الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

بعنوان:

الكورتيكوستيرويدات بين الفعالية العلاجية والمضاعفات

تحليل شامل للتأثيرات الجانبية وطرق الوقاية

بإشراف:

أ.د. محمود الغفري

إعداد الطلاب:

عبدالرحمن محمدالرشيد خالد محمد قطاش عادل المحمد

العام الدراسي

2024-2025

كلمة شكر

إلى من مهدوا لنا طريق العلم و المعرفة ...

فمنكم تعلمنا أن للنجاح قيمة و معنى ومنكم تعلمنا كيف يكون التفاني و الإخلاص في العمل ...

كما وجب علينا أن نقدم أسمى آيات الشكر والامتنان على ما قدم لنا من بحور العلم والمعرفة ...

إلى أساتذتنا الأفاضل

من لجنة التحكيم والمشرفين والأساتذة الموقرين الكرام

كما نخص بالشكر والتقدير، إلى من وقفت على المنابر وأعطت من حصيلة فكرها لتنير دربنا ومن ساعدتنا لإنجاز هذا البحث ولم تبخل علينا بمعلومة أو وقت أو جهد ...

لصاحب التميز و العطاء

أ.د. محمود الغفري

ولا ننسى أن نشكر

أسرة الجامعة السورية الخاصة

لمساعدتنا بتحقيق حلمنا والوصول إلى التخرج بعد سنين طوال من الكد والتعب والجهد

فشكراً لكم جميعاً

قائمة الاختصارات

الاختصارات	المصطلح
(CRH)	corticotropin releasing hormone
(ACTH)	Adrenocorticotropic hormone
(COPD)	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
(SLE)	Systemic lupus erythematosus
(GR)	Glucocorticoid receptor
(HPA)	hypothalamic-pituitary-adrenal
(NSAIDs)	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
(HPA)	hypothalamic-pituitary-adrenal
(ICS)	Inhaled corticosteroids
(ATP)	Adenosine triphosphate

فهرس المحتوى

هدف البحث 1

المقدمة 2

1. الكورتيزونات 3

1.1 اكتشاف الكورتيزون 3

1.2 أنواع الكورتيزونات 5

1.3 مكونات الكورتيزونات الرئيسية 5

1.4 الكورتيزون الطبيعي 7

1.4.1 الكورتيزون المعدل 8

1.5 الفرق بين الكورتيزون و الكورتيكوستيرويدات 8

1.6 الكورتيزون والبريدنيزون 9

1.7 وظائف هرمون الكورتيزون الطبيعي بالجسم 9

1.8 المصادر الطبيعية للكورتيزون 10

1.9 نسبة هرمون الكورتيزون الطبيعية في الجسم 11

1.10 مخاطر انخفاض هرمون الكورتيزون بالجسم 11

1.11 مخاطر ارتفاع هرمون الكورتيزون بالجسم 11

1.12 آلية عمل الكورتيزونات 12

1.13 تنظيم إنتاج الكورتيزول 13

1.14 التوافر الحيوي والاستقلاب للكوتيزونات 14
1.15 التطبيقات الطبية للكورتيزون 14
1.16 التأثيرات الفيزيولوجية عند استخدام الكورتيزون 14
1.17 الأشكال الدوائية للكورتيزونات 15
1.18 وظائف مكونات الكورتيزونات 16
1.19 أبحاث أجريت في مجال الكورتيزونات 16
1.20 مجالات استخدام الكورتيزونات 17
1.21 مقارنة تأثير الكورتيزون مع مركبات أخرى في أهميتها في علاج المفاصل 17
1.22 مراقبة الآثار الجانبية 18
1.23 التأثيرات الجانبية للكورتيزونات 18
1.23.1 التأثيرات الجانبية قصيرة الأمد 18
1.23.2 نصائح لتقليل الآثار الجانبية للتأثيرات الجانبية قصيرة الأمد 19
1.23.3 التأثيرات الجانبية طويلة الأمد عند استخدام الكورتيزونات 20
2 الكورتيكوستيروئيدات 21
2.1 منشأ الكوريكوسيرويدات 21
2.2 دور الكورتيكوستيرويدات الفيزيولوجي ضمن الجسم 21
2.3 آلية عمل الستيرويدات القشرية 22
2.4 آلية استخدام استخدام الكورتيكوستيرويدات 22

2.5 نشأة و ميزات العلاج بالكورتيكوستيرويد 22

2.6 الاستخدام العلاجي للستيرويدات 25

2.7 التطوير الدوائي للكورتيكوستيرويدات المستنشقة 25

2.8 تصنيف الكورتيكوستيرويدات المستخدمة بشكل جهازي 25

2.9 الجلوبيولين المرتبط بالكورتيكوستيرويد 26

2.10 الكورتيكوستيرويدات وتأثيراتها المضادة للالتهابات والمثبطة للمناعة 26

2.11 تأثير الكورتيكوستيرويدات على الاستجابة المناعية 27

2.12 العلاج الجهازي بالكورتيكوستيرويدات 28

2.13 الاستخدام السريري للكورتيكوستيرويدات الجهازية 30

2.14 الكورتيكوستيرويدات المستنشقة 30

2.14.1 تأثير فعالية الكورتيكوستيرويدات المستنشقة 31

2.14.2 تفاعلات الأدوية المرتبطة بالعلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية و المستنشقة .. 32

2.14.3 الآثار الجانبية للكورتيكوستيرويدات المستنشقة 33

2.15 التطبيقات السريرية للكورتيكوستيرويدات في أمراض الرئة 33

2.16 تأثير حقن الكورتيكوستيرويدات لدى مرضى النخر اللاوعائي 34

2.17 مدى تأثير حقن الكورتيكوستيرويد في علاج هشاشة العظام 34

2.18 هشاشة العظام في الركبة عند حقن الكورتيكوستيرويد أوعند حقن بدواء آخر 35

2.19 جرعات الكورتيكوستيرويدات السريرية 36

2.20 الآثار الجانبية والتفاعلات الدوائية الضارة للكورتيكوستيرويدات 37

2.20.1 الآثار الجانبية لحقن الكورتيكوستيرويدات 38

2.20.2 الآثار الجانبية التي يمكن أن تسببها الكورتيكوستيرويدات التي تؤخذ عن طريق الفم . 38

2.20.3 الآثار الجانبية المرتبطة باستخدام الكورتيكوستيرويدات على المدى الطويل 40

2.20.4 الآثار الجانبية التي تحدث عند استخدام الكورتيكوستيرويدات لفترة قصيرة 42

2.20.5 كيفية تقليل الآثار الجانبية للكورتيكوستيرويدات 45

النتائج 46

التوصيات 47

المناقشة 49

الاستنتاج 50

التوصيات 50

المقترحات 51

الخاتمة 52

المراجع..... 53

هدف البحث

يهدف هذا البحث إلى دراسة التأثيرات الجانبية المحتملة لأدوية الكورتيكوستيرويدات، والتي تستخدم على نطاق واسع في علاج العديد من الأمراض الالتهابية والمناعية. على الرغم من فعالية هذه الأدوية في السيطرة على الأعراض وتحسين جودة حياة المرضى، إلا أن استخدامها لفترات طويلة أو بجرعات عالية قد يرتبط بحدوث تأثيرات جانبية خطيرة تؤثر على أجهزة الجسم المختلفة.

سيتم في هذا البحث تحليل الآليات التي تؤدي إلى ظهور هذه التأثيرات الجانبية، مثل ارتفاع ضغط الدم، وهشاشة العظام، وزيادة خطر الإصابة بالعدوى، واضطرابات التمثيل الغذائي، بالإضافة إلى تأثيراتها على الجلد والعينين. كما سيتناول البحث العوامل التي تزيد من احتمالية حدوث هذه التأثيرات، مثل الجرعة المستخدمة، ومدة العلاج، والحالة الصحية العامة للمريض.

سيشمل البحث أيضًا مراجعة للأدبيات العلمية الحديثة لتحديد أفضل الممارسات السريرية للتقليل من هذه التأثيرات الجانبية، بما في ذلك استخدام الجرعات الدنيا الفعالة، والمراقبة الدورية للمرضى، واستخدام الأدوية الوقائية عند الضرورة. أخيرًا، سيتم تقديم توصيات لتحسين إدارة العلاج بالكورتيكوستيرويدات مع تقليل المخاطر الصحية المرتبطة بها.

من خلال هذا البحث، نأمل في زيادة الوعي حول التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية وتوفير معلومات قيمة تساعد الأطباء والمرضى على اتخاذ قرارات علاجية أكثر أمانًا وفعالية.

المقدمة

تعتبر الكورتيزونات من أهم الأدوية المستخدمة فى علاج الكثير من أعراض "الالتهابات و الحساسية والامراض المناعية" . ومع ذلك فإن الإستخدام العلاجي للكورتيزونات يكون دائماً مصحوباً بالعديد من الآثار الجانبية الغير مرغوبة لهذه الأدوية وكذلك موانع الإستعمال والتفاعلات الدوائية الضاره مع بعض الأدوية الأخرى .إن الخواص الدوائية للكورتيزونات تتطلب وعياً من المريض عند استخدامها كما انها تتطلب قيام الصيدلى بدوره فى المجتمع وذلك برفع هذا الوعى من خلال شرح طريقة الإستخدام الامثل لهذه الأدوية وبالتالى فإن هذا الوعي سينتج عنه تحقيق أفضل فائدة علاجية مع الوصول الى تقليل الآثار الغير مرغوب بها.

كما تعتبر الالكورتيكوستيرويدات فئة هامة من المركبات الستيرويدية التي تلعب دورًا محوريًا في العديد من العمليات الحيوية داخل جسم الإنسان. تُفرز هذه المركبات بشكل طبيعي من قشرة الغدة الكظرية وتنقسم إلى نوعين رئيسيين : الكورتيكوستيرويدات السكري والكورتيكوستيرويدات المعدنية .تلعب هذه الهرمونات أدوارًا متعددة في تنظيم عمليات الأيض، الاستجابة المناعية، التوازن الكهربائي، والاستجابة للضغوط النفسية والجسدية.

بالإضافة إلى إنتاجها الطبيعي في الجسم، يتم تصنيع الالكورتيكوستيرويدات صناعيًا لاستخدامها في المجال الطبي نظرًا لخصائصها المضادة للالتهابات والمثبطة للمناعة. تُستخدم هذه المركبات على نطاق واسع في علاج العديد من الأمراض مثل الربو، التهاب المفاصل، الأمراض الجلدية، وأمراض المناعة الذاتية. ومع ذلك، فإن استخدامها لفترات طويلة قد يرتبط بآثار جانبية خطيرة، مما يجعل فهم آلية عملها وتأثيراتها الحيوية موضوعًا مهمًا للبحث العلمي.

في هذا البحث، سنستعرض التركيب الكيميائي للالكورتيكوستيرويدات، آلية عملها على المستوى الخلوي والجزيئي، استخداماتها الطبية، والآثار الجانبية المحتملة. كما سنناقش التحديات الحالية في استخدام هذه المركبات والاتجاهات المستقبلية في تطوير بدائل أكثر أمانًا وفعالية.

1. الكورتيزونات

هي هرمون الستيرويد المكون من 21 ذرة كربون. و صيغتها الكيميائية C21H30O4 وهي واحدة من الهرمونات الرئيسة المفرزة من الغدة الكظرية كاستجابة للإجهاد. من حيث التركيب الكيميائي هي كورتيكوستيرويد شبيه بالكورتيزو تتألف الكورتيزونات من مجموعة من الأدوية التي تستخدم لعلاج مجموعة متنوعة من الأمراض(1)، بما في ذلك الأمراض العصبية والأمراض القلبية والأمراض الرئوية. ويعتبر الكورتيزون نوع من أنواع الهرمونات التي تنتجها الغدد الكظرية في جسم الإنسان. يستخدم الكورتيزون أيضاً كدواء لعلاج العديد من الحالات الطبية مثل الالتهابات، أمراض المناعة الذاتية، وحساسية شديدة. يعمل الكورتيزون على تقليل الالتهاب وقمع جهاز المناعة. في الاستخدام الطبي، يعطى الكورتيزون بطرق مختلفة مثل الحبوب، الحقن، والمراهم.كما يمكن أن يستخدم لعلاج أعراض العدوى البكتيرية. كما يسمى أيضًا باسم ميثيلين .أدى اكتشاف وتطوير الكورتيزون إلى ثورة في مجال علاج العديد من الأمراض المزمنة والحادة.(2)

تحسين جودة الحياة : ساهم استخدام الكورتيزون في تحسين حياة ملايين الأشخاص الذين يعانون من التهابات مزمنة وأمراض مناعة ذاتية. لا يزال البحث مستمرًا لتحسين الاستخدامات الطبية للكورتيزون وتطوير أدوية أكثر أمانًا وفعالية. يعد هرمون الكورتيزون (Cortisone) من أهم هرمونات الجسم، حيث يلجأ البعض إلى استخدامه كأدوية أو حبوب في حال نقصه بالجسم.

1.1 اكتشاف الكورتيزون

منذ اكتشاف الكورتيزون وتقديمه سريريًا منذ حوالي 70 عامًا، ظهر الكورتيزون كعامل علاجي شائع لمجموعة من الاضطرابات العضلية الهيكلية، بما في ذلك أمراض العمود الفقري مثل اعتلال الجذور العصبية، واعتلالات الأوتار،(4) والتهاب المفاصل التنكسي. ومع ذلك، وعلى الرغم من استخدامه على نطاق واسع، فإن الأدلة التجريبية التي تدعم فعالية الكورتيزون تقتصر في الغالب على التأثيرات الملطفة قصيرة المدى، مع تباين كبير في فوائده السريرية الأوسع. علاوة على ذلك، ترتبط الكورتيكوستيرويدات بمجموعة من الآثار الضارة، سواء محليًا في موقع الحقن أو جهازيًا، مما يستلزم دراسة متأنية لملف المخاطر والفوائد في الممارسة السريرية.

تم التعرف على الكورتيزون، وهو هرمون جلوكوكورتيكويد، لأول مرة في عشرينيات القرن العشرين من خلال دراسات أجريت على الحيوانات ، مما أدى إلى إجراء تحقيق أعمق لمكونات قشرة الغدة الكظرية في ثلاثينيات القرن العشرين. وبلغت الأبحاث ذروتها في عزل العديد من المركبات، بما في ذلك المركبات E وF،(5) والتي

كانت مدفوعة في البداية بتقارير قصصية عن استخدامها من قبل الطيارين الألمان لتحسين الأداء. سهّل التعاون مع شركة ميرك وشركاه تخليق هذه المركبات، مما سمح بإجراء بحث أكثر شمولاً حول تأثيراتها الفسيولوجية وإمكاناتها العلاجية، وخاصة في الحالات الالتهابية.(3)

بدأ البحث العلمي حول الكورتيزون في الثلاثينيات من القرن العشرين. كان العلماء يسعون لفهم دور الغدد الكظرية ووظائف الهرمونات التي تنتجها.

العزل والتعرف على الكورتيزون:(1940)

في عام 1948، نجح العالمان إدوارد كيندال وفيليب هنش في عزل الكورتيزون وتحديد خصائصه. تم استخدام الكورتيزون لأول مرة لعلاج مرض التهاب المفاصل الروماتويدي، مما أظهر نتائج مذهلة.

التطوير التجاري:(1950)

بدأت شركات الأدوية في إنتاج الكورتيزون بكميات كبيرة. أصبح الكورتيزون متاحًا في أشكال متعددة مثل الأقراص والحقن والكريمات.

التوسع في الاستخدامات الطبية:(1960-1980)

توسع استخدام الكورتيزون ليشمل علاج مجموعة متنوعة من الأمراض مثل الربو، أمراض الجلد، وحالات الحساسية الشديدة. تم اكتشاف أن الكورتيزون يمكن أن يقلل الالتهابات ويثبط جهاز المناعة.

تحسين الصيغ وتطوير الأشكال الجديدة:(1990-2000)

تم تطوير صيغ جديدة من الكورتيزون مثل البريدنيزون والديكساميثازون، التي كانت أكثر فعالية وأقل في الآثار الجانبية. كما تم تطوير أجهزة تنفسية لتحسين توصيل الدواء للرئتين.

الأبحاث الحالية والمستقبلية من 2010 إلى اليوم

تركز الأبحاث الحالية على تحسين فعالية الكورتيزون وتقليل آثاره الجانبية. كما يتم دراسة استخدام الكورتيزون في علاج حالات جديدة مثل الأمراض العصبية وأمراض القلب. يتجه العلماء أيضًا لتطوير تركيبات جديدة يمكن أن تستهدف مناطق محددة من الجسم بفعالية أكبر(4).

1.2 أنواع الكورتيزونات:

الهرمون الطبيعي :يتم إفرازه بشكل طبيعي بواسطة الغدد الكظرية ويعمل على تنظيم استجابة الجسم للضغط والتوتر.

الدواء :يستخدم الكورتيزون كدواء لعلاج الالتهابات وأمراض المناعة الذاتية وبعض أنواع السرطان. يُعتبر من الأدوية الستيرويدية القوية التي تقلل الالتهاب وتثبط الجهاز المناعي.

الهيدروكورتيزون :(Hydrocortisone) هو الشكل الأساسي الذي يستخدم لعلاج مجموعة متنوعة من الأمراض الالتهابية وأمراض المناعة الذاتية.

البريدنيزون :(Prednisone) يستخدم لعلاج الالتهابات وأمراض المناعة الذاتية وهو أقوى من الهيدروكورتيزون.

الديكساميثازون :(Dexamethasone) يُستخدم في الحالات الشديدة مثل علاج الالتهابات الشديدة والسرطانات.

بيتاميثازون :(Betamethasone) يستخدم لعلاج الأمراض الجلدية والتهاب المفاصل.(5)

1.3 مكونات الكورتيزونات الرئيسية

تتكون الكورتيزونات من ثلاثة أنواع رئيسية من الهرمونات، وهي:

أ .الكورتيزول(Cortisol)

الصيغة الكيميائية.$C_{21}H_{30}O_5$:

يعرف أيضًا باسم "هرمون الإجهاد" لأنه يفرز استجابة للتوتر أو الإجهاد.

الوظائف:

تنظيم عمليات الأيض (التمثيل الغذائي) للكربوهيدرات، الدهون، والبروتينات.

تقليل الالتهابات عن طريق تثبيط الجهاز المناعي.

الحفاظ على مستويات السكر في الدم.

آلية العمل:

يقلل من إنتاج الدهون الفوسفورية.

يثبط عمل بعض الإنزيمات والأحماض المسؤولة عن الالتهابات.(6)

ب .الكورتيزون(Cortisone)

الصيغة الكيميائية.$C_{21}H_{28}O_5$:

يشبه الكورتيزول في التركيب والوظيفة، لكنه أقل فعالية.

الوظائف:

يستخدم كمضاد للالتهابات.

يتحول في الجسم إلى الكورتيزول ليكون فعالاً.

الاستخدامات الطبية:

علاج التهابات المفاصل.

تخفيف الألم والتورم.

ج .الألدوستيرون(Aldosterone)

الصيغة الكيميائية.$C_{21}H_{28}O_5$:

هرمون ستيرويدي يتحكم في توازن الأملاح والماء في الجسم.

الوظائف:

يعزز احتباس الصوديوم في الكلى.

يزيد من إفراز البوتاسيوم عبر البول.

يساعد في تنظيم ضغط الدم.

