى الفشل القلبي. هذه التأثيرات يمكن التخفيف منها باستعمال قشرانيات تصنيعية خالية من الفعل الحابس للماء والصوديوم، بالإضافة إلى حماية عن الصوديوم وتعويض مدرّوس للبوتاسيوم.

التثبيط الكظري ADRENAL SUPPRESSION

عندما يتم تقديم القشرانيات لأكثر من اسبوعين، فإن تثبيطاً للكظر يمكن أن يحدث. وعند انقاص جرعة هذه القشرانيات يجب أن يتم الأمر ببطء وبالتدريج.

وربما يتطلب الأمر فترة 2-12 شهر حتى يعود محور الوطاء- النخامة إلى عمله الطبيعي المقبول، ومستويات الكورتيزول الطبيعية قد يتطلب عودتها إلى مستوياتها الطبيعية فترة 6-9 أشهر أخرى.

إن هذا التثبيط المحدث بالقشرانيات لا يعد مشكلة نخامية، وإن المعالجة بالـ ACTH لن ينقص الزمن اللازم للعودة إلى الوظائف الطبيعية.

إذا تم إنقاص الجرعة بشكل سريع في المرضى الذين الخاضعين للمعالجة بالقشرانيات لغاية أو حالة معينة، فإن أعراض هذه الحالة قد تعود للظهور أو تتفاقم شدتها. وعلى أية حال، فإن المرضى اللذين ليس لديهم اضطراب ظاهر كانوا يتلقون القشرانيات لأجله (مثلاً بعد الإزالة الجراحية لداء كوشينغ) فإنه من الممكن أن تظهر عليهم أعراض مع الهبوط السريع لمستوى القشرانيات.

إن هذه الأعراض تتضمن: فقدان الشهية، الغثيان والأقياء، فقدان الوزن، الصداع، الحمى، ألم المفاصل أو العضلات، وهبوط الضغط الانتصابي. ورغم أن العديد من هذه الأعراض تعكس نقص القشرانيات السكرية الواضح، إلا أنه من الممكن أن تحدث حتى بوجود مستويات كورتيزول طبيعية أو مرتفعة، مما يقترح وجود حالة من الاعتماد على القشرانيات السكرية *glucocorticoid dependence*.

مضادات الاستطباب والمحاذير CONTRAINDICATIONS & CAUTIONS

احتياطات خاصة SPECIAL PRECAUTIONS

- يجب على المرضى الذين يتلقون القشرانيات السكرية إجراء فحوص لمراقبة ظهور ارتفاع سكر الدم، البيلة السكرية، احتباس الصوديوم والوذمة، ارتفاع الضغط، هبوط بوتاسيوم الدم، القرحة الهضمية، هشاشة العظام والالتهابات المخفية.
- يجب إبقاء الجرعات منخفضة قدر الإمكان.

مضادات الاستطباب CONTRAINDICATIONS

- يجب استعمال القشرانيات السكرية بحذر شديد عند الأشخاص الذين لديهم قرحة هضمية، أمراض قلبية وعائية، ارتفاع الضغط الدموي، أمراض انتانية معينة مثل داء السل، الذهان، الداء السكري، هشاشة العظام، والغلوكوما.

SELECTION OF DRUG & DOSAGE SCHEDULE

اختيار المشتق المناسب والجرعة

- إن مستحضرات القشريات السكرية تختلف عن بعضها بالدرجة النسبية للتأثيرات المضادة للالتهاب إلى التأثيرات الحابسة للماء والصوديوم، وفترة التأثير والأشكال الجرعية المتوافرة (الجدول 1). وهذه العوامل يجب أن تؤخذ بالحسبان عند اختيار الدواء واستعماله.
- يجب على الطبيب أن يراعي شدة وخطورة أعراض المرض عند اختياره للمشتق القشري السكري، ومقداره اللازم لإحداث التأثير العلاجي المطلوب، وفترة العلاج. إن أقل مقدار ممكن من الجرعة للتأثير المطلوب يجب تقديمه.

الأشكال الجرعية الخاصة SPECIAL DOSAGE FORMS

- المعالجة الموضعية، مثل المستحضرات الموضعية (المراهم والكريمات) لأمراض الجلد، المستحضرات العينية لأمراض العين، المستحضرات الحقنية داخل المفصل intra-articular injections لأمراض المفاصل، الأشكال الاستنشاقية لحالات الربو، جميع هذه الأشكال تتيح تقديم وإيصال كميات كبيرة من القشريات السكرية إلى الأنسجة المصابة مع إنقاص تأثيراتها الجهازية.