

گلوكورتيكوستروئيدها

دکتر داود آقادوست^۱، دکتر احمد خورشیدی

بر اساس تصویب دفتر بازآموزی جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و اموزش پزشکی به پاسخ دهندگان بررسی های مطرح شده در این مقاله افتیاز بازآموزی تعلق می کرده.

خلاصه

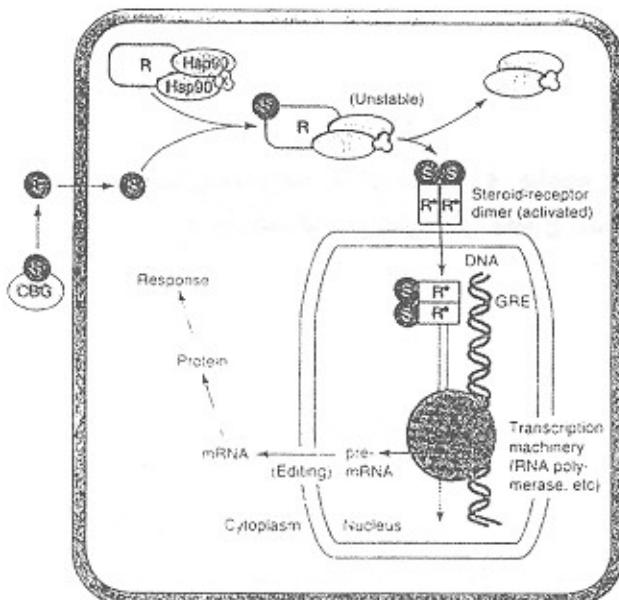
گلوكورتيكوستروئيدها دسته ای از داروها هستند که به طور وسیع و گسترده در درمان بسیاری از بیماریهای التهابی و غیرالالتهابی، حتی سرطانها، به کار می روند. عدم آگاهی از عملکرد، کاربرد و عوارض جانبی آنها ممکن است بیمار را با خطرات جدی مواجه سازد. لذا آشنایی دانشجویان و دستیاران پزشکی در دوران تحصیل و حتی پس از فراغت از تحصیل با آنها ضروری است.

اهداف این مقاله:

- ۱- افزایش آگاهی صاحبان حرف پزشکی، به خصوص کارآموزان و کارورزان با ساختمان عملکرد، کاربرد و عوارض جانبی گلوكورتيكوستروئيدها
- ۲- افزایش آگاهی آنان در رابطه با علام قطع ناگهانی و روش کاهش تدریجی دوز استروئيدها (tapering)

۱-دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه چشم
۲-دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه میکروب شناسی

و بررسی اثرات درمانی استروئید) و هنر (تحقیقات در علوم پایه) تعلق گرفت.



شکل ۱ - ساختار بیوشیمیایی آدنوکورتیکوئیدها و فارماکولوژیکی.

کورتکس غده آدرنال دو دسته استروئید را تولید می کند که در ساختمان آن ها ۲۱ کربن به کار رفته اند. گلوکوکورتیکوئید اصلی در بین انسان ACTH کورتیزول است که تحت تاثیر Adrenocorticotropic Hormone (Adrenocorticotropin Hormone) در سلول های ناحیه فاسیکولاتا و ناحیه ریکولاپرس کورتکس آدرنال ساخته می شود و وارد جریان خون می گردد. در شکل (۱) یک ساختمان شیمیایی استروئیدها نشان داده شده است.

میترالوکورتیکوئید اصلی در انسان الدوسترون است. سرعت تولید و غلظت این دو دسته کورتیزول و الدوسترون در انسان به شرح زیر می باشد.

الدوسترون	کورتیزون	استروئید
(+۰/۳۵) ۰/۱۲	(۰/۰۵) ۰/۲۰	سرعت ترشح نسبت شرایط ماسه (µmol/day) mg/day
(+۰/۴۸) ۰/۰۳	(۰/۰۶) ۰/۱۶	غلظت بلاسما µ gT/mm

مقدمه
اهمیت فیزیولوژیک غدد آدرنال در سال ۱۸۵۵ توسط آدپسون با معرفی سندروم بالینی ناشی از تخریب غده آدرنال مشخص شد و در دهه سوم قرن بیستم مشخص گردید که کورتکس غده برای ادامه حیات ضروری است. در سال ۱۹۳۲ دکتر کوشینگ، سندروم کوشینگ را توصیف کرد که ناشی از افزایش سطح کورتیزول خون بود. مطالعات بعدی توسط لووب (Loeb)، هاروب، کوری و دیگران تا سال ۱۹۴۰ نشان داد که کورتکس غدد آدرنال دو دسته هورمون تولید می کند:

دسته اول میترالوکورتیکوئیدها که هموساز الکترولیتها را بر عهده دارند. دسته دوم گلوکوکورتیکوستروئیدها که در متابولیسم کربوهیدرات ها نقش دارند. در سال ۱۹۵۳ دیجیستاین و شابی توансند ۲۸ ترکیب استروئیدی آدرنال را تولید کنند. در سال ۱۹۵۲ ثابت و همکارانش میترالوکورتیکوئیدها را معرفی کردند. هم‌زمان با این تحقیقات نقش هیپوفیز قدامی در تولید هورمونهای استروئیدی آدرنال مشخص گردید. فوستر و اسمیت نشان دادند در بیمارانی که هیپوفیز آنها برداشته می شود غدد آدرنال آتروفی خواهد شد و از طرف دیگر در حیوانات آزمایشگاهی که هیپوفیز آنها برداشته شده بود، مصرف عصاره غده هیپوفیز از آتروفی آدرنال جلوگیری کرد.