آلية العمل:

يعمل على قنوات الصوديوم والبوتاسيوم في الكلى.(6)

المكونات الهيكلية المشتركة

النواة الستيرويدية :تتكون من 17 ذرة كربون مرتبة في 4 حلقات (3 سداسية و1 خماسية).

المجموعات الوظيفية:

- مجموعة كيتون (C=O) في الموضع.C3
- مجموعة هيدروكسيل (OH-) في الموضع) C11 في الكورتيزول والكورتيزون
- مجموعة ميثيل (CH_3) في الموضع.C13

الاختلافات بين الكورتيزونات:

تختلف الكورتيزونات في مواقع المجموعات الوظيفية وروابطها، مما يعطيها خصائص ووظائف مختلفة.

الهرمونات المشتقة من الكورتيزونات

يتم تصنيع العديد من الأدوية الستيرويدية بناءً على هيكل الكورتيزونات، مثل:

بريدنيزون.(Prednisone)

ديكساميثازون.(Dexamethasone)

هيدروكورتيزون.(Hydrocortisone)

هذه الأدوية تستخدم لعلاج الالتهابات، أمراض المناعة الذاتية، والحساسية.(6)

1.4 الكورتيزون الطبيعي:

الهيدروكورتيزون :هو الشكل الطبيعي للكورتيزون المستخدم في الجسم. يتميز بمجموعات الهيدروكسيل.(7)

- حبوب الهيدروكورتيزون hydrocortisone tablets.
- كريم cream هيدروكورتيزون
- مرهم ointment الهيدروكورتيزون
- غسول lotion الهيدروكورتيزون
- تحاميل suppositories الهيدروكورتيزون
- أقراص هيدروكورتيزون hydrocortisone tablets تذوب في داخل الفم
- حقن الهيدروكورتيزون hydrocortisone injections

1.4.1 الكورتيزون المعدل

و من أنواعه :

بريدنيزون وبريدنيزولون :هما أشكال معدلة من الكورتيزون تحتوي على مجموعة كيتون إضافية مما يزيد من فعاليتهما ضد الالتهابات.

ديكساميثازون :يحتوي على تعديل بوجود ذرة فلور، مما يجعله أكثر فعالية واستمرارية.

تشمل أدوية الكورتيكوستيرويدات الكورتيزون والهيدروكورتيزون والبريدنيزون. وهذه الأدوية مفيدة في علاج الطفح الجلدي وأمراض الأمعاء الالتهابية والربو وغيرها من الحالات. لكن الكورتيكوستيرويدات تنطوي أيضًا على مخاطر التعرّض لآثار جانبية.(8)

1.5 الفرق بين الكورتيزون و الكورتيكوستيرويدات

الكورتيزون هو نوع محدد من الكورتيكوستيرويدات، وهو هرمون ستيرويدي ينتج بشكل طبيعي في الجسم عن طريق الغدة الكظرية.

وهو نوع واحد من الكورتيكوستيرويدات، بينما الكورتيكوستيرويدات تشمل مجموعة واسعة من الأدوية التي لها تأثيرات مشابهة ولكن قد تختلف في قوتها، طريقة عملها، واستخداماتها الطبي.

يستخدم الكورتيزون عادةً كدواء لتقليل الالتهاب وتثبيط الجهاز المناعي في حالات مثل التهاب المفاصل، الحساسية، وأمراض المناعة الذاتية.

أما الكورتيكوستيرويدات (Corticosteroids) أو الكورستيرويدات هي فئة أوسع من الأدوية التي تشمل الكورتيزون وهرمونات أخرى ذات تأثير مشابه. تشمل هذه الفئة هرمونات مثل الكورتيزول (هرمون طبيعي ينتج في الجسم) وأدوية صناعية مثل بريدنيزون، ديكساميثازون، وهيدروكورتيزون.

تستخدم الكورتيكوستيرويدات لعلاج مجموعة واسعة من الحالات الطبية، بما في ذلك الالتهابات، أمراض المناعة الذاتية، الربو، والأمراض الجلدية.(9)

1.6 الكورتيزون والبريدنيزون

الكورتيزون والبريدنيزون من عوامل الكورتيكوستيرويد التي تتميز بمجموعة الكيتون عند الكربون 11 مما يستلزم تحويل الكبد إلى أشكالها النشطة، الهيدروكورتيزون والبريدنيزولون، على التوالي. تعمل التعديلات البنيوية، مثل إضافة الإسترات عند الكربون 16 و17 والمجموعات الكارهة للماء عند الكربون 20 و21، على تعزيز تقاربها مع مستقبل الجلوكوكورتيكويد، في حين تعمل التغييرات التركيبية مثل الهالوجين وإدخال رابطة مزدوجة 1,2 عند الكربون 6 و9 على تحسين الفعالية والاستقرار الأيضي. تنتج هذه التعديلات خصائص مرغوبة دوائيًا، بما في ذلك زيادة قابلية الذوبان في الدهون، وإطالة فترة بقاء المستقبلات، وانخفاض الذوبان المائي، والتي تعد ضرورية لتحسين الفعالية العلاجية وتقليل الآثار الضارة في العلاج بالكورتيكوستيرويد الجهازي.(10)

1.7 وظائف هرمون الكورتيزون الطبيعي بالجسم

- يعد هرمون الكورتيزون من الهرمونات الطبيعية التي تتواجد في الجسم بحيث يتم إنتاجه عن طريق قشرة الغدة الكظرية (Adrenal gland)، وهو المسؤول عن تنظيم العديد من الوظائف الحيوية، ومنها الآتي(11):
- يُنظم العملية الأيضية للسكر في الدم ويتحكم بمستوياته، حيث أنه يزيد من نسبة الغلوكوز في الدم.
- يساعد في الحفاظ على ضغط الدم الطبيعي.
- يدعم وظيفة الجهاز المناعي.
- يُنظم وظائف القلب الوعائية.
- يُسيطر على استعمال الجسم للبروتين، والكربوهيدرات، والدهون.
- يُساعد في تخفيف الاستجابة الالتهابية.
- يعمل على تنظيم استجابة الكر والفر عند الأشخاص خاصة عند الحوادث الفجائية.

1.8 المصادر الطبيعية للكورتيزون

هناك الكثير من البدائل الغذائية التي يمكن من خلالها الحصول على هرمون الكورتيزون الطبيعي، إليك البعض منها: (12)

زيت الزيتون

تبين أن المركب الموجود داخل زيت الزيتون البكر الممتاز له تأثير طبيعي مضاد للالتهابات شبيهه بخاصية هرمون الكورتيزون الطبيعي.

كما أن لزيت الزيتون العديد من الفوائد الصحية الأخرى، لذا يُنصح بتناوله يوميًا مع الوجبات الأخرى.

لحاء أشجار الصنوبر

يحتوي لحاء أشجار الصنوبر على مركب بيكنوغينول (Pycnogenol) الغني بالفلافونويد (Flavonoid)، وقد ثبت أن له بعض الآثار المشابهة للكورتيزون بالإضافة إلى الآثار المضادة للالتهابات.

كما أنه له تأثير على تنظيم نسبة الغلوكوز بالدم، وخفض ضغط الدم من خلال المساعدة في استرخاء الأوعية الدموية.

بذور الكتان

وُجد أن بذور الكتان غنية بالأحماض الدهنية أوميغا 3 ، وأوميغا 6 ، والتي بدورها تساعد في خفض نسبة السكر في الدم.

يقدم حمض ألفا-لينوليك العامل النشط في بذور الكتان، وله نفس تأثير هرمون الكورتيزون الطبيعي.

فاكهة الجريب فروت : تعمل فاكهة الجريب فروت اللذيذة على رفع مستويات هرمون الكورتيزون بالجسم عن طريق الحد من أي نشاط قد يعيق تواجده في الدم، مثل: بعض أنواع الأنزيمات.

القهوة : تلعب القهوة دورًا مهمًا في رفع مستويات هرمون الكورتيزون في الدم، لكن يجب عدم الإفراط بتناولها لأنها تحتوي على الكافيين ذو الأثر السلبي على الجسم عند تناوله بكثرة.

عرق السوس: يعّد عرق السوس من المشروبات التي يمكن أن ترفع مستويات هرمون الكورتيزون في الدم.(13)

1.9 نسبة هرمون الكورتيزون الطبيعية في الجسم

عادةً يكون مستوى هرمون الكورتيزون الطبيعي في الدم مرتفع في الصباح ومن ثم يبدأ بالانخفاض تدريجيًا خلال اليوم، حيث يُفضل دائمًا إجراء فحص الكورتيزون في الصباح الباكر لتكون قراءات النتائج الطبيعية لفحص الدم كالآتي: (15)

البالغين: 7 - 25 ميكروغرام/ديسيليتر.

الأطفال: 7 - 25 ميكروغرام/ديسيليتر. (14)

1.10 مخاطر انخفاض هرمون الكورتيزون بالجسم

قد يكون سبب نقص هرمون الكورتيزون الطبيعي بالجسم هو وجود مشكلة في الغدة الكظرية أو النخامية (16)والتي قد تسبب العديد من المشكلات الصحية بالجسم، مثل:

- الدوخة خاصة عند الوقوف.
- فقدان الوزن.
- ضعف العضلات.
- تغيرات المزاج.
- وجود مناطق غامقة اللون بالجلد.

بدون علاج أو سيطرة على نقص الهرمون قد يؤدي الى وجود خطر وتهديد على الحياة.(14)

1.11 مخاطر ارتفاع هرمون الكورتيزون بالجسم

ارتفاع هرمون الكورتيزون في الدم يعني الإصابة بمتلازمة كوشينغ (Cushing`s syndrome)، والتي تظهر عادةً بالأعراض الآتية:

- زيادة الوزن.
- التعب الشديد.
- تقلب المزاج.
- ارتفاع السكر في الدم.

- ظهور كدمات تحت الجلد دون أي سبب مبرر.(14)

1.12 آلية عمل الكورتيزونات

يعمل الكورتيزون عن طريق تعطيل نمو البكتيريا، مما يؤدي إلى موت البكتيريا وتحليلها. يُستخدم عادةً لعلاج العدوى الجلدية والعدوى الجهازية مثل السعال والتهاب الجهاز البولي وكما تعمل على تقليل الالتهاب وقمع جهاز المناعة من خلال عدة آليات معقدة على المستوى الخلوي والجزيئي. فيما يلي سيتم الشرح بشكل تفصيلي:

- تقليل الالتهاب:

تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات والليوكوترينات :الكورتيزونات تثبط إنزيم الفوسفولیباز2A ، الذي يمنع تكوين الأحماض الدهنية الحرة، مما يقلل من إنتاج البروستاغلاندينات والليوكوترينات، وهي مركبات مسؤولة عن الالتهاب.

- تثبيط استجابة الجهاز المناعي:

إن تقليل نشاط خلايا الدم البيضاء :الكورتيزونات تمنع هجرة الخلايا البيضاء إلى مناطق الالتهاب وتقلل من إنتاج السيتوكينات، التي هي مواد كيميائية تعزز الاستجابة المناعية.

- تثبيط إنتاج السيتوكينات:

الكورتيزونات تمنع تصنيع وإفراز السيتوكينات التي تلعب دورًا رئيسيًا في التفاعلات الالتهابية والمناعية.

- تثبيط التعبير الجيني:

الكورتيزونات تتداخل مع نسخ بعض الجينات التي تشارك في الاستجابة الالتهابية، مما يقلل من إنتاج البروتينات الالتهابية.

الهيدروكورتيزون : يعمل على تثبيط الالتهاب والحد من نشاط الجهاز المناعي.

البريدنيزون والبريدنيزولون : يستخدمان في علاج أمراض المناعة الذاتية والتهابات المفاصل بسبب فعاليتها الأقوى.

- ديكساميثازون :

يستخدم في الحالات الشديدة مثل الصدمات والأورام بسبب تأثيره الأطول أمدًا.(15)

1.13 آلية تنظيم إنتاج الكورتيزول

يتم تنظيم إنتاج الكورتيزول الداخلي بشكل معقد من خلال منطقة تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الكظرية حيث يحفز هرمون تحرير الكورتيكوتروبين (CRH) من تحت المهاد الغدة النخامية الأمامية لإفراز هرمون قشر الكظر (ACTH) والذي بدوره يعزز تخليق الكورتيزول في المنطقة الحزمية من قشرة الغدة الكظرية و تحدث مستويات الذروة من الكورتيزول في الصباح الباكر، وتخضع لآليات التغذية الراجعة السلبية التي تمنع المزيد من إطلاق CRH وACTH. في ظل ظروف الإجهاد، يمكن أن يزيد إنتاج الكورتيزول بشكل كبير، مما يعكس الاستجابة التكيفية للغدة الكظرية، ولكن في الحالات الالتهابية المزمنة، قد يحدث قصور كظري نسبي، مما يستلزم مكملات هيدروكورتيزون خارجية لاستعادة التوازن.

يظهر الكورتيزول وهو الجلوكوكورتيكويد الداخلي الأساسي مجموعة متنوعة من التأثيرات الفسيولوجية، حيث يعمل على تعديل جميع العمليات الأيضية ووظائف الأعضاء تقريبًا، وخاصةً استجابةً للضغوط الجسدية أو النفسية، والتي يمكن أن ترفع إنتاجه إلى 150-200 مجم يوميًا. في حالات الالتهاب المزمن أو المرض الشديد، مثل الإنتان، قد تفشل الغدة الكظرية في إنتاج الكورتيزول الكافي، مما يؤدي إلى قصور كظري نسبي، مما يستلزم مكملات الهيدروكورتيزون. تنتج المناطق الوظيفية الثلاث في قشرة الغدة الكظرية - المنطقة الكبيبية، والمنطقة الحزمية، والمنطقة الشبكية - هرمونات مختلفة، بما في ذلك الكورتيزول والألدوستيرون، مع تنظيم أنشطتها بشكل معقد من خلال المحور تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الكظرية ونظام الرينين - الأنجيوتنسين - الألدوستيرون، وهذا يظهر لنا مدى الترابط بين هذه الهرمونات الستيرويدية بسبب هياكلها المشتقة من الكوليسترول.

تظهر تأثيرات الجلوكوكورتيكويد والمعادن، وخاصة عند الجرعات الدوائية حيث يمكن أن تؤدي هذه التأثيرات إلى عواقب فسيولوجية ضارة كبيرة. في حين يتم استخدام الكورتيكوستيرويدات في المقام الأول لخصائصها القوية المضادة للالتهابات، فإنها تعزز أيضًا وظيفة مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية من خلال زيادة تنظيم تعبيرها وعكس التنظيم السلبي الناجم عن العلاج المزمن بمحفزات بيتا 2 الأدرينالية. يتم التوسط في هذا التعزيز من خلال آليات تزيد من اقتران مستقبلات بيتا 2 ببروتينات ج وبالتالي رفع نشاط أدينيلات سيكليز وتعزيز تخليق مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية الجديدة، والتي تساهم بشكل جماعي في تحسين النتائج العلاجية في الحالات التي تتطلب توسيع القصبات الهوائية والسيطرة على الالتهاب.(16)

1.14 التوافر الحيوي والاستقلاب للكوتيزونات

تختلف أشكال الكورتيزونات في مدى توافرها الحيوي وتأثيرها في الجسم. يتم استقلاب الكورتيزونات في الكبد إلى أشكال نشطة يمكن للجسم استخدامها.

1.15 التطبيقات الطبية للكورتيزون

التهاب المفاصل :يُستخدم لتخفيف الألم والتورم في حالات التهاب المفاصل مثل الأرثريت.

التهاب الجلدية :يُستخدم لعلاج أمراض الجلدية مثل الصدفية وبثور الشباب.

التهاب الكبد :يُستخدم لعلاج التهاب الكبد الكثيف الخلفي.

التهاب الرئة :يُستخدم لعلاج بعض أنواع التهاب الرئة.

التهاب الأعصاب :يُستخدم لعلاج التهاب الأعصاب العضلي الشرعي.

الالتهاب: يُستخدم لعلاج الالتهابات المزمنة والحادة مثل التهاب المفاصل الروماتويدي، الربو، والتهاب القولون التقرحي.

أمراض المناعة الذاتية :يساعد في التحكم بأعراض أمراض المناعة الذاتية مثل الذئبة والتصلب المتعدد.(18)

الحساسية :يمكن استخدام الكورتيزون لعلاج تفاعلات الحساسية الشديدة مثل الحساسية الجلدية والحساسية الأنفية.

الأمراض الجلدية :يُستخدم في الكريمات والمراهم لعلاج الأمراض الجلدية مثل الإكزيما والصدفية.(17)

1.16 التأثيرات الفيزيولوجية عند استخدام الكورتيزون

أظهر المركب E المعروف باسم الكورتيزون، تأثيرات فسيولوجية كبيرة حيث عزز النشاط العضلي واستقلاب الكربوهيدرات، ومقاومة الضغوط البيئية، مما دفع إلى إجراء تحقيقات سريرية أولية. وقد أكدت النتائج الواعدة من مجموعة صغيرة من مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي، حيث لوحظت راحة سريعة من الأعراض بعد الحقن، إمكاناته العلاجية، على الرغم من الطبيعة المؤقتة لتأثيراته. لم تكسب هذه النتائج الرائدة الدكتور إدوارد سي. كيندال جائزة نوبل في علم وظائف الأعضاء والطب في عام 1950 فحسب، بل حفزت أيضًا المزيد من

البحث في تطبيقات الكورتيزون عبر مختلف الحالات الالتهابية والمناعة الذاتية، مما أرسى الأساس لاستخدامه السريري في إدارة الألم والسيطرة على الالتهاب.

وقد أكدت النتائج المتعلقة بالمركب E فعاليته في علاج مجموعة من الحالات الالتهابية والتنكسية، بما في ذلك التهاب المفاصل الروماتويدي، والذئبة الحمامية، والنقرس، والتهاب الأوتار. وعلى الرغم من أن الآليات الدقيقة للعمل لا تزال بعيدة المنال، يبدو أن الكورتيزون يمارس تأثيراته من خلال مسارات بيولوجية متعددة، بما في ذلك التأثيرات المضادة للالتهابات والمسكنات ومضادات الحساسية. وعلى الرغم من النتائج السريرية الواعدة وتخفيف الأعراض السريع الملحوظ، حذر المؤلفون من أوجه القصور والمخاطر المحتملة المرتبطة باستخدام الكورتيزون على المدى الطويل في الحالات المزمنة، مما يسلط الضوء على الحاجة إلى مزيد من التحقيق في سلامته وفعاليته.(18)

1.17 الأشكال الدوائية للكورتيزونات

تتوفر الكورتيزونات في أشكال متعددة:

الأدوية الفموية: الأقراص والكبسولات تستخدم للعلاج طويل الأمد.

تؤخذ عن طريق الفم وتُستخدم لعلاج الالتهابات المزمنة وأمراض المناعة الذاتية. الأمثلة تشمل البريدنيزون والديكساميثازون.

الجرعة :تُحدد الجرعة بناءً على الحالة الطبية وشدة الأعراض، وتتراوح عادة بين جرعة يومية إلى عدة جرعات يومياً.

الحقن العضلية أو الوريدية :تُستخدم لعلاج الحالات الشديدة والطارئة مثل الربو الحاد أو التهاب المفاصل الشديد.

الجرعة :تُعطى بواسطة محترفي الرعاية الصحية وتحدد بناءً على الاحتياجات الطبية الفورية.

الاستخدام الموضعي :تُطبق مباشرة على الجلد لعلاج الالتهابات الجلدية مثل الإكزيما والصدفية.