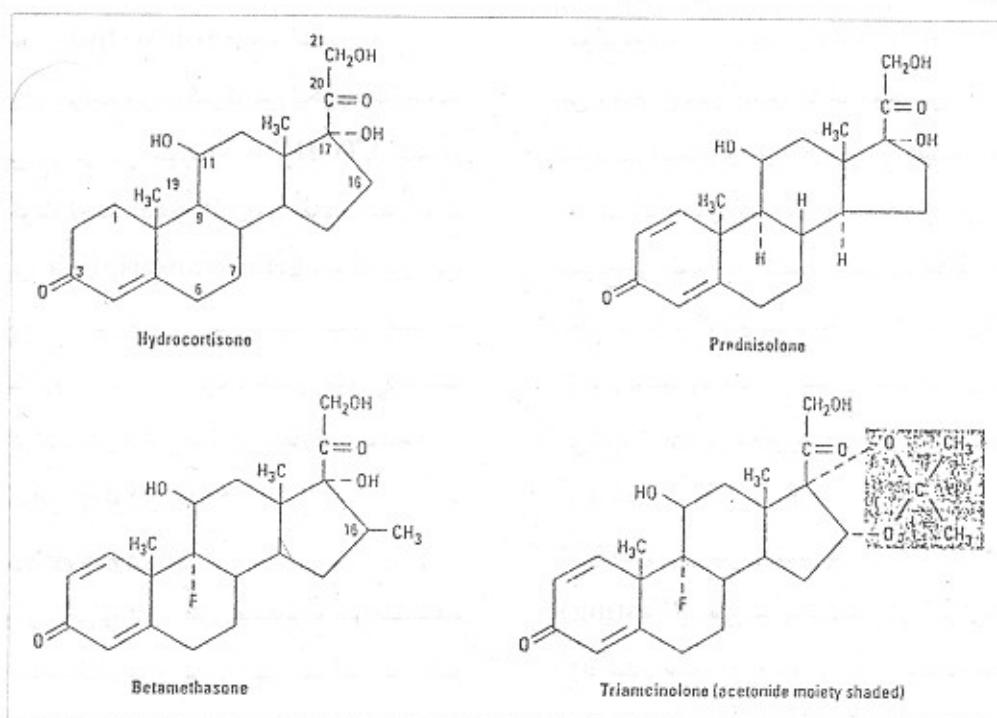
تحقیقات بعدی منجر به جدا کردن هورمون ACTH و کورتیزون گردید و اثر درمانی آن در درمان آرتریت روماتوئید مشخص شد. جایزه صلح نوبل به طور مشترک به تحقیقات کندال (ریچستاین

کورتیکوستروئیدهای سنتیک مانند دگزامتسازون تا حد زیادی به آلبومین متصل هستند. یک ٪ از کورتیزول بدون تغییر از راه ادرار رفع می‌شود، آن توسط آنزیم ۱۱^۰ هیدروکسی استروئید ۷.۲۰ آن توسط آنزیم ۱۱^۰ هیدروکسی استروئید هیدروژناز در کلیه و سایر بافت‌های حاوی گیرنده میزالوکورتیکوئیدها، قبل از رسیدن به کبد به کورتیزول تبدیل می‌شود. قسمت عمده کورتیزون و باقیمانده کورتیزول در کبد توسط آنزیم ۳-هیدروکسی دی‌هیدروژناز غیرفعال می‌شود.

فارماکودینامیک مکانیزم اثر

بیشتر اثرات شناخته شده گلوکوکورتیکوئیدها به وسیله گیرنده‌های آن‌ها که در اغلب بافت‌های بدن وجود دارند، اعمال می‌شود. این پروتئین‌ها اعضای یک خانواده بزرگ گیرنده‌ها هستند که شامل استروئید، تیروئید و بسیاری از گیرنده‌های تنظیم کننده فعالیت ژن‌های هدف هستند (شکل ۲).

در یک فرد بالغ و بدون استرس، روزانه ۱۰-۲۰ میلی گرم کورتیزول ترشح می‌شود. سرعت ترشح بر اساس یک ریتم شبانه روز در ساعت مختلف و تحت اثر ACTH متفاوت است. ترشح هورمون ACTH در ساعات اولیه با مداد و بعد از مصرف غذا، همچنین در برابر نور بیشتر می‌شود. در پلاسمما، کورتیزول به پروتئین‌ها وصل می‌شود. گلوبولین‌های متصل به کورتیکوستروئیدها (Cortisol Binding Globulins) یک گلوبولین ۶۲ است در کبد ساخته می‌شود. از هورمون کورتیزول به آلبومین وصل می‌شود و ۲۰٪ از آن آزاد است و لذا قادر است در بافت هدف اثر خود را اعمال کند. هنگامی که سطح کورتیزول بیش از ۲۰-۳۰ $\mu\text{mg}/\text{dl}$ برسد، CBG اشباع شده و غلظت کورتیزول آزاد شده در جریان خون بسیار سریع بالا می‌رود. مقدار CBG در دوران حاملگی مصرف استروئن در هر دو جنس، و یا در هیپرتوئیدیسم بالا می‌رود. و در شرایط هیپوتیروئیدیسم، نقص ڈنکی، سستز و کاهش پروتئین‌ها، مقدار آن کاهش می‌یابد.



شکل شماره یک ساختمان شیمیایی آدرنوکورتیکوئیدها و فارماکوکینتیک

غیرمستقیم آن ها نتیجه پاسخ های هموستاتیک ناشی از انسولین و گلوکاگون می باشد. هرچند که بسیاری از این اثرات وابسته به دوز هستند و با افزایش دوز استروئیدها ، مقدار این اثرات بیشتر می شود اما تعدادی از آنها اثر **Permissive** بوده و به دوز بستگی ندارد و به عبارت دیگر ، بسیاری از واکنشهای طبیعی که فقط در حضور استروئیدها اتفاق می افتد، با بالا رفتن دوز استروئیدها مقدار آن ها زیاد نمی شود. برای مثال پاسخ عضلات صاف موجود در دیواره عروق و برونش های نسبت به کاتکولامینها و پاسخ نیپولیتیک سلولهای چرب به کاتکولامینها، ACTH و هورمون رشد در صورت عدم وجود گلوكورتیکوئیدها کاهش می یابند. مکانیسم اثر در این موارد مشخص نشده است.

(ب) خواص متابولیک

گلوكورتیکوئیدها دارای اثر مستقیم و وابسته به دوز کربوهیدراتها ، چربیها و پروتئینها هستند. این خواص ، مسئول بعضی از عوارض جدی ناخواسته هستند که در هنگام استفاده درمانی از این مواد به وجود می آیند گلوكورتیکوئیدها برای پدیده گلوكوتونوزن در دیابت و هنگام گرسنگی مورد نیاز می باشند. این استروئیدها همچنین با افزایش باز جذب اسیدهای آمینه در کبد و کلیه و افزایش فعالیت آنزیمهای لازم در پدیده گلوكوتونوزن آن را تسريع می کنند. در کبد استروئیدها با تحریک فعالیت آنزیم گلیکوزن ستتاژ و افزایش تولید گوکز از پروتئینها باعث افزایش رسوب گلوكوزن می شوند. افزایش سطح سرمی گلوکز باعث تحریک آزاد شدن انسولین می گردد.

نتایج نهایی این واکنشها، در شرایط گرسنگی (Fasting)، یعنی تولید گلوكز از گلوكوتونوزن، آزاد شدن اسیدهای آمینه از کاتابولیسم عضلات.

شکل ۲- یک مدل از عملکرد استروئیدها ، S (به عنوان مثال ، کورتیزول) و گیرنده آن R و ترتیب بروز واکنش ها در سلول های هدف تعدادی از فاکتورهای تنظیم کننده ممکن است باعث تسهیل و یا منع پاسخ استروئیدها شوند که در این شکل نشان داده شده اند. mRNA حاصله به داخل سیتوپلاسم فرستاده می شود تا با تولید پروتئین مورد نظر پاسخ نهایی به استروئیدها را آماده سازد. دو ژن برای گیرنده های گلوكورتیکوئیدها شناخته شده اند. این گیرنده ها به پروتئین های heat shock (HSP) متصل شده و از اتصال آن ها به DNA جلوگیری می کنند. مهم ترین این پروتئین ها دو مولکول HSP90 هستند. هورمون آزاد درون پلاسمما وارد سلول شده و به این گیرنده ها وصل می شود که باعث تغییرات شکل مولکول شده و به پروتئین HSP اجازه تجزیه را می دهد. کمپلکس هورمون گیرنده به طور فعال وارد هسته سلول شده و در آن جا به گیرنده گلوكورتیکوئید وصل می شود. این مجموعه ممکن است به سایر قسم های ژن وصل شود و به تنظیم transcription کمک کنند.

پاره ای از اثرات سریع گلوكورتیکوئیدها مانند میابرشن بازخورده هیپوفیز از راه ATCH که در عدت کوتاه (چند دقیقه) اتفاق می افتد را نمی نوان از طریق gene transcription و مستزر پروتئین توضیح داد و این خواص به علت تاثیر مستقیم استروئید روی عملکرد گیرنده غشای سلولی است که با گیرنده های داخل سلولی متفاوت هستند.

اثرات گلوكورتیکوئیدها

(الف) خواص فیزیولوژیک
گلوكورتیکوئیدها به طور مستقیم یا غیر مستقیم روی اغلب سلولهای بدن اثر می گذارند. اثر

و در نتیجه تعداد نوتروفیلها در محل التهاب کاهش می یابد. کم شدن تعداد لنفوسیتها ، ملانوسیتها و انوزینوفیلها و بازویلها نتیجه کاهش حرکت آنها از بستر عروقی به داخل بافت‌های لنفوئید است. یک دوز واحد کورتیزول تا ۷۰٪ از تعداد لنفوسیتها ۹۰٪ از تعداد مونوسیتها سیستم گردش خون را کاهش می دهند. لازم به ذکر است که گلوکوکورتیکوئیدها تعداد لنفوسیتها T را نسبت به B بیشتر کاهش می دهند و لذا واکنشهای مربوط به سلول (T) بیشتر تحت تاثیر استروئیدها قرار می گیرند و این پدیده مسئول اهمیت خدالتهابی را ثبت ایمیونوساپرسیو استروئیدهای است. این استروئیدها باعث منع فعالیت لوکوموتیوا رماکروفازهای بافت‌ها می شده و توانایی این سلولها برای پاسخ دادن به آنتی رژنها و میتوژنها فاگوسیتوز و کشن میکرووارگانیسم ها، تولید ایترفرون - گاما ، ایتلرکین ۱ ، عوامل تب زا، آنزیم های کلاژنаз، الاستاز، عامل نکروز تومور و فعال کننده پلاسمینوژن را کاهش می دهد. لنفوسیت ها نیز مقدار کمتری ایتلرکین ۲ را تولید می کنند. هر چند که شواهد موجود ضد و نقیض یکدیگر هستند اما نشان داده شده که دوزهای زیاد گلوکوکورتیکوئیدها باعث تثیت غشای لیزوژوم ها شده و در نتیجه غلظت آنزیم های پروتولیتیک در محل التهاب کاهش می یابد.

استروئیدها علاوه بر اثر روی لوکوموتیها، با فعال کردن آنزیم فسفولیپاز (A2)، لوکوتربین ها روی پاسخ التهابی بدن اثر گذاشته و با افزایش غلظت بعضی از فسفولیپیدهای غشای سلولی باعث منع سترز پرستاگلندین ها و لوکوتربین می شود. این گروه از استروئیدها همچنین با افزایش غلظت لیبوکورتین ها (که از خانواده پروتئین های انکسین

منع جذب گلوکز توسط بافت‌های محیطی و تحریک لیپولیز، تماماً به پایداری و در دسترس بودن گلوکز کافی به مغز کمک می کنند.

ج) فوامن کاتابولیک

هر چند سترز پرستینها و RNA در کبد به وسیله گلوکوکورتیکوئیدها تحریک می شود، آنها روی بافت‌های لنفوئیدی، پیوندی، عضلات، چربیها و پوست اثر کاتابولیک دارند. مقادیر بالاتر از دوزهای فیزیولوژیک گلوکوکورتیکوئیدها منجر به کاهش توده عضلانی و ضعف ماهیچه ها و اثرات کاتابولیک آنها باعث پوکی استخوان شده و یکی از عوامل محدود کننده در مصرف طولانی مدت استروئیدهای است. در کودکان، اثرات کاتابولیک استروئیدها باعث کاهش رشد شده که به وسیله هورمون رشد (growth hormon) پیشگیری نمی گردد.

د) اثرات خدالتهابی و ایمیونوساپرسیو گلوکوکورتیکوئیدها توانایی کاهش سریع تظاهرات التهابی را دارند. علت این پدیده تاثیر زیاد و چشمگیر آن ها روی کاهش التهاب، ارتضاح و تجمع تعداد زیادی گلبول سفید در بافت هسراء است. این وقایع با یک سری از واکنشهای پیچیده و تداخل آن ها با یکدیگر همراه است. بعد از تزریق دوز واحد یک گلوکوکورتیکوئید با طول اثر کوتاه غلظت نوتروفیلها افزایش می یابد حال آن که تعداد لنفوسیتها (سلول های T و B)، مونوسیتها، انوزینوفیلها و بازویلها در جریان خون کاهش می یابد. این تغییرات در ۶ ساعت اول حداقل بوده و در عرض ۲۴ ساعت برطرف می شوند. افزایش توتروفیلها به دو علت می باشد: اولاً افزایش آزاد شدن آنها از مغز استخوان به داخل خون و دوم کاهش عهاجرت آنها از جریان خون به داخل بافتها

هرچند که خاموش کردن التهاب در بسیاری از موارد نیز برای موجود زنده با ارزش است اما در پاره ای از موارد آن ها بالقوه خطرناک است چون آثار و علایم التهابی در شرایط بالینی به عنوان راهنمای تشخیصی و ارزیابی بیماری مورد استفاده پزشکان قرار می گیرند و در بیمارانی که استروئید دریافت می کنند، این علایم تخفیف یافته و یا از بین می روند.