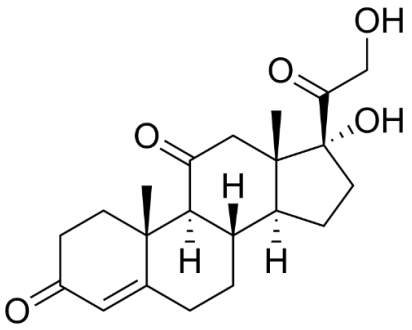
التكرار :عادةً تستخدم مرتين إلى ثلاث مرات يومياً حسب توجيهات الطبيب.

البخاخات التنفسية :تُستخدم لعلاج أمراض الجهاز التنفسي مثل الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن. يستنشق المرضى الكورتيزون عبر جهاز الاستنشاق للوصول المباشر إلى الرئتين.

التكرار :حسب توجيهات الطبيب، عادةً مرتين يومياً.(19)

1.18 وظائف مكونات الكورتيزونات :

الصيغة العامة الكيميائية للكورتيزون هي: C21H28O5



الصيغة العامة الكيميائية للكورتيزون

الفعالية البيولوجية :مجموعات الكيتون والهيدروكسيل تساهم في التأثير البيولوجي للمركبات.

الاستقرار الكيميائي :التعديلات على الهيكل الأساسي يمكن أن تزيد من استقرار المركب أو تعدل مدة تأثيره.

التفاعل مع المستقبلات :الهيكل الستيرويدي يتفاعل مع مستقبلات الكورتيكوستيرويدات في الخلايا لتعديل نشاطها.

هذه التركيبات الكيميائية تجعل الكورتيزونات فعالة في تقليل الالتهاب وتثبيط جهاز المناعة.

التأثيرات في الجسم

تقليل التورم :بسبب تثبيط الالتهاب وتراكم السوائل.

تخفيف الألم :نتيجة لتقليل إنتاج المواد الكيميائية التي تحفز الألم.

منع تدمير الأنسجة :عبر تقليل نشاط الخلايا الالتهابية في مناطق معينة من الجسم.(20)

1.19 أبحاث أجريت في مجال الكورتيزونات

تشمل الدراسة تحسين الفعالية وتقليل الآثار الجانبية وكذلك تركز الأبحاث في تطوير أنواع جديدة من الكورتيزونات التي تتمتع بفعالية عالية وآثار جانبية أقل.

البحث السريري :دراسة تأثير الكورتيزونات في علاج حالات جديدة مثل الأمراض العصبية وأمراض القلب.

الاستخدام طويل الأمد: يتطلب مراقبة طبية دقيقة لتجنب الآثار الجانبية مثل

هشاشة العظام وارتفاع ضغط الدم و التفاعلات الدوائية و الستيرويدات الموضعية:

البحث في كيفية استخدام الكورتيزونات الموضعية بأمان وفعالية لعلاج الحالات الجلدية دون تأثيرات جهازية.

الستيرويدات الإنشائية:

تطوير تركيبات جديدة يمكنها الوصول إلى أماكن معينة في الجسم بفعالية أكبر وأقل آثار جانبية.(21)

1.20 مجالات استخدام الكورتيزونات

الكورتيزونات هي مركبات كيميائية تستخدم في العديد من الصناعات، بما في ذلك الصناعات الطبية والصناعات الغذائية. إليك بعض الطرق الشائعة لاستخدام الكورتيزونات:

العلاج الطبي :تستخدم الكورتيزونات في تصنيع الأدوية والمركبات الفعالة في علاج الأمراض.

الصناعات الغذائية :تستخدم الكورتيزونات كعوامل تحسين الطعم والتوازن النكهي.

الصناعات الكيميائية :تستخدم الكورتيزونات في تصنيع المواد الكيميائية والمركبات الصناعية.

التحليل الكيميائي :تستخدم الكورتيزونات في تحليل المواد الكيميائية واختبارها.(21)

1.21 مقارنة تأثير الكورتيزون مع مركبات أخرى في أهميتها في علاج المفاصل

إن مساعدة الموجات فوق الصوتية في قياس الالتهاب في المفاصل، وخاصة التهاب الغشاء الزليلي، يمكن أن يشير إلى مدى استجابة المريض للحقن لعلاج هشاشة العظام في الورك. في هذه الدراسة، قارن الباحثون أنواعًا مختلفة من الحقن - المحلول الملحي وحمض الهيالورونيك والكورتيكوستيرويدات - ووجدوا أن الكورتيكوستيرويدات قللت بشكل كبير من الألم في الأسابيع القليلة الأولى بعد الحقن. ومع ذلك، بعد ثلاثة أشهر، لم يكن هناك فرق ملحوظ في تخفيف الألم، مما يشير إلى أنه في حين أن الستيرويدات يمكن أن تكون فعالة في الأمد القريب، فإن فوائدها قد لا تدوم طويلاً.(22)

1.22 مراقبة الآثار الجانبية

يجب مراقبة أي آثار جانبية قد تظهر والتواصل مع الطبيب في حال حدوث أي تغيرات.

التقليل التدريجي :في كثير من الأحيان، يوصي الأطباء بتقليل الجرعة تدريجيًا عند إيقاف استخدام الكورتيزونات لتجنب أعراض الانسحاب.(22)

1.23 التأثيرات الجانبية للكورتيزونات

تتضمن التأثيرات الجانبية للكورتيزونات مجموعة متنوعة من الأعراض التي قد تحدث بسبب استخدامها. بعض هذه التأثيرات قد تكون غير مرضية وتختلف من شخص لآخر. إليك بعض التأثيرات الشائعة:

التهاب الجلد :يمكن أن يحدث تهيج وحكة في الجلد.

التهاب الفم :يمكن أن يؤدي استخدام الكورتيزونات إلى تهيج الفم وتورم اللسان.

التهاب العين :يمكن أن يسبب تهيج العين والاحمرار.

التهاب الجهاز التنفسي :يمكن أن يؤدي إلى التهاب الحلق والسعال.

التهاب الكبد :في بعض الحالات، يمكن أن يسبب التهاب الكبد.

التهاب الكلى :يمكن أن يؤدي إلى التهاب الكلى.

تغيرات في الدم :يمكن أن يؤثر على نسبة الصفائح الدموية والبلازما.

التأثيرات الجانبية للكورتيزونات يمكن أن تكون متعددة، وتختلف حسب الجرعة وفترة الاستخدام. (23)

1.23.1 التأثيرات الجانبية قصيرة الأمد عند استخدام الكورتيزونات

لكورتيزونات (الكورتيكوستيرويدات) هي أدوية قوية تستخدم لعلاج العديد من الحالات الالتهابية والمناعية، ولكنها قد تسبب آثارًا جانبية قصيرة الأمد.(22) تشمل هذه الآثار:

- زيادة الشهية وزيادة الوزن

  قد تؤدي الكورتيزونات إلى زيادة الشهية، مما قد يسبب زيادة سريعة في الوزن.
- احتباس السوائل

قد تسبب احتباس السوائل في الجسم، مما يؤدي إلى تورم في الأطراف أو الوجه.

- تغيرات في المزاج

قد تسبب تقلبات مزاجية، مثل العصبية، القلق، أو الاكتئاب.

- ارتفاع مستويات السكر في الدم

قد ترفع مستويات السكر في الدم، خاصة لدى مرضى السكري أو المعرضين للإصابة به.

- صعوبة النوم (الأرق)

قد تؤثر على النوم، خاصة إذا تم تناولها في المساء.

- زيادة خطر العدوى

تثبط الكورتيزونات الجهاز المناعي، مما يزيد من خطر الإصابة بالعدوى.

- مشاكل هضمية

قد تسبب اضطرابات في المعدة، مثل الحرقة أو عسر الهضم.

- ارتفاع ضغط الدم

قد تؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم، خاصة مع الاستخدام لفترات طويلة.

- تغيرات في الجلد

قد تسبب ترقق الجلد، حب الشباب، أو كدمات بسهولة.

- زيادة مستويات الصوديوم وانخفاض البوتاسيوم

قد تؤثر على توازن الأملاح في الجسم.(24)

1.23.2 نصائح لتقليل الآثار الجانبية عند استخدام الكورتيزونات

- الالتزام بالجرعة الموصوفة :تجنب زيادة الجرعة دون استشارة الطبيب.
- مراقبة الأعراض :إذا لاحظت أي آثار جانبية شديدة.
- تناول الدواء مع الطعام :لتقليل تهيج المعدة.
- الفحوصات الدورية :خاصة لمراقبة ضغط الدم ومستويات السكر.

يجب استخدام الكورتيزونات تحت إشراف طبي دقيق لتجنب الآثار الجانبية الخطيرة.(24)

1.23.3 التأثيرات الجانبية طويلة الأمد عند استخدام الكورتيزونات

الكورتيزونات (الكورتيكوستيرويدات) هي أدوية مضادة للالتهابات تُستخدم لعلاج العديد من الحالات الطبية، ولكنها قد تسبب آثارًا جانبية قصيرة الأمد. تشمل هذه الآثار:

- زيادة الشهية وزيادة الوزن

قد تؤدي الكورتيزونات إلى زيادة الشهية، مما قد يسبب زيادة سريعة في الوزن.

- احتباس السوائل

قد تسبب احتباس السوائل في الجسم، مما يؤدي إلى تورم في الوجه أو الأطراف.

- تغيرات في المزاج

قد تسبب تقلبات مزاجية، مثل العصبية، القلق، أو الاكتئاب.

- ارتفاع مستويات السكر في الدم

قد ترفع مستويات السكر في الدم، خاصة لدى مرضى السكري أو المعرضين للإصابة به.

- الأرق (صعوبة النوم)

قد تؤثر على النوم، خاصة إذا تم تناولها في المساء.

- زيادة خطر العدوى

تثبط الكورتيزونات الجهاز المناعي، مما يزيد من خطر الإصابة بالعدوى.

- مشاكل هضمية

قد تسبب اضطرابات في المعدة، مثل الحرقة أو عسر الهضم.

- ارتفاع ضغط الدم

قد تؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم، خاصة مع الاستخدام لفترات طويلة.

- تغيرات في الجلد

قد تسبب ترقق الجلد، حب الشباب، أو كدمات بسهولة.

- اختلال توازن الأملاح

قد تؤدي إلى زيادة الصوديوم وانخفاض البوتاسيوم في الجسم.

نصائح لتقليل الآثار الجانبية:

- الالتزام بالجرعة الموصوفة :تجنب زيادة الجرعة دون استشارة الطبيب.
- تناول الدواء مع الطعام :لتقليل تهيج المعدة.
- مراقبة الأعراض :إذا لاحظت أي آثار جانبية شديدة، أخبر طبيبك.
- الفحوصات الدورية :خاصة لمراقبة ضغط الدم ومستويات السكر.(24)

2. الكورتيكوستيروئيدات

2.1 منشأ الكوريكوسيرويدات

الكورتيكوستيرويدات هي هرمونات ستيرويدية يتم تصنيعها في قشرة الغدة الكظرية، وتصنف إلى جلوكوكورتيكويدات، مثل الكورتيزول، وهرمونات معدنية، مثل الألدوستيرون. إلى جانب الهرمونات الجنسية الأندروجينية. يتميز السياق التاريخي لعلاج الكورتيكوستيروويد بعزل الكورتيزون الداخلي في عام 1935 وتصنيعه لاحقًا في عام 1944، مما أدى إلى تحسن كبير في حركة مريض يعاني من التهاب المفاصل الروماتويدي الشديد في غضون ثلاثة أيام. لم تؤكد هذه الحالة على الإمكانات العلاجية للكورتيكوستيرويدات في إدارة الحالات الالتهابية والمناعة الذاتية فحسب بل مهدت الطريق أيضًا لتطبيقات سريرية واسعة النطاق وأبحاث مستمرة في ديناميكياتها الدوائية وآثارها الضارة.(25)

2.2 دور الكورتيكوستيرويدات الفيزيولوجي ضمن الجسم

تعتبر الكورتيكوستيرويدات عبارة عن مجموعه كبيرة من المواد الكيميائية (الهرمونات) التي ينتجها جسم الإنسان، ويمكن تخليق هده المواد نفسها أو ما يشابهها بشكل كبير صناعياً واستخدامها في علاج العديد من الحالات، بما في ذلك الأمراض الروماتيزمية التى تصيب الأطفال. الاسم الكامل للستيرويدات التي تستخدم في حالات الالتهابات هو الستيروبدات القشرية السكرية، أو اختصاراً الكورتيكوسنيرويدات، وهي أدوية شديدة الفعالية وسريعة الأثر تعمل على تثبيط الالتهاب من خلال التداخل مع التفاعلات المناعية بشكل معقد جداً وكثيراً ما تستخدم هذه المواد في تحقيق تحسن سريري أسرع في حالة المريض قبل أن تبدأ العلاجات الأخرى التي يتم إعطاؤها للمريض مع الستيرويدات القشرية في العمل.

وبعض النظرعن آثارها المثبطة للمناعة والمضادة للالتهابات، إلا إنها أيضا تدخل في العديد العمليات الأخرى في الجسم: مثل وظائف القلب والأوعية الدموبه والتمثيل الغذائي للماء والسكر والدهون إلى جانب تنظيم ضغط الدم وغير ذلك. (26)

2.3 آلية عمل الستيرويدات القشرية

2.4 استخدام الكورتيكوستيرويدات

تستخدم أدوية الكورتيكوستيرويدات لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي ومرض الأمعاء الالتهابي والربو والحساسية والكثير من الحالات الأخرى. كما تستخدم لتثبيط الجهاز المناعي لتجنب رفض الجسم للأعضاء المزروعة. وتعمل الكورتيكوستيرويدات على علاج داء أديسون، وهو حالة نادرة تكون فيها الغدد الكظرية غير قادرة على إنتاج القدر الذي يحتاجه الجسم من الكورتيكوستيرويدات.

تعطى الكورتيكوستيرويدات بعدة طرق تختلف حسب الحالة المرضية:

عن طريق الفم. تساعد الأقراص، أو الكبسولات، أو الشراب في علاج الالتهابات والآلام المرتبطة بحالات مزمنة محددة، مثل التهاب المفاصل الروماتويدي والذئبة.

بواسطة جهاز تنفس وبخاخ الأنف. تساعد تلك التركيبات في علاج الالتهابات المرتبطة بالربو وحساسية الأنف.

على شكل قطرات للعين. يساعد هذا النوع في علاج التورم بعد جراحة العين.

موضعيًّا. يمكن أن تساعد الكريمات والمراهم في شفاء العديد من حالات الجلد.

عن طريق الحقن. عادةً ما يُستخدَم هذا النوع في علاج أعراض أمراض العضلات والمفاصل، مثل آلام والتهابات الأوتار.(27)

2.5 نشأة و ميزات العلاج بالكورتيكوستيروييد

يتميز العلاج الكورتيكوستيروييد بعزل الكورتيزون الداخلي في عام 1935 وتصنيعه في عام 1944، وبلغ ذروته في إعطاء الدكتور فيليب س. هينش للكورتيزون في عام 1948، مما أدى إلى تحسن كبير في حركة مريض يعاني من التهاب المفاصل الروماتويدي الشديد في غضون ثلاثة أيام. لم تؤكد هذه الحالة على الإمكانات العلاجية للكورتيكوستيرويدات في إدارة الحالات الالتهابية والمناعة الذاتية فحسب، بل مهدت الطريق أيضًا لتطبيقات سريرية واسعة النطاق وأبحاث مستمرة في ديناميكياتها الدوائية وآثارها الضارة.

تمارس الجلوكوكورتيكويدات، التي تشبه الكورتيزول من الناحية البنيوية والدوائية، مجموعة واسعة من التأثيرات، بما في ذلك التأثيرات المضادة للالتهابات، ومثبطة للمناعة، ومضادة للتكاثر، ومضيقة للأوعية الدموية، مما

يجعلها محورية في إدارة حالات مثل قصور الغدة الكظرية، والربو، والأمراض الالتهابية المزمنة. وتتوازن تطبيقاتها العلاجية مع الآثار الضارة الكبيرة، بما في ذلك المضاعفات العضلية الهيكلية، والأيضية، والمعدية، والقلبية والأوعية الدموية، والجلدية، وأمراض العيون، والعصبية النفسية، مما يستلزم المراقبة والإدارة الدقيقة. وقد تركز اتجاهات البحث المستقبلية على الاختلافات الديموغرافية في استجابة الجلوكوكورتيكويد والآثار الضارة، وخاصة في فئات سكانية محددة مثل الرياضيين والأطفال، لتحسين الاستراتيجيات العلاجية وتقليل المخاطر.

تمارس الجلوكوكورتيكويدات تأثيراتها المضادة للالتهابات والمثبطة للمناعة من خلال آليات جينومية وغير جينومية، حيث تسود الأولى عند الجرعات المنخفضة وتتطلب وقتًا للتغييرات النسخية، بينما توفر الثانية استجابات سريعة عند الجرعات العالية. من الناحية الجينومية، تنتشر الجلوكوكورتيكويدات، كونها محبة للدهون، عبر أغشية الخلايا وترتبط بمستقبلات الجلوكوكورتيكويد السيتوبلازمية (بشكل أساسي من النوع ألفا)، مما يؤدي إلى تفكك بروتينات الصدمة الحرارية والتعديل اللاحق للتعبير الجيني من خلال الارتباط بمواقع الحمض النووي المحددة في النواة. من الناحية غير الجينومية، عند تركيزات مرتفعة، تتفاعل الجلوكوكورتيكويدات مع المستقبلات المرتبطة بالغشاء، مما يؤدي إلى تأثيرات فسيولوجية فورية مثل انخفاض تكاثر الخلايا الليفية، وانخفاض نشاط الخلايا البلعمية، وانخفاض إنتاج السيتوكين، والتي تساهم بشكل جماعي في فعاليتها العلاجية في مختلف الحالات الالتهابية والمناعة الذاتية.

تظهر تركيبات مختلفة من الجلوكوكورتيكويدات، مثل ديكساميثازون وبيتاميثازون، اختلافات كبيرة في ملفاتها الدوائية الحركية وفعاليتها العلاجية، مع عمر نصف بيولوجي مطول يتراوح من 36 إلى 54 ساعة، مما يجعلها فعالة بشكل خاص في إدارة الحالات الالتهابية الشديدة. تشمل طرق الإدارة الحقن الوريدي في حالات الطوارئ الحادة مثل الصدمة الإنتانية وتفاقم مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD)، والتركيبات الفموية لكل من الحالات الحادة والمزمنة، وطرق موضعية مثل الحقن داخل المفصل، والاستنشاق، والتطبيقات الموضعية، والقطرات العينية، والبخاخات الأنفية لعلاج أمراض محددة. يعد اختيار طريق الإدارة وتحضير الجلوكوكورتيكويد أمراً بالغ الأهمية، لأنه يؤثر على النتائج العلاجية والآثار الضارة المحتملة المرتبطة بعلاج الجلوكوكورتيكويد.