توانایی گلوكورتیکوستروئیدها در به کار گیری لوکوسیت ها، مونوکیت ها و ماکروفائزهای در ناحیه التهاب یکی از مکانیزم های عمدۀ تخفیف علایم التهاب محسوب می شود. تحقیقات بعدی نشان داده است که علاوه بر مکانیزم فوق، استروئیدها با منع سلول های مذکور در آزاد کردن مواد کموناتیک و موادی که منجر به گشاد شدن مویرگ ها، عروق و مواد منقبض کننده عضلات غیر عروقی در کنترل التهاب کمک می کنند.

سایر استروئیدها

اثر استروئیدها روی سیستم اعصاب مرکزی (CNS) مهم ترین اثرات استروئیدها روی CNS حفظ غذت غلظت کافی گلوکز برای مغز در پلاسمای جریان خون کافی و بالانس طبیعی الکترولیت ها در بدن و تاثیر روی خلق و خوی، رفتار، الکتروانسفالوگرام (EEG)، تحریک پذیری مغز می باشد.

اثر استروئیدها روی سیستم عضلانی

با کاهش مقدار استروئیدها در نارساای کورتکس آدرنال، قدرت عضلانی عضلات مخطط کاهش می یابد که در بیماران آدیسیون خود را به صورت ضعف عضلانی و خستگی نشان می دهد. علت آن عدم کفایت سیستم گردش خون، اختلالات

هستند، مواد اولیه برای آنزیم فسفولیپاز A2 را کاهش می دهند. در پایان، گلوكورتیکوستروئیدها با کاهش فعالیت آنزیم سیکلواکسیژنаз در سول های التهابی، مقدار آنزیم در دسترس برای تولید پروستاگلاندین ها را کاهش می دهند.

شواهد اخیر نشان می دهد که دو نوع ایزوفرم برای آنزیم سیکلواکسیژناز وجود دارند. COXI و COXII آنزیم COXII در واکنش های در التهابی نقش بیشتری دارد و گلوكورتکیوئیدها عمدها روی این آنزیم اثر کرده، فعالیت آن را کاهش می دهند.

گلوكورتیکوستروئیدها با اثر مستقیم روی عروق باعث انقباض آن ها شده و با اثر روی سیستم تنظیم دفع کلیوی Na و اجزای سیستم گردش خون مانند مویرگ ها، شریان های کوچک و عضله میوکارد به تنظیم فشار خون کمک می کنند. در صورت کمبود و یا عدم وجود استروئیدها، افزایش نفوذپذیری مویرگ ها، عدم پاسخ واژوموتور عروق کوچک به کاتکولامین ها و کاهش اندازه قلب و عروق و بردن ده آن به وضوح دیده می شود.

گلوكورتیکوستروئیدها با منع فعالیت کینین ها، اندوتوکسین میکروب ها و کاهش آزاد کردن هیستامین از بازوویل ها نفوذپذیری مویرگ ها را کاهش داده تورم باندی را کم می کنند. کورتیکوستروئیدها نه تنها پدیده های اولیه در واکنش التهابی مانند تورم، رسوب فیبرین، گشاد شدن مویرگ ها و مهاجرت لوکوسیت ها به منطقه التهابی و فعالیت فاگوسیتوز آن ها را مهار می کنند بلکه تظاهرات دیررس آن ها مانند پرولیفراسیون مویرگ ها و فیبروبلاست ها، رسوب کلائز و حتی تشکیل بافت اسکار را نیز کاهش می دهند.

جدول ۳- مقایسه قدرت نسبی کورتیکوستروئیدها

السر ضد التهابی	السر ضد الگلیکوزن	ذخیره گلیکوزن در کبد	احتباس مسدیم	قدرت استروئید
استروئید طبیعی				
۱	۱	۱		کورتیزول
۰/۸	۰/۸	۰/۸		کورتیزون
۰/۳	۰/۳۵	۱۵		کورتیکوسترون
۰	۰	۱۰۰		دزروک
				کورتیکوسترون
۴	۰/۳	۳۰۰۰		آلدوسترون
				استروئیدهای مصنوعی
۴	۴	<۱		بردنتزولون
۵	۵	۰		تریامسیلون

هرچند که کورتیکوستروئیدهای طبیعی را می‌توان از غدد آدرنال حیوانات به دست آورد اما استروئیدهای صناعی عموماً از اسید کولیک (که از گوسفندان گرفته می‌شود) به و یا از (Sapogenesis)، استروئیدها به خصوص (diagenin) به دست می‌آیند.

تغییر بیشتر این استروئیدها منجر به ساخت گروه وسیعی از استروئیدهای مصنوعی با خواص متفاوت دارویی و درمانی شده است.

تغییر در شکل مولکول استروئیدها باعث تغییر در میزان تمایل گیرنده‌های گلوکورتیکوئیدی یا میترالوکورتیکوئیدی و همچنین تعداد اتصال به پروتئین‌ها، پایداری زنجیره‌های فرعی، سرعت احبا و مواد ناشی از متabolیزم آن‌های می‌شود. هالوژناتیون در موقعیت ۹، عدم اشباع در اتصال ۱۶-۱۷ حلقه A، متیلاسیون در موقعیت ۲ و ۱۶-۱۷ حلقه B، اتیلاسیون در موقعیت ۲ را باعث طولانی شدن نیمه عمر پیش از ۵۰٪ می‌شود. گروه هیدروکسیل-۱۱ به نظر می‌رسد که از تخریب مولکول جلوگیری می‌کنند و نیمه عمر ۱۱- (deoxy Cortisol) را به نصف کورتیزول کاهش می‌دهد. در حلقه B اتصال دوگانه کربن

الکترولتی و اختلال متابولیسم قندها در عضلات می‌باشد.

تجویز مقدار زیاد گلوکورتیکوستروئیدها به مدت طولانی با مکانیزم نامعلوم باعث تحلیل رفتن عضلات می‌شوند.

سایر اثرات استروئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها آزاد شدن ACTH و بتا-لیپوپروتئین‌ها را از غده هیپوفیز کاهش می‌دهند اما مقدار بتا-اندورفین‌های جریان خون را تغییر نمی‌دهند آن‌ها همچنین پاسخ بافت‌ها به FSH و TSH را نیز کاهش می‌دهند.

استروئیدها در دوز بالا باعث تحریک و تولید مقدار زیادی اسید و پیسین در معده شده و لذا بروز زخم‌های معده و اثنی عشر را تسهیل و تسریع می‌کنند. آن‌ها با تشدید از جذب چربی‌ها و کاهش اثر ویتامین D، جذب کلسیم از دستگاه گوارشی را کاهش می‌دهند.

گلوکوکورتیکوئیدها با تولید ماده سورفکتانت (که برای تنفس لازم است) روی ساختمان و عملکرد ریه جنین‌های نزدیک تولد، اثر دارند.

استروئیدهای صناعی

ACTH و گلوکوکورتیکوئیدهای صناعی از عوامل مهم در درمان بسیاری از بیماری‌های التهابی و آلرژیک هستند. تخمین قدرت استروئیدهای طبیعی و صناعی در احتباس مسدیم، رسوب گلیکوزن در کبد در شرایط گرستگی و حیوانات فاقد غده آدرنال و اثر ضدالتهابی (منع ایجاد کننده التهاب) در مقایسه با کورتیزول در جدول (۳) آورده شده‌اند. البته لازم به ذکر است که این اعداد ثابت نبوده و در شرایط مختلف تفاوت دارند.

شانس بروز عوارض جانبی ناتوان کننده و حتی کشنده، زیاد می شود.

- به جز در نارسایی غده آدرنال، تجویز استرونیدها اختصاصی نیست بلکه Palliative است (اعم از خاصیت ضدالتهابی یا آیمیونوساپروسیو)

- قطع ناگهانی استرونیدها که مدت طولانی و با دوز بالا مصرف شده اند همراه با خطر نارسایی آردناł بوده که می تواند تهدید کننده حیات فرد باشد.

در تجربه بالینی اصول فوق را می توان به قوانین کلی زیر تعمیم داد.

۱- هنگامی که لازم است استرونیدها در زمان نسبتاً طولانی مصرف شوند باید حداقل دوز مؤثر را تجویز کرد.

۲- هنگامی که هدف از درمان تخفیف درد و یا علایم ناتوان کننده اما قادر خطر تهدید حیات مانند آرتریت روماتوئید است دوز اولیه باید کم باشد و به تدریج افزایش داده شود که درد و ناراحتی را کاهش دهد. در درمان با استرونیدها هدف تخفیف کامل درد نیست و در مواردی که شرایط تهدیده کننده حیات فرد می باشد باید با دوز بالا شروع کرد.

به طور کلی استرونیدها برای یک مقاصد زیر تجویز می شوند:

- ۱- کنترل التهاب
- ۲- کنترل سیستم ایمنی بدن
- ۳- جایگزین کردن استرونیدهای بدن تشخیص و درمان اختلالات غده آدرنال یکی از موارد کاربردهای استرونیدهاست.

۴- و کتون-۳ برای فعالیت طبیعی کورتیکوسترونیدی ضروری می باشد. در حلقه β ، جایگزین 6α اثر غرقابل پیش بینی دارد. در سوره کورتیزول متیلاسیون 6α باعث افزایش خاصیت ضدالتهابی و از دست دادن نیتروژن و بازجذب سدیم در بدن می شود. فلورنامسیون موقعیت 9α باعث تشدید تمام فعالیت های ضدالتهابی کورتیکوسترونیدها می شود. در حلقه C وجود عولکول اکسیزن در موقعیت کربن 11 باعث افزایش خاصیت ضدالتهابی و تاثیر روی متابولیسم کربوهیدرات می شود. در حلقه D 16 - متیلاسیون و هیدروکسلاسیون باعث بازجذب Na^+ می شوند و مقدار کمی اثر ضدالتهابی و متابولکی آن را بالا می برد. تمام استرونیدهای ضدالتهابی ترکیبات 7α - hydroxy هستند. تمام استرونیدهای طبیعی و اغلب آنالوگ های سنتیک دارای گروه 12α - hydroxy هستند.

کاربردهای درمانی استرونیدها

- در مورد استفاده درمانی از استرونیدها حداقل به شش اصل زیر باید توجه کرد:
- ۱- برای هر نوع بیماری ، در هر فردی ، دوز مناسب درمانی باید بر اساس آزمون خطأ به دست آورده شود و در طول درمان باید مورد بازنگری قرار گیرد و بر اساس فعالیت و شدت بیماری افزایش و یا کاهش داده شود.
 - ۲- یک دوز واحد استرونیدها ، حتی در مقادیر بسیار زیاد بدون عارضه جانبی است.
 - ۳- در دوره درمانی چند روزه با استرونیدها، بدون وجود کنتراندیکاسیون مشخص ، حتی در دوزهای زیاد بدون عارضه جانبی وجود ندارد.
 - ۴- اگر طول دوره درمان با استرونیدها بیش از چند هفته باشد و دوز درمانی نیز بالا باشد

تومورها و هیپرپلازی ندولر آدرنال ایجاد می‌گردد. نظاهرات بالینی آن شبیه مصرف مقادیر زیاد گلوكورتیکوتیدها می‌باشد. درمان بیماری ACTH برداشتن تومور تولید کننده کورتیزول اضافی است یا پرتو درمانی هیپوفیز دارای آدنوم و یا برداشتن غده آدرنال هیپرپلاستیک است. در حین جراحی و روزهای بعد از عمل بیمار باید مقادیر زیادی (۳۰۰ میلی گرم هیدروکورتیزون وربیدی) را دریافت کنند و به تدریج بر اساس شرایط بالینی بیمار دوز دارو را کاهش داد.

قطع استرونید و علایم آن

صرف دوزهای فارماکولوژیک استرونیدها برای درمان بیماری‌ها باعث سایرس کردن ترشح داخلی کورتیکوتروپین از هیپوفیز قدامی می‌شود که نتیجه آن آتروفی شدن کورتکس غده آدرنال است. قطع ناگهانی و کاهش دوز و یا افزایش نیاز به استرونید در شرایط توان با استرس یا عفوت‌ها، جراحی و یا تصادف ممکن است نارسایی حاد غده آدرنال را تشید کنند که در بعضی از موارد علایم قطع ناگهانی استرونیدها با عسود مجدد بیماری همراه است. دو عامل مهم در بروز نارسایی حاد غده آدرنال پس از قطع استرونیدها عبارتند از: طول دوره دوز استرونید مصرفی، عوامل مؤثر در قطع و با کاهش دوز استرونیدها عبارتند از: پاسخ فردی بیمار، دوز، بیماری تحت درمان و دوزهای درمان پیشنهاد برای کاهش اولیه در مورد پردنیزولون از کاهش ماهانه یک میلی گرم تا ۵/۲۵ میلی گرم هر ۷ روز متغیر است. در مواردی که محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال سایرس شده است، رژیم کاهش دوز استرونید فرق می‌کند. در بیمارانی که چند هفته تا چند ماه مصرف کرده‌اند دوز روزانه پردنیزولون هر ۳-۲ روز به مقدار

(الف) نارسایی کورتکس آدرنال

در نارسایی مزمن غده نسق کلیسوی (بیماری آدیسون) بدنبال روزانه به ۳۰-۴۰ میلی گرم کورتیزول نیاز دارد که در زمان وجود استرس باید آن را افزایش داد. در نارسایی حاد غده فوق کلیسوی، درمان باید بلا فاصله با مقدار زیاد ۱۰۰ میلی گرم هیدروکورتیزون هر ۶-۴ ساعت به صورت وربیدی تاثیت شدن شرایط بیمار ادامه باید. سپس دوز را کاهش داده تا در عرض ۵ روز به دوز نگهدارنده برساند.