تساهم الآليات المتنوعة لعمل الجلوكوكورتيكويدات في طيف واسع من الآثار الضارة، والتي يمكن أن تتراوح من خفيفة إلى شديدة، اعتمادًا على الجرعة ومدة العلاج. يرتبط تناول جرعات "فوق الفسيولوجية" بشكل خاص بمضاعفات شديدة، بما في ذلك قمع المحور تحت المهاد - الغدة النخامية وزيادة قابلية الإصابة بالعدوى المهددة

للحياة. علاوة على ذلك، تظهر الآثار الضارة علاقة تعتمد على الجرعة، مع انتشار بعض المظاهر مثل الكدمات واضطرابات النوم مع تصاعد الجرعة، مما يؤكد أهمية الإدارة الدقيقة في علاج الجلوكوكورتيكويد.(28)

وقد ثبت أن الجلوكوكورتيكويدات تسبب هشاشة العظام، وهو تأثير سلبي كبير مرتبط بالعلاج طويل الأمد، ويؤثر على ما يصل إلى 40٪ من المرضى ويؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بالكسور بسبب فقدان كثافة العظام. بالإضافة إلى ذلك، ينشأ اعتلال عضلي ناتج عن الستيرويدات، والذي يتميز بضعف العضلات غير المؤلم وضمور الألياف العضلية من النوع الثاني، من استخدام جرعات عالية من الجلوكوكورتيكويد لفترات طويلة، مع مستويات إنزيمات العضلات الطبيعية ونتائج تخطيط كهربية العضلات غير المحددة؛ وعادة ما تختفي هذه الحالة عند وقف الجلوكوكورتيكويدات وممارسة التمارين الرياضية. علاوة على ذلك، يعد نخر العظم مصدر قلق بالغ، خاصة مع جرعات بريدنيزون اليومية التي تتجاوز 20 مجم، حيث يكون المرضى الذين يعانون من الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) والأطفال معرضين لخطر متزايد، ويؤثر بشكل أساسي على الوركين والركبتين.

كون الكورتيكوستيرويدات هي أدوية قوية تستخدم لعلاج الالتهابات والأمراض المرتبطة بالمناعة بسبب خصائصها القوية المضادة للالتهابات والمثبطة للمناعة. وفي حين أنها يمكن أن تقلل بشكل فعال من ردود الفعل التحسسية والالتهابات، فإن استخدامها على المدى الطويل يمكن أن يؤدي إلى آثار جانبية، بما في ذلك تخفيف إنتاج الجسم الطبيعي للهرمون من منطقة تحت المهاد والغدة النخامية، مما يستلزم تقليل الجرعة بعناية. الكورتيكوستيرويدات المستنشقة مهمة بشكل خاص لإدارة الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) لأنها تستهدف مجاري التنفسية بشكل مباشر، مما يقلل من الآثار الجانبية الجهازية مع الاستمرار في توفير علاج فعال.

إن دور التصوير بالرنين المغناطيسي تعتبر أداة تشخيصية حساسة للكشف المبكر عن المرض، في حين تلعب الأشعة السينية البسيطة دورًا داعمًا في مراقبة التقدم. وعلاوة على ذلك، يوضح بالتفصيل التأثيرات الضارة الأيضية والغدد الصماء للجلوكوكورتيكويدات الجهازية، بما في ذلك تأثيرها المعتمد على الجرعة على استقلاب الجلوكوز، وإمكانية تفاقم ارتفاع سكر الدم لدى المرضى الذين يعانون من حالات مرضية سابقة مما قد يؤدي إلى قصور الغدة الكظرية وتعقيد الإدارة السريرية. (29)

2.6 الاستخدام العلاجي للستيرويدات

إن الاستخدام العلاجي للستيرويدات يرتبط بشكل رئيسي بالعلاج بعيد المدى بالكوريكوسيرويدات. يمكن تناول الكوريكوسيرويدات عن طريق البلع أوالحقن بالوريد أو للاستعمال لعضو معين (من خلال الحقن في المفصل أو الاستخدام مباشره على بشرة الجلد أوعلى هيئة نقط للعين فى حالة الإصابة التهاب العنيبة). يتم اختيار الجرعة وطريقة التناول وفقاً للمرض المراد علاجه ووفقاً لشدة حالة المريض.(30)

2.7 التطوير الدوائى للكورتيكوستيرويدات المستنشقة :

أعطى التطوير الدوائي للكورتيكوستيرويدات المستنشقة الأولوية لتعزيز قابلية امتصاص الدهون وتقليل التوافر البيولوجي عن طريق الفم لتحسين الفعالية العلاجية مع التخفيف من الآثار الجانبية الجهازية. يتضمن هذا تحسين تقارب المستقبلات لمستقبلات الجلوكوكورتيكويد وإطالة الارتباط بالمواقع الرئوية، جنبًا إلى جنب مع التطورات في تكنولوجيا الاستنشاق التي تسهل التوصيل المستهدف وتقليل التعرض خارج الرئة. على الرغم من المزايا النظرية لعوامل مثل السيكليسونيد، والتي تدعي ترسبًا رئويًا عاليًا وتعرضًا جهازيًا منخفضًا، إلا أن الدراسات المقارنة لم تثبت باستمرار تفوقًا سريريًا كبيرًا، مما يؤكد تعقيد التفاعلات الدوائية والدوائية الحركية التي تؤثر على ملفات تعريف السلامة.(31)

2.8 تصنيف الكورتيكوستيرويدات المستخدمة بشكل جهازي

يتم تصنيف الكورتيكوستيرويدات المستخدمة بشكل جهازي على أساس قوتها النسبية مقارنة بالهيدروكورتيزون وتأثيراتها المعدنية القشرية ومدة تثبيط المحور تحت المهاد-الغدة النخامية-الكظرية. تعمل التعديلات البنيوية على جزيئات الستيرويد هذه على تعزيز قوتها الجلوكوكورتيكويدية مع تقليل نشاطها المعدني القشري غير المرغوب فيه، على الرغم من أن جميع العوامل يمكن أن تظهر آثارًا جانبية عند الجرعات العلاجية. يتم تحديد مدة العمل من خلال استمرار التأثيرات على المحور تحت المهاد - الغدة النخامية - الكظرية وليس الحركية الدوائية للدواء نفسه، مع تأخر بدء التأثير لمدة 3-8 ساعات بسبب آلياتها داخل الخلايا، مما يستلزم الإعطاء الفوري في السيناريوهات الحادة المهددة للحياة لتحقيق تأثيرات مضادة للالتهابات بسرعة.(32)

2.9 الجلوبيولين المرتبط بالكورتيكوستيرويد

الجلوبيولين المرتبط بالكورتيكوستيرويد، أو ترانس كورتين، هو بروتين يحمل الكورتيكوستيرويدات في مجرى الدم. عندما تكون الكورتيكوستيرويدات في شكلها الحر، يمكنها أن تمر بسهولة عبر أغشية الخلايا وترتبط بمستقبلات محددة داخل الخلايا تسمى مستقبلات الجلوكوكورتيكويد. بمجرد الارتباط، يمكن للكورتيكوستيرويدات التأثير على كيفية التعبير عن الجينات في الخلية من خلال عمليات مختلفة، مما يساعد على تقليل الالتهاب وإدارة آلام المفاصل.

تُستخدم الكورتيكوستيرويدات بشكل أساسي لتأثيراتها المضادة للالتهابات، والتي تعتمد على الجرعة ومدة تناولها. وهي تعمل من خلال إجراءين رئيسيين: أولاً، عن طريق تقليل إنتاج المواد التي تعزز الالتهاب، مثل السيتوكينات وجزيئات الالتصاق، وثانيًا، عن طريق منع تأثيرات السيتوكينات المؤيدة للالتهابات مثل الإنترلوكين 1 وعامل نخر الورم. يؤدي هذا إلى تقليل التورم والاحمرار وتسرب السوائل في المناطق المصابة، مما يساعد في تخفيف آلام المفاصل والالتهاب.(33)

2.10 الكورتيكوستيرويدات وتأثيراتها المضادة للالتهابات والمثبطة للمناعة

تمارس الكورتيكوستيرويدات تأثيراتها المضادة للالتهابات والمثبطة للمناعة في المقام الأول من خلال تعديل نسخ الجينات عبر تنشيط مستقبلات الجلوكوكورتيكويد (GR). عند الارتباط بمستقبلات الجلوكوكورتيكويد، ينتقل مجمع مستقبلات الجلوكوكورتيكويد إلى النواة، حيث يتفاعل مع عناصر استجابة الجلوكوكورتيكويد إما لتنشيط أو عدم تنشيط الجينات المستهدفة، مما يؤدي إلى تقليل تنظيم الوسطاء المؤيدين للالتهابات مثل السيتوكينات والإنزيمات مثل السيكلوأوكسجيناز-2 والفوسفوليباز A2. بالإضافة إلى ذلك، تعزز الكورتيكوستيرويدات التعبير عن البروتينات المضادة للالتهابات مثل الليبوكورتين والأنكسين A1، والتي تعمل على تثبيط المسارات الالتهابية والتجنيد الخلوي، مما يؤدي إلى تأثيرات علاجية مطولة حتى بعد انخفاض مستويات البلازما.

يتم تصنيع جميع الهرمونات الستيرويدية، بما في ذلك الكورتيكوستيرويدات، من الكوليسترول من خلال سلسلة من التفاعلات الأنزيمية التي تعدل العمود الفقري للكوليسترول إلى بنية أندروستين مكونة من 17 كربونًا، تتميز بثلاث حلقات هكسان مكونة من 6 كربون وحلقة بنتان مكونة من 5 كربونات. يعد وجود مجموعة هيدروكسيل عند الكربون 11 أمرًا بالغ الأهمية لنشاط الجلوكوكورتيكويد، في حين تعمل التعديلات البنيوية المحددة، مثل إضافة ذرتي كربون في الموضع 17 ومجموعات ميثيل في الموضعين 18 و19، على تعزيز فعالية

الجلوكوكورتيكويد والتأثير على تأثيراتها الأيضية. لا تملي هذه الاختلافات البنيوية الخصائص الدوائية للكورتيكوستيرويدات فحسب، بل تسمح أيضًا بضبط أنشطتها المضادة للالتهابات والقشرانيات المعدنية، مما يؤثر على تطبيقاتها العلاجية.

وكما تستخدم الكورتيكوستيرويدات بشكل أساسي لتأثيراتها المضادة للالتهابات، والتي تعتمد على الكمية المعطاة ومدة العلاج. تعمل الكورتيكوستيرويدات من خلال إجراءين رئيسيين: أولاً، عن طريق تقليل إنتاج مواد مثل السيتوكينات وجزيئات الالتصاق التي تعزز الالتهاب، وثانيًا، عن طريق منع تأثيرات السيتوكينات المؤيدة للالتهابات مثل الإنترلوكين-1 وعامل نخر الورم. يؤدي هذا إلى تقليل التورم والاحمرار وتسرب السوائل في الأنسجة، مما يساعد في تخفيف أعراض حالات مثل التهاب المفاصل.

تستخدم الكورتيكوستيرويدات لعلاج مرض التهاب الأمعاء ويستجيب حوالي 80% من المرضى لهذه الأدوية بشكل جيد. وفي حين يؤدي الاستخدام قصير الأمد عمومًا إلى آثار جانبية خفيفة، فإن الإستخدام طويل الأمد يمكن أن يؤدي إلى مشاكل صحية أكثر خطورة، مثل هشاشة العظام وقصور الغدة الكظرية. يمكن أن تحاكي الآثار الجانبية للكورتيكوستيرويدات تلك التي تظهر في مرض كوشينغ، وهي حالة ناجمة عن مستويات الكورتيزول الزائدة في الجسم.(34)

2.11 تأثير الكورتيكوستيرويدات على الاستجابة المناعية

تؤثر الكورتيكوستيرويدات على الاستجابة المناعية من خلال التأثير على خلايا الدم البيضاء، وخاصة العدلات، وهي نوع من خلايا الدم البيضاء التي تشارك في الالتهاب. يمكن أن تسبب زيادة في العدلات في مجرى الدم (زيادة عدد الكريات البيضاء العدلية) ولكنها قد تمنع أيضًا هذه الخلايا من الوصول إلى مناطق الالتهاب عن طريق تغيير جزيئات معينة على سطحها. بالإضافة إلى ذلك، تعمل الكورتيكوستيرويدات على تقليل مستويات خلايا الدم البيضاء الأخرى، مثل الخلايا الحمضية واللمفاويات، مما يساعد على تقليل الالتهاب في الجسم.

تؤثر الكورتيكوستيرويدات على الاستجابة المناعية للجسم من خلال التأثير على خلايا الدم البيضاء، وخاصة العدلات، وهي نوع من الخلايا المناعية. ويمكن أن تسبب زيادة في العدلات في مجرى الدم (وتسمى زيادة عدد الكريات البيضاء العدلية) ولكنها قد تمنع هذه الخلايا من الوصول إلى مناطق الالتهاب عن طريق تغيير جزيئات معينة على سطحها. بالإضافة إلى ذلك، تعمل الكورتيكوستيرويدات على خفض مستويات الخلايا المناعية الأخرى،

مثل الخلايا الحمضية واللمفاويات، من خلال التأثير على جزيئات الالتصاق الخاصة بها، مما يساعد على تعديل استجابة الجسم الالتهابية.

الكورتيكوستيرويدات هي أدوية معروفة بخصائصها المضادة للالتهابات، مما يجعلها مفيدة في علاج الحالات الالتهابية مثل هشاشة العظام. وعلى الرغم من أن الباحثين ما زالوا يحاولون فهم كيفية عمل الكورتيكوستيرويدات في هشاشة العظام بشكل كامل، إلا أن الدراسات تشير إلى أنها قد تساعد عن طريق تقليل بعض العلامات الالتهابية والبروتينات المشاركة في تلف المفاصل. هناك أبحاث كبيرة حول طرق مختلفة لإعطاء الكورتيكوستيرويدات، مثل الجرعات عن طريق الفم أو الحقن، مع التركيز بشكل خاص على تأثيراتها في المفاصل مثل الورك والركبة. توصي الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم باستخدام حقن الكورتيكوستيرويد داخل المفصل للمرضى الذين يعانون من هشاشة العظام في الورك عندما لا يتم التحكم في أعراضهم بشكل جيد باستخدام الأسيتامينوفين، ولا ينبغي إعطاء هذه الحقن أكثر من كل ثلاثة أشهر. تدعم الدراسات أيضًا حقن الكورتيكوستيرويد داخل المفصل كعلاج فعال لتحسين الوظيفة وتقليل الألم قصير المدى لدى هؤلاء المرضى، بناءً على أدلة قوية من ثلاث دراسات عالية الجودة. أظهرت إحدى هذه الدراسات أن المرضى الذين تلقوا حقنة كورتيكوستيرويد شهدوا انخفاضًا في الألم بنسبة 20٪ على الأقل، كما تم قياسه بمؤشر محدد، واستمر لمدة تصل إلى ثلاثة أشهر.(35)

2.12 العلاج الجهازي بالكورتيكوستيرويدات

إن العلاج الجهازي بالكورتيكوستيرويدات، الذي يعطى عن طريق الفم أو الوريد أو العضل، أمر بالغ الأهمية لإدارة الاستجابات الالتهابية والمناعية الحادة، وغالبًا ما يكون الاستخدام قصير الأمد منقذًا للحياة. ومع ذلك، فإن الإعطاء المزمن، حتى بجرعات منخفضة، يفرض مخاطر كبيرة، مما يؤدي إلى الاستخدام المحدود لها في أنظمة العلاج طويلة الأمد، وخاصة في الحالات المناعية حيث قد تكون العلاجات البديلة غير كافية. تخضع الجلوكوكورتيكويدات ذات الصلة السريرية، مثل بريدنيزون وكورتيزون، للتحويل الكبدي إلى أشكالها النشطة، بريدنيزولون وهيدروكورتيزون، على التوالي، مع تميز الديناميكية الدوائية والحركية الدوائية لهذه العوامل بقوتها وتأثيراتها المعدنية القشرية ومدة تثبيط المحور تحت المهاد والغدة النخامية والكظرية، مما يحدد تطبيقها العلاجي والآثار الجانبية المحتملة.

تؤدي الكورتيكوستيرويدات الجهازية دورين: فهي توفر العلاج البديل الفسيولوجي للجلوكوكورتيكويدات وتستخدم بجرعات دوائية للتخفيف من الاستجابات الالتهابية والمناعية المفرطة التي تشكل مخاطر صحية كبيرة. هذه الجرعات الدوائية التي تتجاوز المستويات الفسيولوجية الطبيعية بالغة الأهمية بشكل خاص في السيناريوهات

الحادة مثل تفاقم الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) حيث يكون التدخل السريع ضروريًا لمنع المضاعفات المهددة للحياة.

يعد الإعطاء في الوقت المناسب لهذه العوامل أمرًا بالغ الأهمية، حيث يمكن لتأثيراتها المضادة للالتهابات القوية أن تغير بشكل كبير المسار السريري للحالات الالتهابية الشديدة.

تؤدي الجلوكوكورتيكويدات الجهازية إلى زيادة تعتمد على الجرعة في مستويات الجلوكوز أثناء الصيام وبعد الأكل، مع ندرة ظهور مرض السكري الجديد لدى الأفراد الذين يتمتعون بتحمل طبيعي للجلوكوز في البداية؛ ومع ذلك، فإن أولئك الذين يعانون من مرض السكري الموجود مسبقًا أو عدم تحمل الجلوكوز يعانون من تفاقم ارتفاع سكر الدم، مما يعقد إدارة نسبة السكر في الدم. يمكن أن يؤدي إعطاء الجلوكوكورتيكويدات إلى تثبيط محور تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الكظرية (HPA) مما يؤدي إلى انخفاض إفراز هرمون تحرير الكورتيكوتروبين، وهرمون قشر الكظر والكورتيزول الداخلي مما قد يؤدي إلى ضمور الغدة الكظرية والعروض السريرية المتغيرة لتثبيط عمل الغدة الكظرية. هذه الحالة حرجة بشكل خاص في فئات الأطفال، حيث يمكن أن تؤدي إلى قصور الغدة الكظرية وزيادة الوفيات، وتتجلى في أزمات الغدة الكظرية التي تتميز بانخفاض ضغط الدم، وتغير الوعي، واضطرابات التمثيل الغذائي الشديدة.

إن تناول جرعات معتدلة إلى عالية من الجلوكوكورتيكويدات يزيد بشكل كبير من خطر الإصابة بالعدوى الشائعة والشديدة بسبب تأثيراتها المثبطة للمناعة، حيث يرتبط الخطر بشكل خطي بالجرعة ومدة العلاج. ويظهر هذا التثبيط المناعي بشكل خاص لدى المرضى المسنين وأولئك الذين يستخدمون في نفس الوقت عوامل مثبطة للمناعة أخرى مما يؤدي إلى انخفاض الاستجابة الالتهابية وتغير العرض السريري للعدوى مما يعقد التشخيص المبكر. بالإضافة إلى ذلك، تمارس الجلوكوكورتيكويدات تأثيرات شبيهة بالكورتيكويدات المعدنية، مما يساهم في احتباس السوائل وارتفاع ضغط الدم واختلال توازن الشوارد، مما قد يؤدي إلى تفاقم مخاطر القلب والأوعية الدموية، بما في ذلك تصلب الشرايين المبكر، وخاصة مع الاستخدام لفترات طويلة. (36)

يمكن أن تسبب الجلوكوكورتيكويدات، حتى عند تناول جرعات منخفضة، مجموعة من الآثار الجانبية الجلدية، بما في ذلك الكدمات، وضمور الجلد، وضعف التئام الجروح، مع تصاعد المخاطر بشكل يعتمد على الجرعة. من الناحية الطبية، يؤدي الاستخدام المطول للجلوكوكورتيكويدات، وخاصة بجرعات تتجاوز 10 ملغ من بريدنيزون يوميًا، إلى زيادة كبيرة في خطر تكوين إعتام عدسة العين وارتفاع ضغط العين، مما قد يؤدي إلى الجلوكوما وتلف العصب البصري غير القابل للإصلاح. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يحدث انفصال الشبكية عن مستقبلاتها

الضوئية، مما يؤدي إلى اضطرابات بصرية مركزية وانخفاض حدة البصر، مما يؤكد الحاجة الماسة لمراقبة وإدارة هذه الآثار الجانبية لدى المرضى الذين يخضعون للعلاج بالجلوكوكورتيكويدات.

ترتبط الجلوكوكورتيكويدات بتأثيرات ضارة كبيرة على الجهاز الهضمي، بما في ذلك التهاب المعدة وقرحة المعدة والنزيف الداخلي، مع الاستخدام المصاحب للأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs) مما يؤدي إلى تفاقم هذا الخطر بمقدار أربعة أضعاف. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي علاج الجلوكوكورتيكويد إلى مضاعفات شديدة مثل التهاب البنكرياس وثقب الأحشاء وتدهن الكبد، والتي قد تتوج بانسداد دهني جهازي أو تليف الكبد. كما تنتشر التأثيرات العصبية النفسية، والتي تتجلى في اضطرابات المزاج والنشوة واضطرابات النوم، وخاصة في المرضى الذين يعانون من حالات نفسية سابقة، مع ضعف عصبي نفسي حاد يتطور استجابة لعلاج الجلوكوكورتيكويد بجرعات عالية، مما يتطلب مراقبة وإدارة دقيقة. (36)

2.13 الاستخدام السريري للكورتيكوستيرويدات الجهازية

إن المدة الزمنية اللازمة لتأثيرالكورتيكوستيرويدات عند الاستخدام السريري للكورتيكوستيرويدات الجهازية هي(3-8 ساعات). في حين أن الكورتيكوستيرويدات الجهازية فعالة للحالات الحادة، وإن استخدامها المزمن محدود بسبب الآثار الضارة الكبيرة، مما يستلزم المراقبة الدقيقة وتفضيل الكورتيكوستيرويدات الاصطناعية ذات الفعالية المعززة ونشاط القشرانيات المعدنية المنخفض. في حالات تثبيط محور تحت المهاد - الغدة النخامية - الكظرية (HPA) بسبب العلاج بالكورتيكوستيروید لفترات طويلة، وإن الاستبدال الفسيولوجي بالهيدروكورتيزون ضروري لمحاكاة مستويات الكورتيزول الطبيعية ومنع قصور الغدة الكظرية، مع تعديلات الجرعة المطلوبة أثناء الإجهاد لتجنب المضاعفات الحرجة مثل نقص السكر في الدم والانهيار القلبي الوعائي.(37)

2.14 الكورتيكوستيرويدات المستنشقة

تتميز الكورتيكوستيرويدات المستنشقة بخصائص فيزيائية وكيميائية مميزة، وانتقائية للمستقبلات، وفعالية، وخصائص حركية دوائية تؤثر بشكل حاسم على صياغتها وتطبيقها السريري في علاج الربو. وقد أثارت الفروق الدقيقة الدوائية لهذه العوامل نقاشًا واسع النطاق بشأن فعاليتها وسلامتها،(35) خاصة وأن الأطباء يتنقلون بين التفاعل المعقد لخصائصها الإيجابية والسلبية لتحديد خيارات العلاج الأكثر فائدة. تتحدى التحليلات الحديثة التصور التاريخي لبداية ظهور الأعراض المتأخرة، وتكشف أن الكورتيكوستيرويدات المستنشقة القوية يمكن أن توفر

فوائد علاجية كبيرة في غضون أسبوع إلى أسبوعين من بدء العلاج، مع أنظمة جرعات مصممة خصيصًا للعامل المحدد وشدة الربو.(38)

2.14.1 تأثير فعالية الكورتيكوستيرويدات المستنشقة

تظهر الكورتيكوستيرويدات المستنشقة (ICS) فاعلية عالية، مما يسمح بإشغال مستقبلات الجلوكوكورتيكويد بشكل فعال عند جرعات أقل مقارنة بالعوامل الأقل فاعلية، وهو أمر مفيد في تقليل الآثار الجانبية الجهازية. إن توصيف الفعالية النسبية بين ICS معقد بسبب منحنى الاستجابة للجرعة المسطح والتباين في تقارب ارتباط المستقبلات، مما يؤدي إلى تحديات في إيجاد إجماع على تصنيفات الفعالية. بالإضافة إلى ذلك، يؤثر جهاز التوصيل بشكل كبير على الحركية الدوائية والفعالية العلاجية لـ ICS، مما يزيد من تعقيد تقييم الفعالية النسبية عبر طرق الاستنشاق المختلفة.

تتميز العلاقة بين الجرعة والاستجابة للكورتيكوستيرويدات المستنشقة بمنحنى مسطح نسبيًا، مما يشير إلى أن غالبية التأثيرات العلاجية تتحقق بجرعات أقل، مع ملاحظة فوائد تدريجية ضئيلة عند زيادة الجرعة. هذه الاستجابة غير الخطية للجرعة تعقد تقييم الفعالية عبر عوامل الكورتيكوستيرويدات المستنشقة المختلفة، حيث تفشل التجارب السريرية غالبًا في إثبات علاقة ثابتة بين الجرعة والاستجابة، وخاصة عند الجرعات الأعلى. وعلى العكس من ذلك، لوحظ وجود ارتباط أكثر وضوحًا بين الجرعة والاستجابة فيما يتعلق بالآثار الضارة، مثل تلك التي تؤثر على محور تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الكظرية (HPA)، مما يؤكد أهمية إدارة الجرعة بعناية في الممارسة السريرية.(39)

يشير تثبيط المحور إلى تثبيط محور تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الكظرية (HPA)، والذي يمكن أن يحدث مع زيادة جرعات الكورتيكوستيرويدات المستنشقة (ICS)، مما يؤدي إلى علاقة حادة بين الجرعة والاستجابة. هذه العلاقة دقيقة، حيث تختلف حسب المعايير السريرية المحددة التي يتم تقييمها، مثل نتائج قياس التنفس، والتحكم في الأعراض، ومعدلات التفاقم، والعلامات الحيوية الالتهابية. والجدير بالذكر أن فرط الاستجابة القصبي يعمل كمؤشر حساس بشكل خاص للفعالية العلاجية والآثار الضارة المحتملة، مما يسلط الضوء على تعقيد تقييم الديناميكيات الدوائية للكورتيكوستيرويدات المستنشقة في الممارسة السريرية.(39)

يقيس المؤشر العلاجي للجزيء التوازن بين فعاليته وسلامته، ويمثل ذلك نسبة الجرعة الفعالة إلى الجرعة السامة، حيث يشير المؤشر العلاجي الأعلى إلى ملف تعريف سلامة أكثر ملاءمة. تُظهر الكورتيكوستيرويدات المستنشقة

(ICS) مؤشر علاجي متغير يتناقص عمومًا مع زيادة الجرعات، مما يجعل الجرعات المنخفضة أكثر مرغوبية؛ تُظهر منتجات الكورتيكوستيرويدات المستنشقة، مثل أملاح الفلوتيكازون والموميتازون، مؤشر علاجي أكثر ملاءمة مقارنة بالكورتيكوستيرويدات الجهازية مثل بريدنيزون. يتضمن التخلص من الكورتيكوستيرويدات المستنشقة حركية دوائية معقدة، حيث يتم إيداع جزء كبير من الجرعة المستنشقة في مجاري الهواء للتأثير العلاجي، بينما يتأثر الامتصاص الجهازي بعوامل مثل التمثيل الغذائي الأولي، واستخدام أجهزة التوصيل، واستراتيجيات امتثال المريض مثل شطف الفم للتخفيف من التعرض الجهازي.

إن الإمكانات الكبيرة للتفاعلات الدوائية المرتبطة بالعلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية والكورتيكوستيرويدات المستنشقة (ICS)، وخاصة من خلال المسار الأيضي لسيتوكروم بي 450 3(CYP3A4) A4. يمكن أن تؤدي مثبطات CYP3A4 القوية، مثل ريتونافير وكيتوكونازول وإيتراكونازول، إلى زيادة التعرض الجهازي لـ ICS، مما يؤدي إلى تثبيط الغدة الكظرية السريري ومتلازمة كوشينغ. يعرف بيكلوميثازون بأنه ICS المفضل للمرضى الذين يتناولون مثبطات CYP3A4 القوية بسبب مساره الأيضي، والذي ينطوي في المقام الأول على التحلل المائي بواسطة الإستريزات، وبالتالي تقليل مخاطر التفاعلات الضارة مقارنة بـ ICS الأخرى التي تعتمد بشكل أكبر على استقلاب CYP3A4. (40)

2.14.2 تفاعلات الأدوية المرتبطة بالعلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية و الكورتيكوستيرويدات المستنشقة

إن الإمكانات الكبيرة للتفاعلات الدوائية المرتبطة بالعلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية والكورتيكوستيرويدات المستنشقة (ICS)، وخاصة من خلال المسار الأيضي لسيتوكروم بي 450 3(CYP3A4) A4. يمكن أن تؤدي مثبطات CYP3A4 القوية، مثل ريتونافير وكيتوكونازول وإيتراكونازول، إلى زيادة التعرض الجهازي لـ ICS، مما يؤدي إلى تثبيط الغدة الكظرية السريري ومتلازمة كوشينغ. يُعرف بيكلوميثازون بأنه ICS المفضل للمرضى الذين يتناولون مثبطات CYP3A4 القوية بسبب مساره الأيضي، والذي ينطوي في المقام الأول على التحلل المائي بواسطة الإستريزات، وبالتالي تقليل مخاطر التفاعلات الضارة مقارنة بـ ICS الأخرى التي تعتمد بشكل أكبر على استقلاب CYP3A4. (41)

2.14.3 الآثار الجانبية للكورتيكوستيرويدات المستنشقة

عند استخدام الكورتيكوستيرويدات المستنشقة، قد يظل بعض الدواء بالفم والحلق بدلاً من الوصول للرئتين. ويمكن أن يُسبب هذا ما يلي:

عدوى فطرية بالفم، أو ما يعرف بالقلاع الفموي و بحّة في الصوت

إذا كنت تغرغر الفم تشطفه بالماء دون أن تبتلعه بعد استنشاق الكورتيكوستيرويدات، فقد تتمكن من تجنب تهيج الفم والحلق. ويعتقد بعض الباحثين أن أدوية الكورتيكوستيرويدات المستنشقة قد تبطئ معدلات النمو لدى الأطفال الذين يأخذونها لعلاج الربو. إن الآثار الجانبية للكورتيكوستيرويدات الموضعية قد تؤدي الكورتيكوستيرويدات الموضعية إلى ترقق الجلد والإصابة بآفات جلدية حمراء وظهور حب الشباب.(41).

2.14.4 التطبيقات السريرية للكورتيكوستيرويدات في أمراض الرئة

تمارس الكورتيكوستيرويدات تأثيرات متعددة على الالتهاب والوظيفة المناعية، مما يجعلها عوامل متعددة الاستخدامات في الممارسة السريرية لإدارة تفاعلات فرط الحساسية الشديدة والاستجابات الالتهابية الكبيرة. ومع ذلك، فإن استخدامها على المدى الطويل يمكن أن يؤدي إلى آثار جانبية كبيرة بسبب التعرض المفرط للجلوكوكورتيكويد، مما يؤثر على أنظمة الأعضاء المختلفة والعمليات الأيضية. توفر الكورتيكوستيرويدات الموضعية ميزة استراتيجية من خلال تقديم علاج موضعي، وبالتالي تقليل التعرض الجهازي والمخاطر المرتبطة به مع الحفاظ على الفعالية العلاجية.

في علاج الربو، تعد الكورتيكوستيرويدات المستنشقة (ICS) العلاج الأساسي بسبب تأثيراتها القوية المضادة للالتهابات، والتي تقلل بشكل كبير من معدلات الإصابة والوفيات المرتبطة بالمرض. يوصى باستخدام الكورتيكوستيرويدات المستنشقة كعلاج مزمن مفضل لجميع الفئات السكانية للمرضى، مع التركيز على الحفاظ على أقل جرعة فعالة للتخفيف من الآثار الضارة المعتمدة على الجرعة. وعلى العكس من ذلك، في مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD)، يُشار إلى علاج الكورتيكوستيرويدات المستنشقة (ICS) في المقام الأول للمرضى الذين يعانون من قيود شديدة في تدفق الهواء وتفاقمات متكررة، حيث يجب دمجه مع موسعات الشعب الهوائية طويلة المفعول، مع إدراك زيادة خطر الإصابة بالعدوى التنفسية المرتبطة باستخدام الكورتيكوستيرويدات المستنشقة (ICS).(42)

2.14.5 تأثير حقن الكورتيكوستيرويدات لدى مرضى النخر اللاوعائي

إن مرض النخر اللاوعائي هو حالة تصيب حوالي 10000 إلى 20000 شخص كل عام في الولايات المتحدة وترتبط بنحو 10٪ من جميع جراحات استبدا ل المفاصل. في حين أن الأسباب الدقيقة التي تجعل الكورتيكوستيرويدات تؤدي إلى هذه الحالة غير مفهومة تمامًا، تشير الدراسات إلى أن هذه الأدوية يمكن أن تسبب نمو الخلايا الدهنية وتعطيل التمثيل الغذائي الطبيعي للدهون، مما يزيد الضغط في العظام ويقلل من تدفق الدم. يمكن أن يؤدي هذا إلى تلف العظام، وخاصة في المرضى الذين يعانون من أمراض معينة مثل الذئبة والتهاب المفاصل الروماتويدي، وخاصة عند استخدام جرعات عالية من الكورتيكوستيرويدات.(40)

تستخدم الكورتيكوستيرويدات، مثل ديكساميثازون، لعلاج آلام المفاصل وغيرها من حالات الجهاز العضلي الهيكلي، لكن فعاليتها غالبًا ما تكون قصيرة الأمد ومحدودة. يمكنها تقليل الألم ولكنها قد تضعف الأوتار أيضًا ولها آثار جانبية، مثل إلحاق الضرر بالغضاريف وخفض وظيفة المناعة، مما يثير المخاوف بشأن العدوى. وبسبب هذه المخاطر، يُنصح الأطباء باستخدام الكورتيكوستيرويدات في المقام الأول للحالات الالتهابية الحادة وليس المشكلات المزمنة.(43)

2.15 مدى تأثير حقن الكورتيكوستيرويد في علاج هشاشة العظام

يمكن أن تساعد حقن الكورتيزون على تخفيف الألم والتورم والتهيج في منطقة محددة من الجسم. وهي تُحقَن في الغالب في المفاصل، مثل الكاحل أو المِرْفَق أو الورك أو الركبة أو الكتف أو العمود الفقري أو الرسغ. قد تكون حقن الكورتيزون فعالة كذلك للمفاصل الصغيرة في اليدين أو القدمين.

تحتوي حقنة الكورتيزون عادةً على أحد أدوية الكورتيكوستيرويدات لتسكين الألم على مدى فترة من الوقت ومخدر موضعي لتسكين الألم على الفور. في كثير من الأحيان، يمكنك أخذ هذه الحقنة في عيادة الطبيب. وبسبب الآثار الجانبية المحتملة، فإن عدد الحقن التي تؤخذ في السنة الواحدة يكون محدودًا بشكل عام.

إن حقن الكورتيكوستيرويد لعلاج هشاشة العظام في الورك له فعالية محدودة،. وأن الكورتيكوستيرويدات تعمل في تقليل الألم على المدى القصير والمتوسط، وخاصة بالنسبة للمرضى الذين يعانون من آلام شديدة.

كما وجد تأثير الكثير من العوامل المختلفة، مثل نوع الستيرويد والجرعة وحجم الحقنة، على فعالية علاجات الكورتيكوستيرويدات داخل المفصل لهشاشة العظام في الورك. وأن نوعين من الستيرويدات، أسيتات ميثيل

بريدنيزولون وتريامسينولون، يعملان بشكل مماثل في تقليل الألم وتحسين الوظيفة لمدة تتراوح من شهر إلى ستة أشهر، مع توفير جرعات أعلى راحة أطول. في حين أن هذه العلاجات يمكن أن تكون مفيدة على المدى القصير، إلا أن هناك مخاطر حدوث مضاعفات، مثل هشاشة العظام المدمرة السريعة، وخاصة عند النساء الأكبر سناً.

إن استخدام الهيدروكورتيزون للمرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي وهشاشة العظام، شهدوا فوائد أطول أمدًا.(44)

2.16 هشاشة العظام في الركبة عند حقن الكورتيكوستيرويد أوعند حقن بدواء آخر

إن فعالية حقن الكورتيكوستيرويد داخل المفصل لعلاج آلام المفاصل تخفيفًا للألم وبمرور الوقت، كانت أقل فعالية من حقن حمض الهيالورونيك وكان لها تأثيرات متناقصة بعد شهر واحد. وبالنسبة لهشاشة العظام في اليد، تحسنت آلام الكورتيكوستيرويدات أثناء الحركة ولكن ليس في حالة الراحة،

يمكن أن تسبب الكورتيكوستيرويدات آثارًا جانبية مختلفة، وخاصةً عند حقنها، والتي يمكن أن ترتبط بكيفية عملها في الجسم وتأثيراتها الكلية. قد تشمل الآثار الجانبية البسيطة ارتفاع مستويات السكر في الدم، والطفح الجلدي، وارتفاع خطر الإصابة بالعدوى، في حين أن الآثار الجانبية الرئيسية أقل شيوعًا ولكنها قد تشمل مشاكل خطيرة مثل التمزقات أو العدوى. تُظهر الأبحاث أن الكورتيكوستيرويدات يمكن أن تؤثر على الكولاجين والجهاز المناعي، مما قد يقلل من قدرة الجسم على مكافحة العدوى والاستجابة للالتهابات.

يمكن أن تؤدي الكورتيكوستيرويدات إلى إضعاف جهاز المناعة، مما يثير المخاوف بشأن زيادة خطر الإصابة بالعدوى مثل الأنفلونزا، وخاصة أثناء جائحة كوفيد-19. وقد أظهرت الدراسات أن الأشخاص الذين يتناولون الكورتيكوستيرويدات لديهم فرصة أكبر للإصابة بالأنفلونزا، مع زيادة الخطر مع الجرعات العالية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تؤدي حقن الكورتيكوستيرويد إلى آثار جانبية مثل تغير لون الجلد وفقدان الدهون تحت الجلد.

يمكن أن تسبب الكورتيكوستيرويدات العديد من الآثار الجانبية المتوسطة إلى الشديدة، بما في ذلك الآثار طويلة الأمد على الجسم، والالتهابات، وتلف الأعصاب، ومشاكل المفاصل مثل عدم الاستقرار وتمزق الأوتار. أحد المخاطر الجسيمة هو نخر الأوعية الدموية، وهو موت أنسجة العظام بسبب انخفاض إمداد الدم، وغالبًا ما يؤثر على الورك والركبة والكتف. تزداد احتمالية حدوث هذه المضاعفات مع عدد الحقن وجرعة الكورتيكوستيرويدات المستخدمة، وخاصة مع الجرعات العالية.(45)

2.17 جرعات الكورتيكوستيرويدات السريرية

إن الدورالذي تلعبه الجلوكوكورتيكويدات في الحفاظ على التوازن الأيضي والمناعي، مع التأكيد أيضًا على العواقب السلبية والمتوقعة طويلة المدى للعلاج بالكورتيكوستيرويدات الدوائية، وخاصة منع محور الوطاء - الغدة النخامية - الكظرية (HPA). يمكن أن يؤدي هذا المنع إلى مجموعة واسعة من الآثار الضارة، بما في ذلك هشاشة العظام، واضغاف المناعة، وهزال في العضلات، والتغيرات الملحوظة في المظهر الجسدي، وبالتالي التأثير على كل جهاز عضوي تقريبًا وعملية التمثيل الغذائي. وبالتالي، من الضروري أن ينفذ الأطباء بروتوكولات مراقبة منتظمة للمرضى الذين يخضعون لعلاج الكورتيكوستيرويدات الجهازية المزمنة، مع التركيز على الملفات الأيضية، وكثافة المعادن في العظام، وسرعة النمو في فئات الأطفال للتخفيف من هذه المخاطر.