(ب) هیپرپلازی مادرزادی آدرنال

در این گروه از بیماری‌ها نقص آنزیسمی در ساخت کورتیزول وجود دارد. در مراحل حاد نارسایی فعالیت غده آدرنال به علت نقص آنزیسمی باید به کودک دوز بالای کورتیزول. میترالوکورتیکوتید و محلول‌های الکترولیت مناسب داده شود و پس از تثیت شرایط وی روزانه ۱۲-۱۸ mg/m² منقسم به او داده شود. در طول درمان دوز دارویی به نحوی تنظیم می‌شود که به استخوان‌ها و بدن اجازه رشد طبیعی داده می‌شود. در صورت امکان تجویز یک روز در میان دارو بهتر می‌تواند ترشح ACTH اضافی را سایرس کند و از طرفی رشد کودک کمتر تحت تأثیر قرار می‌گیرد. بیمارانی که نمک را از دست می‌دهند روزانه به ۰/۰۵-۰/۱ mg فلودروکورتیزون خوراکی و نمک اضافی نیاز دارند تا فشار خون و فعالیت مقدار رین و الکترولیتها را در حد بالاتس نگاه دارد.

(ج) سندرم کوشینگ

سندرم کوشینگ به علت هیپرپلازی دو طرفه غده آدرنال ثانویه به آدنوم هیپوفیز ایجاد می‌شود، اما گاهی به علت تولید ACTH اکتوییک توسط

افزایش وزن، کاتاراکت و علایم گوارشی و سوءهاضمه، سوراخ شدن زخم های معده و یا اثنی عشر را سبب می شود.

سایپرشن غده آدرنال

تجویز کورتيکوستروئیدهای اگزوژن باعث بازخورد منفی روی هیپوفیز قدامی شده و آزاد شدن هورمون ACTH منع می گردد که منجر به حذف خاصیت تروفیک آن روی کورتكس غده آدرنال می گردد. با گذشت زمان، کورتكس غده آدرنال آتروفی شده و پس از قطع استروئیدها در حدود ۶-۱۲ ماه طول می کشد تا مجدداً فعالیت همچو ریپوفیز - آدرنال به حد نرمال بازگردد. سایپرشن غده آدرنال دو عارضه مهم دارد: اختلال در پاسخ بیمار به استرس ها مانند بیماری، صدمه و جراحی و بروز علایم قطع استروئیدها فشار خون و قند خون را باید هر ۳ ماه یک بار کنترل کرد. غلظت کانیهای استخوان و کلسیرون و چربی های خون را باید سالی یک بار آزمایش نمود. در بیمارانی که روزانه بیش از ۷/۵ میلی گرم پردنیزون و یا بیش از ۳۰ میلی گرم پردنیزون روزانه مصرف می کنند به ترتیب بین ۱۰-۱۵٪ و ۳۰-۵۰٪ از شبکه های استخوانی خود را در عرض یک سال از دست می دهند. بنابراین اکثر متخصصان مصرف روزانه ۱۵۰۰ میلی گرم کلسیم و ۸۰۰ واحد بین المللی ویتامین D جایگزینی هورمون های جنسی در صورت کاهش یافتن و یا در بیماران بعد از یائسگی و انجام تمرینات ورزشی را تمام بیمارانی که به طور مزمن از استروئید خوراکی استفاده می کنند، به خصوص در ۶ ماه اول شروع درمان توصیه می کنند. چون از دست دادن غلظت استخوان در این ۶ ماه حداقل شر می باشد. اندازه گیری غلظت مینرال های استخوان در بیمارانی که انتظار مصرف استروئید را بیش از

۲/۵ میلی گرم کاهش داده می شود و حتی کاهش دوز دارویی ممکن است ۲/۵-۵ میلی گرم هر ۳-۷ روز باشد. هنگامی که دوز دارویی به ۱۰ میلی گرم رسید کاهش دوز روزانه یک میلی گرم است. یکی از روش ها ضمن کاهش دوز دارویی استفاده از دوز یک دوز در میان است تا این که دوز دارویی به یک میلی گرم در روز برسد و در طول یک هفته بعد دارو قطع می شود.

بی خطر بودن روش کاهش استروئیدها را می توان با اندازه گیری سطح کورتیزول آندوزن پلاسمای بورسی کرد. بهبودی کامل را می توان با تست (ACTH) Synacthen بیماران نیاز به مراقبت تا ۶ ماه بعد از قطع استروئیدها دارند.

عواطف جانبی

عواطف جانبی ناخواسته کورتيکوستروئیدها را می توان از روی طیف وسیع خواص فیزیولوژیک و دارویی آن ها پیش بینی کرد.

عواطف متابولیک

بیمارانی که دوزهای بالای استروئید را دریافت می کنند ظاهر مشخصی پیدا می کنند که مشابه بیماران با کوشینگ می باشد. صورت گرد، رسوب چربی، روی سطح فوقانی استخوان کلاویکول و نواحی گردن hump buffallow، پیدایش خطوط صورتی رنگ روی ران و شکم، تمايل به خون ریزی زیر جلدی bruising، از دست دادن پروتئین ها، ضعف عضلانی در ران و بازوها، احتباس ادراری Proximal Myopathy ممکن است همراه با آلکالوز هیپوکالمیک و هیپرتانسیون باشد، افزایش شانس عفونتها، استئوپوروزیس، پسیکوز و افزایش حس سرخوشی و بهبودی بیماری باعث بالا رفتن اشتها شده و

سیستمیک گردند. تشدید عفونتهای موضعی مانند هرپس سیمپلکس و عفونت‌های قارچی، نازک شدن موضعی پوست، خطوط آتروفیک *Striae* غیرقابل برگشت، افزایش رشد موهای زاید و درموار، مصرف استروئید استنشاقی خشوت صدا و عفونت کاندیدایی دهان دیده می‌شود.

کاربردهای بالینی دوز استروئیدهای شایع هیدروکورتیزون

در سه حالت زیر مصرف می‌شود:

- ۱- درمان جانشین، به صورت خوراکی با دوز ۲۰ میلی گرم در صبح و ۱۰ میلی گرم عصر تجویز می‌شود. در تجویز دوز آن اندازه بدن را باید در نظر گرفت (۱۵-۱۲ میلی گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن) در درمان یووئیت و بیماری‌های شدید التهابی چشم به کار می‌رود.
- ۲- شوک و حمله آسم *status asthmaticus* به صورت وریدی با دوز تا ۲۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت داده می‌شود.