إن تخفيف الخطرمن جرعات الكورتيكوستيروید يرتبط بعوامل مثل الجرعة اليومية الإجمالية، وتكرار الإعطاء، وتوقيت الجرعات، ومدة العلاج، والملف الحركي الدوائي للكورتيكوستيروید المستخدم. على وجه التحديد، تزيد الجرعات اليومية الأعلى والإدارات اليومية المتعددة من احتمالية تثبيط محور الوطاء-الغدة النخامية-الكظرية، وخاصة عندما يتم إعطاء الجرعات في وقت لاحق من اليوم، حيث يفضل إيقاع الساعة البيولوجية الطبيعية للجسم تناول الجرعات في الصباح. علاوة على ذلك، فإن العلاج المطول بالكورتيكوستيروید يزيد بطبيعته من خطر تثبيط محور الوطاء-الغدة النخامية-الكظرية، مما يستلزم الإدارة الدقيقة واستراتيجيات التخفيض المحتملة لمنع قصور الغدة الكظرية والمضاعفات المرتبطة بها.

إن تقليل جرعات الكورتيكوستيرويدات عملية سريرية دقيقة تتطلب دراسة متأنية لاستجابات المريض الفردية، حيث لا يوجد بروتوكول قابل للتطبيق عالميًا؛ وعادةً ما يُنصح بأن تكون مدة تقليل الجرعات 33-100% من مدة العلاج الأولية، مع إجراء تعديلات بناءً على التسامح وخطر قصور الغدة الكظرية. تؤثر التفاعلات الدوائية، وخاصة تلك التي تنطوي على إنزيم السيتوكروم بي 450 A43، بشكل كبير على استقلاب الكورتيكوستيروید، مما يستلزم اليقظة فيما يتعلق بالأدوية المصاحبة التي قد تغير فعالية الكورتيكوستيروید. تعمل الكورتيكوستيرويدات المستنشقة (ICS)، المصممة لتعزيز التأثيرات المضادة للالتهابات الموضعية مع تقليل التعرض الجهازي، على الاستفادة من التعديلات البنيوية للعمود الفقري للستيروید لتحسين الفعالية وتقليل التأثيرات المعدنية الضارة، وبالتالي تحسين النتائج العلاجية في حالات الجهاز التنفسي.

وكما يعتبر تقليل جرعة الكورتيكوستيرويدات هو استراتيجية سريرية بالغة الأهمية تستخدم للتخفيف من خطر قصور الغدة الكظرية الناتج عن تثبيط محور تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الكظرية، وخاصة بعد الاستخدام

المكثف أو المطول للكورتيكوستيرويدات الجهازية. تشير الإرشادات إلى تقليل الجرعة عندما يتلقى المرضى بريدنيزون بجرعات أكبر من 30 مجم يوميًا لمدة أسبوعين على الأقل، أو أي كورتيكوستيرويد جهازي لمدة شهر، أو عندما تظهر أعراض تشير إلى تثبيط محور تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الكظرية. وفي حين يُمارس تقليل الجرعة غالبًا لمنع تفاقم الحالة الأساسية المحتملة، إلا أنه غير ضروري بشكل عام لأنظمة الكورتيكوستيرويدات قصيرة المدى (5-10 أيام)، حيث نادرًا ما يؤدي التوقف المفاجئ إلى آثار جانبية كبيرة، ومع ذلك يمكن أن يؤدي تقليل الجرعة عن غير قصد إلى إطالة التعرض للكورتيكوستيرويد والمخاطر المرتبطة به.(46)

2.18 الآثار الجانبية والتفاعلات الدوائية الضارة للكورتيكوستيرويدات

إن العلاج طويل المدى بالكورتيكوستيرويدات الجهازية يشكل مخاطر كبيرة فيما يتعلق بالتفاعلات العكسية والتسممات، مما يؤثر على العديد من أجهزة الجسم والعمليات الأيضية، مع ارتباط مدى هذه التأثيرات ارتباطًا وثيقًا بالجرعة ومدة العلاج وعامل الكورتيكوستيرويد المحدد وطريق الإعطاء. ومن الجدير بالذكر أن تثبيط محور تحت المهاد - الغدة النخامية - الكظرية (HPA) يظهر كأثر جانبي حرج، مما يستلزم المراقبة الدقيقة والاستخدام المحتمل للكورتيكوستيرويدات الموضعية أو الموضعية للإدارة المزمنة. تتحدى النتائج الأخيرة المفهوم السابق لسلامة دورات الكورتيكوستيرويد قصيرة المدى، وتكشف عن مخاطر كبيرة للنتائج الشديدة مثل الإنتان، والانسداد الوريدي الخثاري، والكسور، مما يؤكد الحاجة إلى التقييم اليقظ لعلاج الكورتيكوستيرويد عبر التطبيقات القصيرة والطويلة المدى.

إن المخاوف بشأن الآثار الضارة الناجمة عن علاجات الكورتيكوستيرويدات المستنشقة، مثل داء المبيضات الفموي، وخلل النطق، والآثار الجهازية المحتملة مثل تثبيط المحور تحت المهاد-الغدة النخامية - الكظرية يمكن أن تعيق بشكل كبير التزام المريض بأنظمة العلاج. وفي حين أن ملف المخاطر والفوائد لـ ICS مواتٍ بشكل عام مقارنة بالكورتيكوستيرويدات الجهازية، لذا فإن طبيعة هذه الآثار الضارة المعتمدة على الجرعة تتطلب مراقبة دقيقة، وخاصة في الفئات السكانية المعرضة للخطر مثل الأطفال والمراهقين، حيث لوحظ تثبيط النمو المؤقت. وعلاوة على ذلك فإن ارتباط ICS بزيادة خطر الإصابة بالالتهاب الرئوي والتهابات الجهاز التنفسي، وخاصة في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن والربو، يؤكد على الحاجة إلى التقييم المستمر للاستراتيجيات العلاجية المستخدمة في إدارة الحالات التنفسية المزمنة.

الذهان الحاد هو أحد الآثار السلبية العصبية النفسية البارزة المرتبطة بالعلاج بجرعات عالية من الجلوكوكورتيكويد، مما يستلزم التوقف الفوري عن تناول الكورتيكوستيرويد عند ظهور الأعراض. وعلى الرغم من استكشاف التدخلات الدوائية المختلفة، بما في ذلك مضادات الذهان والبنزوديازيبينات، لا يزال هناك نقص في الإجماع على استراتيجية علاجية مثالية للتخفيف بشكل فعال وعكس هذه التأثيرات العصبية النفسية الناجمة عن الكورتيكوستيرويد في كل من البالغين والأطفال، بالإضافة إلى الآثار السلبية المحددة لهذه الأدوية المساعدة. يجب أن تركز الأبحاث المستقبلية على الاختلافات الديموغرافية في استجابة الكورتيكوستيرويد، وخاصة في فئات سكانية متميزة مثل أولئك الذين يقيمون في المناطق المرتفعة والفئات الرياضية، لتوضيح التأثير التفاضلي للجلوكوكورتيكويدات عبر العمر ومستويات النشاط.(47)

2.19 الآثار الجانبية لحقن الكورتيكوستيرويدات

قد تسبب حقن الكورتيكوستيرويدات آثارًا جانبية مؤقتة بالقرب من موضع الحقن. وذلك يشمل ترقق الجلد وفقدان لونه والألم الشديد، المعروف أيضًا بنوبات ما بعد الحقن. ومن الأعراض الأخرى احمرار الوجه والأرق وارتفاع نسبة السكر في الدم. وعادةً لا يصف الأطباء حقن الكورتيكوستيرويدات لأكثر من ثلاث أو أربع مرات في السنة حسب حالة كل مريض.(48)

2.19.1 الآثار الجانبية التي يمكن أن تسببها الكورتيكوستيرويدات التي تؤخذ عن طريق الفم

تنطوي الكورتيكوستيرويدات على آثار جانبية، يمكن أن يسبب بعض منها مشكلات صحية خطيرة. وعندما تعرف الآثار الجانبية المحتملة، سيصبح بإمكانك اتخاذ خطوات للحد من تأثيرها.

الآثار الجانبية للكورتيكوستيرويدات التي تؤخذ عن طريق الفم ونظرًا لأن الكورتيكوستيرويدات الفموية تؤثر على الجسم بأكمله، فإن هذا النوع يعد أكثر الأنواع المحتمل تسببها في آثار جانبية. وتعتمد الآثار الجانبية على جرعة الدواء المتبعة، وقد تشمل ما يلي:

- احتباس السوائل وهو ما يسبب تورم الساقين من الأسفل
- ارتفاع ضغط الدم
- مشكلات متعلقة بتقلبات الحالة المزاجية والذاكرة والسلوك وآثار نفسية أخرى، مثل الارتباك أو الهذيان
- اضطراب المعدة
- زيادة الوزن عند الخصر والوجه وخلف العنق

عند أخذ الكورتيكوستيرويدات عن طريق الفم لفترة طويلة، قد تظهر الآثار الجانبية التالية:

- مشكلات في الإبصار مثل المياه الزرقاء أو إعتام عدسة العين
- استدارة الوجه (وجه بدري)
- ارتفاع سكر الدم، ما قد يحفز داء السكري أو يزيده سوءًا
- زيادة خطر الإصابة بالعدوى، لا سيما بالكائنات الحية الدقيقة البكتيرية والفيروسية والفطرية
- هشاشة العظام والكسور
- التعب الشديد وفقدان الشهية والغثيان وضعف العضلات
- ترقق الجلد والإصابة بالكدمات وبطء التئام الجروح.

إن احتمالية حدوث الآثار الجانبية تعتمد على الجرعة، ونوع الكورتيكوستيرويد، ومدة العلاج. فبعض هذه الآثار أكثر خطورة من غيرها. تشمل الآثار الجانبية الجهازية الشائعة للكورتيكوستيرويدات ما يلي:

- زيادة الشهية.
- زيادة الوزن.
- تقلّبات في المزاج.
- ضعفًا عضليًا.
- رؤية ضبابية.
- الشعرانية.
- سهولة التكدم.
- ضعف مقاومة الإنتان.
- تورم الوجه وانتفاخ.
- العد (حب الشباب).
- هشاشة العظام.
- ظهور مرض السكري أو تفاقمه في حال وجوده.
- ظهور مرض ارتفاع التوتر الشرياني أو تفاقمه في حال وجوده.
- تهيّج المعدة.
- العصبية والتململ.

- صعوبة النوم أو الأرق.
- الساد.
- الزرق.
- احتباس السوائل والتوذم.

لن يصاب جميع المرضى بالآثار الجانبية ولكن يختلف احتمال حدوث الأثر الجانبي من شخص لآخر. إذا كان استخدام الستيرويد قصير المدى، أي من بضعة أيام إلى بضعة أسابيع، فلن يحدث أي من الآثار الجانبية المذكورة.

لا تحدث الآثار الجانبية المذكورة عمومًا عند إعطاء حُقن الكورتيكوستيرويدات العرضية لالتهاب المفاصل أو التهاب الأوتار أو التهابات الأجربة الزليلية، لكن تزيد نسبة حدوث الآثار الجانبية إذا كان استخدام الستيرويد بجرعات عالية وفترات طويلة تستمر من بضعة أشهر إلى عدة سنوات. ويُبرر الاستخدام طويل المدى للجرعات العالية من الستيرويدات فقط للأمراض الشديدة التي تُشكل مخاطر جسيمة على المريض.(49)

2.19.2 الآثار الجانبية المرتبطة باستخدام الكورتيكوستيرويدات على المدى الطويل

إن الإصابة بهشاشة العظام بسبب التعرض للكورتيكوستيرويدات، سواء من الداخل أو الخارج، أصبح مؤكداً حيث تكون مناطق العظام الإسفنجية مثل الأضلاع والفقرات والعظام الطويلة البعيدة أكثر عرضة للإصابة. تعمل الكورتيكوستيرويدات على إضعاف تكوين العظام من خلال آليات مباشرة، بما في ذلك تثبيط تمايز الخلايا العظمية وتخليق الكولاجين من النوع الأول، فضلاً عن التأثيرات غير المباشرة التي تقلل من امتصاص الكالسيوم وتزيد من إفراز الكالسيوم في البول، وتتفاقم بسبب عيوب إعادة الامتصاص الأنبوبي الكلوي. بالإضافة إلى ذلك، فإن التباين في الاستجابات الفردية لعلاج الكورتيكوستيرويدات، المتأثر بعوامل مثل الالتهاب الجهازي، وحالة فيتامين د، والاستعدادات الوراثية، يعقد تقييم خطر هشاشة العظام، مما يستلزم مراقبة يقظة لمستويات الكالسيوم وفيتامين د لدى المرضى الذين يخضعون لعلاج الكورتيكوستيرويدات على المدى الطويل.

من غير المرجح أن يظهر تثبيط الغدة الكظرية لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا بالكورتيكوستيرويد لمدة تقل عن أسبوع واحد، حيث يظل محور الوطاء-الغدة النخامية-الكظرية سليمًا عادةً خلال هذه المدة القصيرة. ومع ذلك، في الأفراد الذين يتناولون أنظمة الكورتيكوستيرويد المزمنة، يمكن أن يؤدي التوقف المفاجئ أو التناقص السريع في الجرعة إلى قصور الغدة الكظرية، مما يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم وانهيار القلب والأوعية الدموية المحتمل بسبب ضعف استجابة الغدة الكظرية للإجهاد. يمكن أن يطول تعافي وظيفة الغدة الكظرية الطبيعية بعد

الانسحاب، ويستغرق ما يصل إلى تسعة أشهر، على الرغم من أن نسبة كبيرة من المرضى (حوالي 70٪) قد يستعيدون الوظيفة الطبيعية في غضون شهر واحد، متأثرين بعوامل مثل مدة علاج الكورتيكوستيرويد والجرعة ومعدل التناقص.

إن العلاقة بين العلاج بالكورتيكوستيرويد وأمراض الجهاز الهضمي، مع التركيز بشكل خاص على حدوث القرحة الهضمية النادرة. تشير الأبحاث والتي شملت 6602 مريضًا إلى أنه في حين أن استخدام الكورتيكوستيرويد نادرًا ما يرتبط بقرحة المعدة، فإن البيانات الموجودة هي إلى حد كبير بأثر رجعي وغير حاسمة، مع عوامل خطر إضافية مثل الاستخدام المتزامن لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية، وجرعة الكورتيكوستيرويد التراكمية، وتاريخ القرحة السابق التي قد تؤدي إلى تفاقم الحالة. علاوة على ذلك، لوحظ تطور الكبد الدهني أثناء العلاج بالكورتيكوستيرويد، مع بقاء مسبباته غير واضحة ولكن ربما تكون مرتبطة بفرط سكر الدم، إلى جانب حالة واحدة من الانسداد الدهني الناجم عن الكبد، مما يسلط الضوء على الآثار المتعددة الجوانب لعلاج الكورتيكوستيرويد على صحة الجهاز الهضمي.(50)

من المعروف أن الكورتيكوستيرويدات ترفع ضغط العين، مما يزيد من خطر الإصابة بالجلوكوما، وهي حالة تتفاقم بسبب عوامل مثل العمر والسكري وقصر النظر والاستعداد العائلي. والجدير بالذكر أن حتى المرضى الأطفال، وخاصة أولئك الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء، يظهرون قابلية كبيرة لارتفاع ضغط العين الناجم عن الكورتيكوستيرويد، حيث تصل معدلات الانتشار إلى 22٪. قد تنطوي الآلية على تراكم حمض الهيالورونيك، الذي يعيق تدفق الخلط المائي بسبب خصائصه المحبة للماء، على الرغم من أن ضغط العين يعود إلى طبيعته عادة في غضون 2 إلى 4 أسابيع بعد توقف العلاج، مع ظهور تغييرات لا رجعة فيها في بعض الحالات.وقد ارتبط تكوين إعتام عدسة العين تحت المحفظة بإعطاء بريدنيزولون بجرعات 10 ملغ/يوم أو أكثر لفترات تزيد عن عام واحد، مع اختلاف قابلية الفرد بشكل كبير، مما يؤدي إلى انخفاض معدل الإصابة الإجمالي الذي لا يزال غير محدد بشكل جيد في الأدبيات. تشير الأدلة النسيجية إلى أن الكورتيكوستيرويدات تسبب تغييرات هيكلية في ظهارة العدسة، بما في ذلك تكوين فجوات بين الخلايا وزعزعة استقرار مصفوفات بروتين العدسة من خلال الارتباط التساهمي، مما قد يسهل الإجهاد التأكسدي وتكوين إعتام عدسة العين. بالإضافة إلى ذلك، قد تعمل الكورتيكوستيرويدات على تعزيز نفاذية العدسة للكاتيونات والتفاعل مع بقايا اللايسين في الكريستالينات، مما قد يؤدي إلى الارتباط المتبادل لثاني كبريتيد وتكوين معقدات انكسار الضوء، مع كون ضعف البصر نتيجة نادرة ولكنها غير قابلة للعكس في الأفراد المتضررين.