- ۳- مصرف توپیکال به عنوان مثال کرم یک درصد یا پماد آن در اگزما پماد یک درصد آن در بیماری‌های لبه پلک با دوز ۱۰۰ میلی گرم آن به صورت تقطیع و با کف *Faom* در درمان کولیت اولسروز به کار می‌رود. در درمان بیماری‌های التهابی چشم به صورت قطره و پمادهای چشمی به کار می‌رود.

کورتیزون استات

این دارو پس از متابولیزه شدن به کورتیزون تبدیل می‌شود هرچند که عده‌ای از بیماران ممکن است آنزیم‌های مربوطه را نداشته باشند.

پردنیزولون

پردنیزولون به طور خوراکی در یکی از سه حالت زیر مصرف می‌شود:

۳ ماه داریم باید در کمتر از سه ماه شروع از درمان انجام شود و سپس سالیانه تکرار شود. اگر در این بررسی‌ها پوکی استخوان مشاهده شود مصرف مواد ضدجذب مینرال‌ها مانند کلسیتونین آندرونات، ایدوفات و یا روزیدرونات توصیه می‌شود.

در صورت بروز عوارض جدی استروئیدها ممکن است استفاده از داروهای ایمیونوساپرسیو به منظور کاهش سریع استروئیدها لازم باشد. بروز پانکراتیت، نکروز آسپتیک استخوان، دیابت وابسته به انسولین، میوپاتی، پسیکوز، افزودن داروهای ایمیونوساپرسیو به منظور کاهش دوز استروئید مصرفی را ایجاد می‌کنند. مصرف روزانه بیش از ۶۰ میلی گرم پردنیزون در ماه اول و بیش از ۲۰ میلی گرم در ۶ ماه اول با ۱۵-۲۰٪ خطر بروز نکروز آسپتیک استخوان همراه است.

بیمارانی که به طور همزمان از استروئید خوراکی و داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی استفاده می‌کنند باید از نظر بروز علامت گوارشی مورد بررسی قرار گیرند و در صورت پیدا شدن آن‌ها تحت درمان مناسب قرار گیرند. تزریق سریع متیل پردنیزولون ممکن است با بروز آریتمی، کلاپس قلبی-عروقی، سکته قلبی و عفونت شدید همراه باشد. لذا توصیه می‌شود که این تزریق در مدت زمان ۳۰ دقیقه و یا بیشتر صورت بگیرد. مطالعاتی که روی بیماران مبتلا به آرتربیت روماتوئید صورت گرفته، نشان داده است که مصرف طولانی مدت استروئیدهای خوراکی ممکن است همراه با افزایش عرگ و میر نیز باشد.

دexam توبیکال

استروئیدهایی که به صورت موضعی مصرف می‌شوند از راه پوست جذب شده و حتی می‌توانند باعث سایپرشن غده آдрنال و عوارض جانبی

دکرامتاژون

در درمان ادم مغزی به کار می رود. در درمان یوونیت و اندوفتالمیت همراه با آنتی بیوتیک ها به صورت تزریق داخل چشمی به کار می رود.

تریامسینولون

تریامسینولون در درمان التهاب موضعی مفاصل یا بافت های نرم، (تزریق داخل مفصلی دردوزهای تا ۴۰ میلی گرم بر اساس اندازه مفصل)، اگزما شدید به صورت کرم ۰/۱٪ توپیکال مصرف می شود.

کلوبتاژول

کلوبتاژول به صورت توپیکال در اگزما شدید و مقاوم به درمان و درنپوس اریتماتوز دیسکوئید کاربرد دارد.

سنوات بازآموزی:

۱- کدام یک از موارد زیر صحیح است.

(الف) محل سنتز گلوکوکورتیکوئیدها در مسدولاری غده ادرنال وجود دارند.

(ب) سلول های سازنده کورتیزول درناحیه فاسیکولاتای کورتکس آدرنال وجود دارند.
ح) ساعت و آزاد شدن کورتیزول در تمام ساعات شباه روز یکسان است.

(د) در شرایط عادی ۷۵٪ از کورتیزول در پلاسم آزاد می باشد.

۲- در کدام یک از موارد زیر نیمه عمر کورتیزول افزایش نمی یابد.

(الف) هپرئیروئیدیسم (ب) نقص عملکرد کبد
ج) استرس عمل جراحی

(د) تجویز مقدار زیاد پردنیزولون خوراکی

۳- کدام یک از اثرات فریزیولوژیک گلوکوکورتیکوئیدها Permissive نمی باشد.

(الف) پاسخ عضلات صاف عروق به کاتکولامین ها

۱- بیماری التهابی مانند آرتیت روماتوئید.

کولیت اولسرورز هپاتیت مزمن فعلی، یوونیت.

۲- بیماری های آلرژیک، به عنوان مثال در آسم شدید، کونژنکتویت آلرژیک بهاری

۳- لوسمی حاد لتفوبلاستیک و لتفوم غیرهوچکین یک دوز تا حدود ۶۰ میلی گرم، بر اساس شدت بیمار و به مقدار دوز نگهدارنده در حدود ۲/۵-۱۵ میلی گرم روزانه داده می شود. این دارو به صورت توپیکال در درمان کولیت اولسرورز با دوز ۲۰ میلی گرم به روش تنفیه داده می شود.

پردنیزون

پردنیزون یک استروئید صناعی بوده که پس از متابولیسم به پردنیزولون تبدیل می شود.

بکلومتاژون

بکلومتاژون یک استروئید فلورینه شده و قطبی است که به سختی از مخاط عبور می کند و به صورت توپیکال در موارد زیر به کار می رود:

۱- آسم (به صورت آتروسل)

۲- اگزما شدید، به صورت کرم ۰/۰۰۲۵٪ جلدی.

بیاتماژون

بیاتماژون در موارد زیر مصرف می شود:

۱- در درمان ادم مغزی ناشی از تومورها و ترومماها: به صورت خوراکی و یا عضلانی پا دوزهای ۶-۸ میلی گرم در هر یک ساعت مصرف می شوند. بیاتماژون در درمان ادم مغزی ناشی از هیبوکسی مؤثر نیست.

۲- اگزما شدید که به صورت توپیکال و کرم ۰/۱٪ به کار می رود.

- ب) کورتیزول الف) کروتیزون
ج) پردنیزولون ج) تریامسینولون
- ۸- در کدام یک از موارد زیر استروئیدها به طور اختصاصی به عنوان داروی انتخابی تجویز می شود؟
- الف) التهاب شدید یووا ب) نارسایی غده اдрنال
ج) آرژی شدید سیستم تنفسی د) نارسایی کبدی
- ۹- کدام یک از موارد زیر جزو اهداف اصلی مصرف استروئیدها است؟
- الف) کنترل التهاب ب) کنترل سیستم ایمنی بدن
ج) تخفیف کامل درد
د) جایگزین کردن استروئیدهای بدن
- ۱۰- در کدام کی که چهار نارسایی حاد غده ادرنال به علت نقص آنزیمی شده است مقدار مورد نیاز هیدروکورتیزون پس از ثبت شرایط بیمار چقدر است؟
- الف) 5 mg/m^2 روزانه در سه دوز منقسم
ب) 15 mg/m^2 روزانه در دو دوز منقسم
ج) 25 mg/m^2 روزانه در سه دوز منقسم
د) 2 mg/m^2 روزانه در چهار دوز منقسم
- ۱۱- علت بروز علائم قطع استروئید کدام است.
- الف) آتروفی هیپوفیز قدامی
ب) آتروفی مدلای آدرنال
ج) آتروفی کورتکس آدرنال
د) هیپرتروفی کورتکس آدرنال
- ۱۲- علائم بالینی قطع ناگهانی مصرف استروئیدها که منجر به نارسایی حاد غده ادرنال شده اند کدام یک از موارد زیر است؟
- الف) پرخوری و پرنوشی ب) بالارفتن فشارخون
ج) ورم عمومی بدن د) عود مجدد بیماری اولیه
- ۱۳- برای جلوگیری از بروز علائم قطع استروئیدها کدام یک نقش ندارند؟
- ب) پاسخ عضلات صاف برونش های کاتکولامین ها
ج) پاسخ لیپولیتیک سلول های چرب به کاتکولامین ها
د) اثر انسولین در کاهش قند خون
- ۴- در مورد اثرات ضدالتهابی و ایمیونوساپرسیو گلوکوکورتیکوئیدها کدام یک صحیح است.
- بعد از مصرف پردنیزولون خوراکی در جریان خون:
- الف) تعداد نوتروفیل ها کاهش می یابد.
ب) تعداد لنفوцит های B کاهش می یابد.
ج) تعداد مونوцит ها افزایش می یابد.
د) تعداد بازوفیل ها افزایش می یابد.
- ۵- در مورد اثرات ضدالتهابی گلوکوکورتیکوئیدها کدام یک صحیح است.
- صرف دوزهای زیاد آن ها باعث:
- الف) کاهش غلظت آنزیم های بروتولیتیک در محل التهاب می شود.
ب) بافعال کردن آنزیم فسفولیپاز A مقدار لوکوتین ها را زیاد می کنند.
ج) فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز COXII را زیاد می کنند.
د) تضعیف دیواره لیزozوم ها و آزاد شدن بیشتر آنزیم ها می شود.
- ۶- در مورد اثر گلوکوکورتیکوئیدها روی CNS کدام عبارت صادق است.
- الف) به طور مستقیم روی تحریک پذیری سلولهای مغز اثر می گذارد.
ب) از طریق تاثیر روی انتقال یون Na^+ در سلولهای مغزی تحریک پذیری را بالا می برد.
د) وجود مقدار زیاد کورتیزول برای حفظ غلظت کافی گلوکز برای مغز ضروری می باشد.
- ۷- اثر ضدالتهابی کدام یک از استروئیدهای زیر بیشتر است؟
- الف و ب

- می شود.
- د) پردنیزون یک استروئید فلورینه شده است.
- ۱۹- در مواردی که به علت بروز عوارض جانبی قطع گلوکوکورتیکوئیدها امکان پذیر نیست کدام یک از اقدامات زیر صحیح تر است؟
- (الف) کاهش سریع دوز استروئیدها
- (ب) کاهش سریع دوز استروئیدها همراه با افزودن داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی
- (ج) کاهش سریع دوز استروئیدها همراه با افزودن داروهای ایمیونوساپرسیو
- (د) در صورت بروز عارضه جدی ، استروئیدها باید قطع شوند.
- ۲۰- در پی گیری بیمارانی که استروئیدها را به مدت طولانی (ییش از یک ماه) مصرف می کنند کدام عبارت صحیح است؟
- (الف) فشار خون بیمار را باید هر یک ماه کنترل کرد.
- (ب) قند خون بیمار را باید هر سه ماه یک بار کنترل کرد.
- (ج) کلسترول و چربی های خون را هر شش ماه یک بار اندازه گیری شود.
- (د) کانی های استخوان را باید هر چهار ماه یک بار کنترل کرد.
- الف) بیماری اولیه ب) نوع استروئید مصرفی
ج) دوره درمان با استروئید د) پاسخ فردی بیمار
- ۱۴- بهترین روش برای خطر بدون کاهش مصرف استروئیدها کدام است.
- (الف) کنترل علائم بالینی بیمار
ب) اندازه گیری میزان کورتیزول پلاسمایی
ج) اندازه گیری میزان کورتیزول ادرار
د) اندازه گیری وزن بیمار
- ۱۵- در صورت بروز ساپرشن کامل محور هیپوفیز آدرنال و آتروفی کورتکس غده آدرنال چه مدت طول می کشد تا به حالت عادی برگردد؟
- (الف) ۳ ماه
ب) ۶-۱۲ ماه
ج) ۲۴ ماه
د) ۱۰ ماه
- ۱۶- در مورد مصرف بتامتازون کدام یک صحیح است؟
- (الف) در درمان ادم مغزی ناشی از تومورها مؤثر است.
ب) در درمان ادم مغزی ناشی از هیپوکسی مؤثر است.
ج) به صورت توپیکال روی اگزما مؤثر نیست
د) الف و ب
- ۱۸- کدام یک از موارد زیر صحیح است.
- (الف) پردنیزون یک استروئید طبیعی است
ب) پردنیزون در بدن پس از متابولیسم به کورتیزول تبدیل می شود
ج) پردنیزون پس از متابولیسم به پردنیزولون تبدیل

References

- Douglas A. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: Recommendation of an expert panel. Am J Ophthalmol 2000; 130: 492-513.
- Ganong W (ed). The Adrenal Medulla and Adrenal Cortex. In: Review of Medical Physiology. 8th ed. USA. Appleton & Lange. 1997; p: 334-58.
- Franner DK. Hormones of the Adrenal Cortex In: Murray et al (eds). Harper's Biochemistry. 25th ed, USA, Appleton & Lange. 2000; p: 575-87.

- 4- Goldfier A. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists. In: Katzung B, et al (eds). Basic and Clinical Pharmacology. 7th ed, USA, Appleton & Lange. 1998; p: 649-53.
- 5- Guyton A (ed). Textbook of Medical Physiology. 10th, Philadelphia, WB Saunders Co. 1995; p: 869-83.
- 6- Demers LM. Adrenal Cortical Function. In: Burtis CA (ed). Fundamentals of Clinical Chemistry. 5th ed. Philadelphia WB Saunders Co. 2001; p: 859-79.