إن ارتفاع نسبة الدهون في الدم، وخاصة ارتفاع نسبة الدهون الثلاثية، هو أحد الآثار الجانبية المعروفة للعلاج بالكورتيكوستيرويدات على المدى الطويل، على الرغم من أن الآليات الدقيقة التي تكمن وراء هذا الارتباط لا تزال غير واضحة؛ وعادة ما تعود مستويات الدهون إلى طبيعتها عند وقف تناول الكورتيكوستيرويدات. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للكورتيكوستيرويدات تعطيل العمليات الابتنائية الضرورية للنمو من خلال إضعاف تكوين العظام، واحتباس النيتروجين، وتخليق الكولاجين، في حين تعمل أيضًا على تثبيط هرمون النمو وعامل النمو الشبيه بالأنسولين-1، مما يؤدي إلى تثبيط النمو المحتمل الذي قد لا يكون قابلاً للعكس تمامًا بعد الاستخدام لفترات طويلة. وعلاوة على ذلك، في حين تعتبر الكورتيكوستيرويدات آمنة بشكل عام أثناء الحمل، إلا أن هناك أدلة تشير إلى زيادة خطر التشوهات الخلقية، مثل الشفة الأرنبية والحنك المشقوق، وخاصة عند تناولها خلال فترة ما قبل الحمل.(51)

2.19.3 الآثار الجانبية التي تحدث عند استخدام الكورتيكوستيرويدات لفترة قصيرة

تشمل المظاهر الجلدية لفرط إفراز الكورتيزول، والتي غالبًا ما تكون ناجمة عن العلاج بالكورتيكوستيرويد، مجموعة من التغيرات الجلدية، بما في ذلك السمنة الجذعية المعروفة أيضًا بالسمنة المركزية، هي تراكم الدهون الزائدة حول البطن والخصر .هذا النوع من السمنة مثير للقلق بشكل خاص لأنه يزيد من خطر الإصابة بحالات صحية مختلفة مثل 2 داء السكري من النوع، وأمراض القلب، والسكتة الدماغية.، وحب الشباب، والكدمات، وفرط التصبغ، وكثرة الشعر، والنمش، والخطوط. تُعزى هذه التأثيرات في المقام الأول إلى التأثير المثبط للكورتيكوستيرويدات على تكاثر الخلايا الليفية وتخليق الكولاجين، والذي يحدث بسبب انخفاض مستويات هيدروكسي برولين، مما يعرض سلامة النسيج الضام البنيوية للخطر. والجدير بالذكر أنه على الرغم من أن التجاعيد قد تستمر، إلا أن غالبية هذه الأعراض الجلدية يمكن عكسها بعد توقف العلاج بالكورتيكوستيرويد، مما يؤكد أهمية مراقبة وإدارة الآثار الجانبية لدى المرضى الذين يخضعون لعلاج الكورتيكوستيرويدات لفترة طويلة. (52)

نقص بوتاسيوم الدم، وهو انخفاض ملحوظ سريريًا في مستويات البوتاسيوم في المصل، هو أحد الآثار الجانبية الموثقة جيدًا لعلاج الكورتيكوستيرويد، ويعزى في المقام الأول إلى نشاط الكورتيكوستيرويد المعدني لعوامل مثل الهيدروكورتيزون والبريدنيزون والبريدنيزولون، والتي تعزز إفراز البوتاسيوم من الكلى. على النقيض من ذلك، يخلو الديكساميثازون من تأثيرات الكورتيكوستيرويد المعدني، وبالتالي يخفف من خطر نقص بوتاسيوم الدم المرتبط باستخدامه. بالإضافة إلى ذلك، على الرغم من ندرة حدوثه، يمكن أن ينشأ نقص بوتاسيوم الدم أيضًا من

الامتصاص الجهازي للكورتيكوستيرويدات التي يتم إعطاؤها موضعيًا، وخاصة عن طريق تركيبات المستقيم، مما يؤكد الحاجة إلى اليقظة في مراقبة مستويات الإلكتروليت أثناء علاج الكورتيكوستيرويد

يظهر اعتلال العضلات المرتبط بالعلاج بالكورتيكوستيروي ارتباطاً في اعتلال العضلات الحاد بنقص بوتاسيوم الدم ويظهر مع ضعف العضلات القريبة والبعيدة، ويتميز بارتفاع مستويات فوسفوكيناز الكرياتينين في المصل مما يدل على نخر العضلات، مما قد يؤدي إلى انحلال الربيدات؛ ترتبط شدته بارتفاع فوسفوكيناز الكرياتينين في غياب الفشل الكلوي. عادةً ما يُظهر اعتلال العضلات المزمن، الذي يبدأ بشكل تدريجي ويؤثر في المقام الأول على مجموعات العضلات القريبة، مستويات فوسفوكيناز الكرياتينين طبيعية أو مرتفعة قليلاً ويفتقر إلى ميل محدد لنوع الألياف، مما يستلزم خزعة العضلات للتشخيص لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا بالكورتيكوستيرويد طويل الأمد والذين يعانون من الضعف.(52)

تمارس الكورتيكوستيرويدات تأثيرات ضارة على العضلات الهيكلية من خلال آليات تشمل التدخل في الفسفرة التأكسدية، مما يعطل إنتاج ATP ، وتثبيط تخليق البروتين، مما يؤدي إلى ضمور العضلات. بالإضافة إلى ذلك، تعمل الكورتيكوستيرويدات على إضعاف استثارة غشاء العضلات عن طريق تقليل امتصاص الأحماض الأمينية وتعزيز نشاط بروتينات الميوفيبريلار، مما يؤدي إلى تفاقم تدهور العضلات. والجدير بالذكر أن ألياف العضلات من النوع الثاني، والتي تعتمد بشكل أكبر على تخليق البروتين النشط بسبب متطلباتها الأيضية، معرضة بشكل خاص لهذه التأثيرات، حيث تظهر مستويات أقل من ATPase الميوفيبريلار مقارنة بألياف النوع الأول، مما يجعلها أكثر عرضة للاعتلال العضلي الناجم عن الكورتيكوستيرويدات.

إن تخليق البروتين النشط، وخاصة في ألياف العضلات من النوع الثاني، أمر بالغ الأهمية للتخفيف من اعتلال العضلات المرتبط بالكورتيكوستيرويد، وهي حالة تتميز بضعف العضلات وضمورها بسبب استخدام الكورتيكوستيرويد. تعمل تمارين المقاومة على تعزيز تخليق البروتين هذا وتساعد في الحفاظ على وظيفة العضلات. بالإضافة إلى ذلك، تم اقتراح الفينيتوين كعامل علاجي لمكافحة التغيرات في كمون الغشاء أثناء الراحة المرتبط باعتلال العضلات الناتج عن الستيرويد من خلال زيادة نشاط مضخة الصوديوم والبوتاسيوم، وبالتالي تحسين استثارة الغشاء؛ ومع ذلك، فإن قدرته على إحداث اعتلال عضلي في حد ذاته يعقد تطبيقه السريري.(53)

يرتبط استخدام الكورتيكوستيرويد بارتفاع سكر الدم، والذي قد يحدث حتى في المرضى الذين ليس لديهم استعداد للإصابة بمرض ال سكري، ويرجع ذلك على الأرجح إلى آليات مثل ضعف التمثيل الغذائي للجلوكوز وزيادة مقاومة الأنسولين. يرتبط خطر ارتفاع سكر الدم الناجم عن الكورتيكوستيرويد بعوامل مثل الجرعة والعمر ووزن

الجسم والتاريخ العائلي لمرض السكري، مما يستلزم استراتيجيات إدارة مماثلة لتلك الخاصة بمرض السكري من النوع الثاني، بما في ذلك العلاج المحتمل بالأنسولين للحالات المهمة. بالإضافة إلى ذلك، في حين ارتبط الكورتيكوستيرويد بشكل غير متكرر بالتهاب البنكرياس، فإن العلاقة السببية تظل مثيرة للجدال، وغالبًا ما تتداخل مع الأدوية المتزامنة أو الحالات الكامنة مثل الذئبة الحمامية الجهازية، مما يعقد التفسير السريري لهذه الآثار الضارة

تضمنت العديد من حالات التهاب البنكرياس الناجم عن الكورتيكوستيرويد عوامل مربكة مثل الأدوية المصاحبة مثل الآزوثيوبرين أو الهيدرالازين، أو الحالات الكامنة مثل الذئبة الحمامية الجهازية، والتي ربما ساهمت في التهاب البنكرياس وليس الكورتيكوستيرويدات نفسها. ومن الجدير بالذكر أن حالة وثقها ليفين وماكجواير توضح ارتباطًا مباشرًا، حيث أصيب مريض بالتهاب البنكرياس بعد علاجه بالديكساميثازون لانضغاط الحبل الشوكي، مما يشير إلى أنه على الرغم من ندرة ذلك، يمكن أن يؤدي الكورتيكوستيرويدات بالفعل إلى تسريع التهاب البنكرياس في ظل ظروف معينة. (53)

يرتبط استخدام الكورتيكوستيرويد بمجموعة من الآثار الجانبية النفسية، تتراوح من تغيرات مزاجية خفيفة إلى مظاهر حادة مثل الذهان، مع حدوث حالات تتراوح بين 2% إلى 57% من المرضى المعالجين، وخاصة عند جرعات أعلى (≥40 مجم/يوم من بريدنيزون). قد تتضمن الآليات الأساسية تحفيز تخليق هيدروكسيلاز التيروزين أو تعطيل وظيفة الحُصين، مما يؤدي إلى أعراض مثل عدم الاستقرار العاطفي والقلق والعجز المعرفي، بما في ذلك مشاكل الذاكرة المستمرة بعد الانسحاب. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي انسحاب الكورتيكوستيرويد إلى إثارة مجموعة من الأعراض العصبية والنفسية، بما في ذلك الاكتئاب والتهيج، والتي قد تستمر لأسابيع، مما يؤكد الحاجة إلى المراقبة والإدارة الدقيقة للمرضى الذين يخضعون للعلاج بالكورتيكوستيرويد

تشمل الآثار الجانبية العصبية المرتبطة باستخدام الكورتيكوستيرويدات ارتفاع ضغط الدم الحميد داخل الجمجمة (الورم الكاذب في المخ)، والذي يتميز بالصداع المستمر واضطرابات الرؤية المحتملة، والتي يمكن تشخيصها من خلال ارتفاع ضغط السائل النخاعي أثناء البزل القطني. ومن المثير للاهتمام أن الكورتيكوستيرويدات قد تعمل بشكل متناقض كعلاج لهذه الحالة، على الرغم من ارتباطها بالنوبات، والتي يُعتقد أنها ناجمة عن انخفاض عتبة النوبات بسبب التأثيرات العصبية الدوائية المباشرة، أو تحولات السوائل، أو اختلال توازن الشوارد. تظل الآليات الأساسية معقدة ومتعددة العوامل، مما يستلزم مزيدًا من التحقيق في التفاعلات المرضية الفسيولوجية الدقيقة.

تسبب الكورتيكوستيرويدات زيادة في ضغط الدم تعتمد على الجرعة، حيث يرتفع الضغط الانقباضي بنحو 15 ملم زئبق عند جرعات تتراوح بين 80 إلى 200 ملغ/يوم من الكورتيزول، في حين لا تثير جرعات 40 ملغ/يوم هذه الاستجابة. ويعزى هذا التأثير المرتفع لضغط الدم في المقام الأول إلى احتباس الصوديوم مما يؤدي إلى توسع الحجم، إلى جانب قمع مسار أكسيد النيتريك، مما يقلل من استرخاء العضلات الملساء. بالإضافة إلى ذلك، قد تعمل الكورتيكوستيرويدات على تعزيز مستويات ركيزة الرينين في البلازما، وتنشيط نظام الرينين-أنجيوتنسين وتضخيم استجابات الضغط لمضيقات الأوعية الدموية مثل الأنجيوتنسين الثاني والنورادرينالين، وبالتالي المساهمة في زيادة مقاومة الأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم. (54)

2.19.4 كيفية تقليل الآثار الجانبية للكورتيكوستيرويدات

يمكن تقليل الآثار الجانبية للكورتيكوستيرويدات باتباع الخطوات التالية : (55)

- استخدم الكورتيكوستيرويدات فقط عند الضرورة.
- مراقبة المريض عن كثب لاكتشاف العلامات المبكرة للآثار الجانبية الخطيرة.
- استخدام الكورتيكوستيرويدات الموضعية للمشاكل الموضعية.
- استخدام أصغر جرعة مطلوبة للسيطرة على المرض وتقليل الجرعة تدريجيًا.
- مراقبة التوتر الشرياني وسكر الدم وعلاجهما إذا لزم الأمر.
- مراقبة كثافة العظام ووصف الأدوية والمكملات للحفاظ على صحة العظام.

النتائج

1. التأثيرات الجانبية الشائعة:

أظهرت الدراسة أن أدوية الكورتيكوستيرويدات ترتبط بمجموعة واسعة من التأثيرات الجانبية، بما في ذلك:

- ارتفاع ضغط الدم.
- زيادة مستويات السكر في الدم (فرط سكر الدم).
- هشاشة العظام وزيادة خطر الكسور.
- زيادة الوزن واحتباس السوائل.
- زيادة القابلية للإصابة بالعدوى بسبب تثبيط الجهاز المناعي.
- اضطرابات جلدية مثل ترقق الجلد وظهور حب الشباب.
- اضطرابات نفسية مثل القلق والاكتئاب.

2. عوامل الخطر:

وجدت الدراسة أن الجرعة العالية ومدة الاستخدام الطويلة هي العوامل الرئيسية التي تزيد من حدة وتكرار التأثيرات الجانبية. كما أن المرضى الذين يعانون من أمراض مزمنة مثل السكري أو ارتفاع ضغط الدم هم أكثر عرضة لهذه التأثيرات.

3. الاختلافات بين المرضى:

أظهرت النتائج أن التأثيرات الجانبية تختلف من مريض لآخر بناءً على العمر، الجنس، الحالة الصحية العامة، والاستجابة الفردية للدواء.

4. فعالية التدابير الوقائية:

تبين أن استخدام التدابير الوقائية مثل مكملات الكالسيوم وفيتامين (د) للوقاية من هشاشة العظام، والمراقبة الدورية لمستويات السكر وضغط الدم، يمكن أن تقلل بشكل كبير من حدوث بعض التأثيرات الجانبية.

التوصيات

1. تقليل الجرعة ومدة الاستخدام:

- يجب على الأطباء وصف أقل جرعة فعالة من الكورتيكوستيرويدات لأقصر فترة ممكنة لتقليل خطر التأثيرات الجانبية.
- يمكن استخدام أدوية بديلة أو مكملة في بعض الحالات لتقليل الاعتماد على الكورتيكوستيرويدات.

2. المراقبة الدورية:

- يجب مراقبة المرضى الذين يتناولون الكورتيكوستيرويدات بشكل دوري، خاصةً أولئك الذين يستخدمونها لفترات طويلة.
- تشمل المراقبة قياس ضغط الدم، مستويات السكر في الدم، وكثافة العظام.

3. التدابير الوقائية:

- ينصح بإعطاء المرضى مكملات الكالسيوم وفيتامين (د) للوقاية من هشاشة العظام.
- يمكن استخدام الأدوية الوقائية مثل مضادات الحموضة للتقليل من خطر قرحة المعدة.

4. التوعية الصحية:

- يجب توعية المرضى حول التأثيرات الجانبية المحتملة وأهمية الالتزام بالجرعات الموصوفة.
- تشجيع المرضى على الإبلاغ عن أي أعراض جديدة أو غير معتادة أثناء العلاج.

5. البحث المستقبلي:

- هناك حاجة لإجراء مزيد من الدراسات لفهم الآليات الجزيئية الدقيقة للتأثيرات الجانبية للكورتيكوستيرويدات.
- يمكن استكشاف تطوير أدوية جديدة ذات تأثيرات جانبية أقل مع الحفاظ على الفعالية العلاجية.

النتائج

1. التأثيرات الجانبية الشائعة:

أظهرت نتائج الدراسة أن أدوية الكورتيكوستيرويدات ترتبط بمجموعة واسعة من التأثيرات الجانبية التي تؤثر على أجهزة الجسم المختلفة. من أبرز هذه التأثيرات:

- اضطرابات التمثيل الغذائي :مثل ارتفاع مستويات السكر في الدم وزيادة الوزن.
- تأثيرات على الجهاز العضلي الهيكلي :مثل هشاشة العظام وضعف العضلات.
- تأثيرات على الجهاز المناعي :زيادة القابلية للإصابة بالعدوى.
- تأثيرات على الجلد :مثل ترقق الجلد وظهور الكدمات.
- تأثيرات نفسية وعصبية :مثل القلق، الأرق، وتقلبات المزاج.

2. عوامل الخطر:

وجدت الدراسة أن الجرعة العالية ومدة الاستخدام الطويلة هي العوامل الرئيسية التي تزيد من حدة التأثيرات الجانبية. كما أن المرضى الذين يعانون من أمراض مزمنة مثل السكري أو ارتفاع ضغط الدم كانوا أكثر عرضة لهذه التأثيرات.

3. الاختلافات الفردية:

أظهرت النتائج أن التأثيرات الجانبية تختلف من مريض لآخر بناءً على العمر، الجنس، الحالة الصحية العامة، والاستجابة الفردية للدواء.

4. فعالية التدابير الوقائية:

تبين أن استخدام التدابير الوقائية مثل مكملات الكالسيوم وفيتامين (د) للوقاية من هشاشة العظام، والمراقبة الدورية لمستويات السكر وضغط الدم، يمكن أن تقلل بشكل كبير من حدوث بعض التأثيرات الجانبية.

المناقشة

1. تأثيرات الكورتيكوستيرويدات على التمثيل الغذائي:

أظهرت الدراسة أن ارتفاع مستويات السكر في الدم وزيادة الوزن من أكثر التأثيرات الجانبية شيوعًا. يمكن تفسير ذلك من خلال قدرة الكورتيكوستيرويدات على زيادة مقاومة الأنسولين وتحفيز تخزين الدهون. هذه النتائج تتوافق مع دراسات سابقة تؤكد أن المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية لفترات طويلة معرضون لخطر الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني.

2. تأثيرات على الجهاز العضلي الهيكلي:

هشاشة العظام وضعف العضلات من التأثيرات الخطيرة المرتبطة باستخدام الكورتيكوستيرويدات. يعود ذلك إلى قدرة هذه الأدوية على تقليل امتصاص الكالسيوم وزيادة فقدان العظام. هذه النتائج تؤكد أهمية وصف مكملات الكالسيوم وفيتامين (د) للمرضى الذين يتناولون هذه الأدوية لفترات طويلة.

3. تأثيرات على الجهاز المناعي:

زيادة القابلية للإصابة بالعدوى تعتبر من التأثيرات الجانبية الخطيرة، خاصة لدى المرضى الذين يتناولون جرعات عالية. يعود ذلك إلى تثبيط الجهاز المناعي بواسطة الكورتيكوستيرويدات. لذلك، ينصح بمراقبة المرضى عن كثب واتخاذ تدابير وقائية مثل التطعيمات عند الضرورة.

4. التأثيرات النفسية والعصبية:

أظهرت الدراسة أن بعض المرضى يعانون من اضطرابات نفسية مثل القلق والاكتئاب. يمكن تفسير ذلك من خلال تأثير الكورتيكوستيرويدات على النواقل العصبية في الدماغ. هذه النتائج تؤكد أهمية مراقبة الحالة النفسية للمرضى أثناء العلاج.

5. التدابير الوقائية:

أظهرت الدراسة أن استخدام التدابير الوقائية مثل مكملات الكالسيوم وفيتامين (د) والمراقبة الدورية يمكن أن تقلل بشكل كبير من حدوث بعض التأثيرات الجانبية. هذه النتائج تؤكد أهمية اتباع الإرشادات الطبية المناسبة لضمان استخدام آمن وفعال لهذه الأدوية.

الاستنتاج

تؤكد هذه الدراسة أن أدوية الكورتيكوستيرويدات، على الرغم من فعاليتها العالية في علاج العديد من الأمراض، ترتبط بتأثيرات جانبية خطيرة يمكن أن تؤثر على جودة حياة المرضى. من خلال فهم الآليات التي تؤدي إلى هذه التأثيرات واتخاذ التدابير الوقائية المناسبة، يمكن تقليل المخاطر وتحسين النتائج العلاجية. هناك حاجة لمزيد من الدراسات لفهم أفضل للعوامل التي تزيد من حدة هذه التأثيرات وتطوير استراتيجيات علاجية جديدة لتقليلها.

التوصيات:

تقليل الجرعة ومدة الاستخدام:

يجب على الأطباء وصف أقل جرعة فعالة من الكورتيكوستيرويدات لأقصر فترة ممكنة لتقليل خطر التأثيرات الجانبية.

يمكن استخدام أدوية بديلة أو مكملة في بعض الحالات لتقليل الاعتماد على الكورتيكوستيرويدات.

المراقبة الدورية للمرضى:

ينبغي مراقبة المرضى الذين يتناولون الكورتيكوستيرويدات بشكل دوري، خاصةً أولئك الذين يستخدمونها لفترات طويلة.

تشمل المراقبة قياس ضغط الدم، مستويات السكر في الدم، وكثافة العظام.

يجب إجراء فحوصات دورية للكشف عن أي علامات مبكرة للتأثيرات الجانبية.

التدابير الوقائية:

ينصح بإعطاء المرضى مكملات الكالسيوم وفيتامين (د) للوقاية من هشاشة العظام.

يمكن استخدام الأدوية الوقائية مثل مضادات الحموضة للتقليل من خطر قرحة المعدة.

ينبغي تطعيم المرضى ضد الأمراض المعدية (مثل الإنفلونزا والالتهاب الرئوي) لتقليل خطر الإصابة بالعدوى.

التوعية الصحية للمرضى:

يجب توعية المرضى حول التأثيرات الجانبية المحتملة لأدوية الكورتيكوستيرويدات وأهمية الالتزام بالجرعات الموصوفة.

تشجيع المرضى على الإبلاغ عن أي أعراض جديدة أو غير معتادة أثناء العلاج.

توفير إرشادات حول النظام الغذائي الصحي وممارسة الرياضة لتقليل بعض التأثيرات الجانبية مثل زيادة الوزن.

التقييم الفردي للحالة الصحية:

يجب تقييم الحالة الصحية العامة للمريض قبل بدء العلاج بالكورتيكوستيرويدات، خاصةً إذا كان يعاني من أمراض مزمنة مثل السكري أو ارتفاع ضغط الدم.

ينبغي مراعاة العمر والجنس والحالة الصحية العامة عند وصف هذه الأدوية.

المقترحات:

إجراء مزيد من الدراسات:

هناك حاجة لإجراء مزيد من الدراسات لفهم الآليات الجزيئية الدقيقة للتأثيرات الجانبية للكورتيكوستيرويدات.

يمكن استكشاف تطوير أدوية جديدة ذات تأثيرات جانبية أقل مع الحفاظ على الفعالية العلاجية.

دراسة تأثيرات الكورتيكوستيرويدات على فئات عمرية مختلفة، مثل الأطفال وكبار السن.

تحسين بروتوكولات العلاج:

تطوير بروتوكولات علاجية أكثر أمانًا تعتمد على الجرعات المتقطعة أو العلاج المشترك مع أدوية أخرى لتقليل التأثيرات الجانبية.

دراسة فعالية استخدام الكورتيكوستيرويدات الموضعية (مثل الكريمات أو البخاخات) بدلاً من الأدوية الفموية لتقليل التعرض الجهازي.

تعزيز الوعي الطبي:

تنظيم ورش عمل ودورات تدريبية للأطباء والصيادلة حول أفضل الممارسات لوصف الكورتيكوستيرويدات وإدارة تأثيراتها الجانبية.

توفير أدلة إرشادية حديثة تستند إلى الأدلة العلمية لمساعدة الأطباء في اتخاذ قرارات علاجية أكثر أمانًا.

دراسة التأثيرات النفسية:

إجراء دراسات متعمقة حول التأثيرات النفسية والعصبية للكورتيكوستيرويدات، مثل القلق والاكتئاب، وتطوير استراتيجيات للتعامل معها.

دراسة دور الدعم النفسي والاجتماعي في تحسين تجربة المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية.

تعزيز البحث في الطب الشخصي:

دراسة العوامل الجينية التي قد تؤثر على استجابة المرضى للكورتيكوستيرويدات، مما يساعد في تطوير علاجات مخصصة بناءً على الخصائص الفردية للمرضى.

استكشاف استخدام التكنولوجيا الحديثة مثل الذكاء الاصطناعي في تحليل بيانات المرضى للتنبؤ باحتمالية حدوث التأثيرات الجانبية.

الخاتمة:

تؤكد هذه التوصيات والمقترحات على أهمية اتباع نهج متكامل لإدارة العلاج بالكورتيكوستيرويدات، مع التركيز على تقليل التأثيرات الجانبية وتحسين جودة حياة المرضى. من خلال تطبيق هذه التوصيات وإجراء المزيد من الأبحاث، يمكن تحسين الممارسات السريرية وتطوير استراتيجيات علاجية أكثر أمانًا وفعالية.

الحالة السريرية

مريضة تعاني من التهاب الأوعية الدموية (Vasculitis) تمت معالجتها بالكورتيكوستيرويدات

❖ **تقديم الحالة**:

توجهت امرأة تبلغ من العمر 45 عامًا إلى المشفى وهي تعاني من الأعراض التالية:

- **ارتفاع في درجة الحرارة** (38.5°م) متكرر منذ أسبوعين.
- **طفح جلدي** أحمر مزرق على الساقين
- **آلام شديدة في المفاصل**)خاصة الركبتين والكاحلين.
- **ضعف عام** وفقدان الشهية.

❖ **الفحص السريري**:

عند فحص المريضة، تبين وجود العلامات التالية:

- **الطفح الجلدي** :منتشر في الأطراف السفلية (يُشتبه بوجود التهاب وعائي).
- **تورم المفاصل** :مع محدودية في الحركة.
- **العلامات الحيوية**:
  - الضغط: 140/90.mmHg
  - النبض: 92/دقيقة.

❖ **التاريخ المرضي**:

عند سؤال المريضة عن الأمراض التي تعاني منها، أفادت بأنها:

- لا تعاني من أمراض مزمنة معروفة سابقًا.
- لا توجد حساسية لأي أدوية.
- لاحظت أن الأعراض تزداد سوءًا عند الوقوف لفترات طويلة.

❖ **الفحوصات الطبية:**

تم إجراء التحاليل التالية:

الفحص	النتيجة	المعدل الطبيعي
سرعة ترسب الدم(ESR)	85 مم/ساعة	20>مم/ساعة
بروتين سي التفاعلي(CRP)	32ملغ/لتر	5>ملغ/لتر
خزعة الجلد :أظهرت التهابًا وعائيًا (Leukocytoclastic Vasculitis).		

❖ **التشخيص:**

بناءً على الأعراض والفحوصات، تم تشخيص المريضة بـ:

- **التهاب الأوعية الدموية الصغيرة.(Small Vessel Vasculitis)**

❖ **الخطة العلاجية بالكورتيكوستيرويدات:**

- **بريدنيزون** 60 :**(Prednisone)** ملغ/يوم فمويًا (جرعة عالية) لمدة 4 أسابيع.
- **تخفيض الجرعة تدريجيًا** 5 :ملغ كل أسبوعين حتى الوصول إلى 10 ملغ/يوم.
- **أدوية مساعدة:**
  - **أوميبرازول** :**(Omeprazole)** لحماية المعدة من تأثير الكورتيزون.
  - **الكالسيوم + فيتامين** :**D** للوقاية من هشاشة العظام.

❖ **تطور الحالة:**

- **بعد أسبوع** :تحسن الطفح الجلدي وانخفاض الحرارة.

- **بعد شهر** :اختفاء الآلام المفصلية، لكن ظهرت بعض الآثار الجانبية للكورتيزون مثل:
  - **زيادة الشهية** وزيادة الوزن (3 كجم).
  - **اضطرابات في النوم**.

❖ **النقاط الرئيسية**:

- الكورتيكوستيرويدات **أوقفَت الالتهاب بسرعة** لكنها تسببت في آثار جانبية.
- أهمية **المتابعة الدورية** لضبط الجرعة.

❖ **<u>لماذا تم اختيار الكورتيكوستيرويدات لعلاج الامرأة</u>**

تم اختيار **الكورتيكوستيرويدات (Corticosteroids)** لعلاج المرأة في هذه الحالة بسبب **خصائصها المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة**، والتي تجعلها العلاج الأمثل للأمراض الالتهابية والمناعية مثل **التهاب الأوعية الدموية (Vasculitis)**

آلية عمل الكورتيكوستيرويدات المناسبة للحالة:

- **تثبيط الالتهاب الجهازي**:
  - الكورتيكوستيرويدات (مثل **بريدنيزون**)

    تمنع إنتاج **البروستاغلاندينات** و**الليكوترينات** عن طريق تثبيط إنزيم **الفوسفوليباز A2**، مما يقلل التورم والألم.
  - تثبط **الجينات المسؤولة عن السيتوكينات الالتهابية**)مثل.(IL-1, IL-6, TNF-α
- **تثبيط المناعة**:
  - تقلل من نشاط **الخلايا التائية (T-cells)** و**الخلايا البائية(B-cells)** ، مما يحد من الهجوم المناعي الذاتي على الأوعية الدموية في حالة **التهاب الأوعية**.

❖ **الأسباب السريرية لاختيارها في هذه الحالة:**

أ. التشخيص (التهاب الأوعية الدموية):

- المرض يتميز **بالتهاب جدران الأوعية الدموية،** مما يؤدي إلى طفح جلدي (فرفرية)، آلام مفصلية، وارتفاع في علامات الالتهاب)
- الكورتيكوستيرويدات هي **الخط العلاجي الأول** حسب الإرشادات العالمية

ب. شدة الأعراض:

- وجود أعراض جهازية (حمى، إرهاق) وعلامات التهاب وعائي نشط تستدعي **علاجًا سريعًا وفعالًا،** وهو ما توفره الجرعات العالية من الكورتيزون.

ج. سرعة الاستجابة:

- الكورتيكوستيرويدات تعمل بسرعة (خلال **48-24ساعة** (في تقليل الالتهاب، مقارنة بأدوية أخرى (مثل **مثبطات المناعة** التي تحتاج أسابيع).

❖ **بدائل علاجية وسبب عدم اختيارها:**

- **مضادات الالتهاب غير الستيرويدية:(NSAIDs)**
  - غير كافية لأن الالتهاب هنا **مناعي وليس بسيطًا.**
- **مثبطات المناعة (مثل ميثوتريكسات):**
  - تُستخدم لاحقًا كعلاج مُدَّخِر (Steroid-sparing agent) لكنها **بطيئة المفعول.**
- **البلازمافيريز:(Plasmapheresis)**
  - يُستخدم في الحالات الشديدة جدًا، لكن هذه المريضة **لا تحتاجه حاليًا.**

❖ **الآثار الجانبية المتوقعة وكيفية إدارتها:**

- **على المدى القصير:**
  - ارتفاع سكر الدم ← مراقبة جلوكوز الدم.
  - ارتفاع ضغط الدم ← إعطاء **مثبطات ACE** مثل ليسينوبريل.

- **على المدى الطويل**:
  - هشاشة العظام ← إعطاء **الكالسيوم + فيتامين D**.
  - متلازمة كوشينغ ← تخفيض الجرعة تدريجيًا.(Tapering)

❖ **الخلاصة**:

الكورتيكوستيرويدات كانت **الخيار الأمثل** لهذه المريضة بسبب:

1. فعاليتها السريعة في تثبيط الالتهاب المناعي.
2. دعم الإرشادات الطبية العالمية لعلاج التهاب الأوعية.
3. عدم وجود موانع استعمال لديها (مثل عدوى نشطة أو هشاشة عظام متقدمة).

المراجع

1. Clapsattle H. The Doctors Mayo, 2nd ed. Mayo Clinic Press, Rochester, MN. 1969; pp. 376.
2. Kendall EC. Some observations on the hormone of the adrenal cortex designated compound E. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949 May 25; 24:298-301.
3. Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex(17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone;compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24:181-97.
4. Steinbrocker O, Ehrlich ME, Silver M, et al. The clinical application of cortisone and ACTH in arthritis and related conditions: Methods and problems. II: Side effects complications, contraindications, precautions and conclusions. *Ariz Med* 1951; 8:29-35.
5. Hollander JL. The local effects of compound F (hydrocortisone) injected into joints. *Bull Rheum Dis* 1951; 2:3-4.
6. Hollander JL, Brown EM, Jr., Jessar RA, Udell L, Smukler N, Bowie MA. Local anti-rheumatic effectiveness of higher esters and analogues of hydrocortisone. *Ann Rheum Dis* 1954; 13:297-301.
7. Hollander JL, Jessar RA, Brown EM, Jr. Intra-synovial corticosteroid therapy: A decade of use. *Bull Rheum Dis* 1961; 11:239-240.
8. Hollander JL, Brown EM, Jr., Jessar RA, Brown CY. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *J Am Med Assoc* 1951; 147:1629-1635.
9. Tassiulas I WR, Boumpas D. Chapter 34: Corticosteroids. In: Koopman W, Moreland L (eds). . Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005, pp 755-774.
10. Sun F, Zhang Y, Li Q. Therapeutic mechanisms of ibuprofen, prednisone and betamethasone in osteoarthritis. *Mol Med Rep* 2017; 15:981-987.

11. Dorleijn DMJ, Luijsterburg PAJ, Reijman M, et al. Intramuscular glucocorticoid injection versus placebo injection in hip osteoarthritis: A 12- week blinded randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:875-882.
12. Zhou J, Liu B, Li C, Luo Y, Liu T, Wang W. Treatment of hip osteoarthritis with glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:e100.
13. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:465-474.
14. Rees HW. Management of osteoarthritis of the hip. *J Am Acad Orthop Surg* 2020; 28:e288-e291.
15. Lambert RG, Hutchings EJ, Grace MG, Jhangri GS, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Steroid injection for osteoarthritis of the hip: A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:2278-2287.
16. Nadel DM. The use of systemic steroids in otolaryngology. Ear Nose Throat J 1996;75:502–5 509–10, 511-2 passim.
17. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel perioperative sinus endoscopy (POSE) scoring system. Laryngoscope 2007;117(Suppl 115):1–28.
18. Cope D, Bova R. Steroids in otolaryngology. Laryngoscope لشرا2008; 118:1556–60.
19. Fardet L, Kassar A, Cabane J, et al. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. Drug Saf 2007; 30:861–81.
20. McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. Chest 1997; 111:732–43.
21. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: metaanalysis of adverse events during steroid therapy. J Intern Med 1994; 236:619–32.
22. Fardet L, Cabane J, Lebb_e C, et al. Incidence and risk factors for corticosteroidinduced
23. lipodystrophy: a prospective study. J Am Acad Dermatol 2007; 57:604–9.
24. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26:631–45.

25. Greenstone MA, Shaw AB. Alternate day corticosteroid causes alternate day hyperglycemia. Postgrad Med J 1987; 63:761–4.
26. Chrousos GP. Adrenocorticosteroids & adrenocortical antagonists. In: Katzung BG, editor. Basic & clinical pharmacology. 10th edition. New York (NY): McGraw-Hill; 2007. p. 635–52.
27. Sowers JR, Lippman HR. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH production: cutaneous manifestations. *Cutis* 1985; 36:351–2.
28. Stratakis CA, Mastorakos GM, Mitsiades NS, et al. Skin manifestations of Cushing disease in children and adolescents before and after the resolution of hypercortisolemia. *Pediatr Derm* 1998; 4:253–8.
29. Uitto TH, Mustakillo KK. Corticosteroid-induced inhibition of the biosynthesis of human skin collagen. *Biochem Pharmacol* 1972; 21:2161–7.
30. Powell JR. Steroid and hypokalemic myopathy after corticosteroids for ulcerative colitis. Systemic and topical application. *Am J Gastroenterol* 1969;52: 425–32.
31. Cushing H. The basophil adenoma of the pituitary body and their clinical manifestations. *Johns Hopkins Med J* 1932; 50:137–95.
32. Williams TJ, O'Hehir RE, Czarny D, et al. Acute myopathy in severe acute asthma treated with intravenously administered corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:460–3.
33. Van Marle W, Woods KL. Acute hydrocortisone myopathy. *BMJ* 1980;281: 271–2.
34. Sury MR, Russell GN, Heaf DP. Hydrocortisone myopathy [editorial]. *Lancet* 1988;2:515.

35. Hasselgren PO. Glucocorticosteroids and muscle catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2:201–5.
36. Larsson L, Li X, Edstrom L, et al. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechansims at the cellular and molecular levels. *Crit Care Med* 2000; 28:34–45.
37. Warner MR, Camisa C. Topical corticosteroids. In: Wolverton SE, editor. Comprehensive dermatologic drug therapy. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 487-504.
38. Valencia IC, Kerdel FA. Topical glucocorticoids. In: Fitzpatrick T, editor. Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York:McGraw-Hill; 1999. p. 2713-7.

39. Verma SB. Sales, status, prescriptions and regulatory problems with topical steroids in India Indian J Dermatol Venereol Leprol 2014;80:201-3.
40. Rathi S. Abuse of topical steroid as cosmetic cream: A social background of steroid dermatitis. Indian J Dermatol. 2006; 51:154‑5.
41. Dey VK. Misuse of topical corticosteroids: A clinical study of adverse effects. Indian Dermatol Online J. 2014; 5:436‑40.
42. Meena S, Gupta LK, Khare AK, Balai M, Mittal A et al. Topical Corticosteroids Abuse: A Clinical Study of Cutaneous Adverse Effects. Indian J Dermatol. 2017 Nov-Dec; 62(6): 675.
43. Bains P. Topical corticosteroid abuse on face: a clinical study of 100 patients. Int J Res Dermatol 2016; 2:40-5.
44. Inakanti Y, Thimmasarthi VN, Anupama, Kumar S, Nagaraj A, Peddireddy S, Rayapati A. Topical corticosteroids: abuse and misuse. Our Dermatol Online. 2015;6(2):130-4.
45. Saraswat A, Lahiri K, Chatterjee M, Barua S, Coondoo A, Mittal A et al. Topical corticosteroid abuse on the face: a prospective, multicenter study of dermatology outpatients. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011;77(2):160-6.
46. Rathod PR, Shankar R, Sawant A. Clinical study of topical corticosteroids misuse. Int J Recent Trends Sci Technol 2015; 15:322-3.
47. Rathi SK, Kumrah L. Topical corticosteroid- induced rosacea-like dermatitis: a clinical study of 110 cases. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011;77(1):42-6.
48. Coondoo A. Topical corticosteroid misuse: the Indian scenario. Indian J Dermatol. 2014;59(5):451- 5.
49. Westphal U 1971 Steroid-Protein Interactions. Springer-Verlag, New York
50. Westphal U 1986 Steroid-Protein Interactions II. Springer-Verlag, New York
51. Rosner W, Kelly WG, Deakins SM, Christy NP 1968 The binding of estrogens and testosterone in human plasma. In: Hayes HL, Goswitz FA, Murphy BEP (eds) Proceedings of Symposium on Radioisotopes in Medicine- In Vitro Studies. AEC Symposium Series (conf-671111), Alan R. Liss, New York, pp 326-336

52. Rosner W 1986 Endocrinology of human plasma steroid-binding proteins. Am Assoc Clin Chem Endocrinol Metab 4:1
53. Siiteri PK, Simberg NK 1986 Changing concepts of active androgens in blood. Clin Endocrinol Metab 15:247
54. Moore JW, Bulbrook RD 1988 The epidemiology and function of sex hormone-binding globulin. Oxford Rev Reprod Biol 10:180
55. Brien TG 1981 Human corticosteroid binding globulin. Clin Endocrinol (Copenh) 14:193
56. Englebienne P 1984 The serum steroid transport proteins: biochemistry and clinical significance. Mol Aspects Med 7:313
57. Heyns W 1977 The steroid-binding /3-globulin of human plasma. Adv Steroid Biochem Pharmacol 6:59
58. Rosenfield RL, Moll GW 1983 The role of proteins in the distribution of plasma androgens and estradiol. In: Molinatti G, Martini L, James VHT (eds) Androgenization in Women. RavenPress, New York, pp 25-38