

به نام ایزد یکتا

مقدمه ای از کتاب فارماکولوژی کاتزونگ- ترور ۲۰۱۳:

کورتیکواستروئیدها هورمون‌های استروئیدی هستند که به وسیله قشر آدرنال تولید می‌شوند. آن‌ها شامل دو گروه اصلی فیزیولوژیک و فارماکولوژیک می‌باشند:

(۱) گلوکوکورتیکوئیدها که اثرات مهم مداخله ای در متابولیسم، کاتابولیسم، پاسخ‌های ایمنی و التهاب دارند.

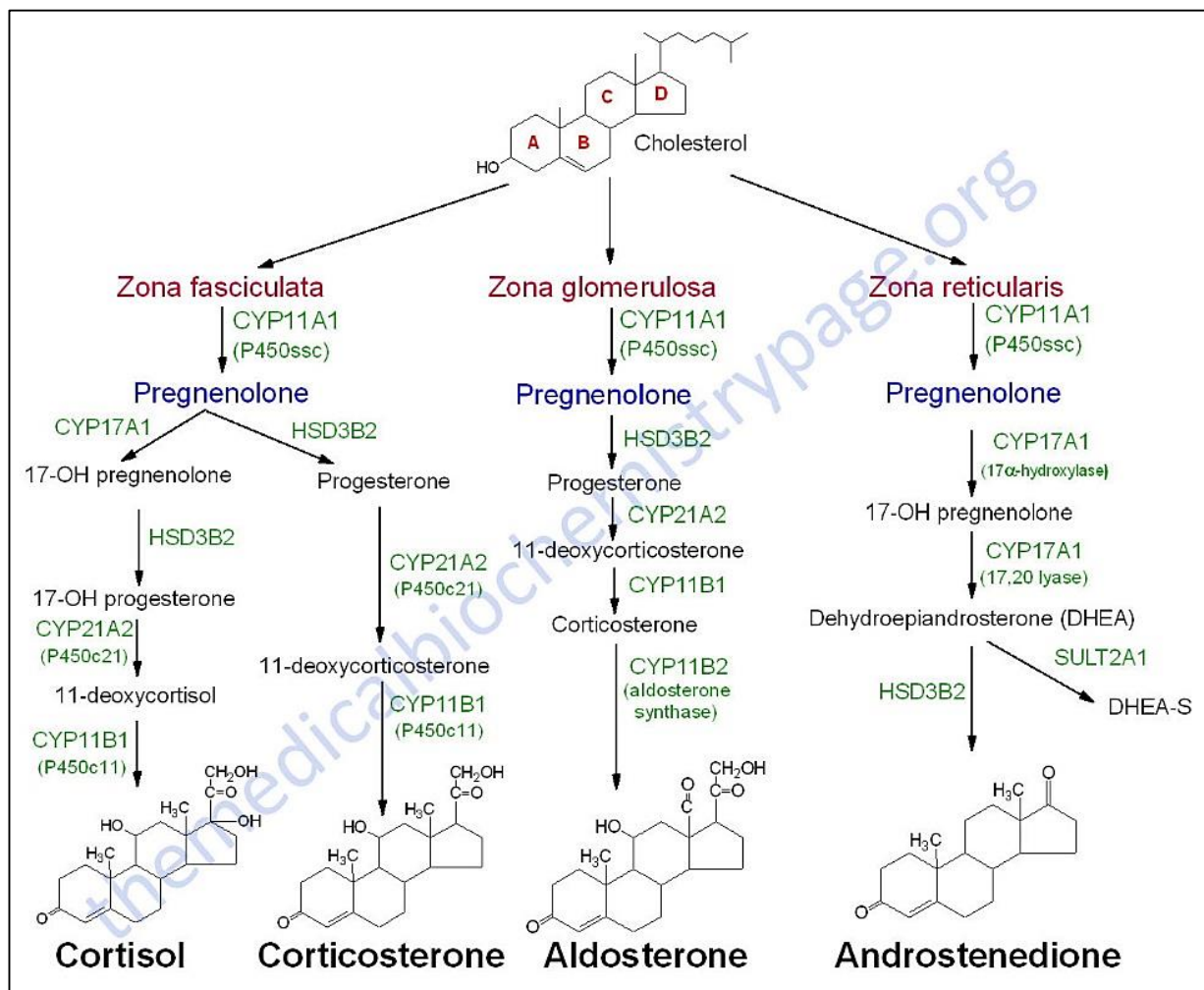
(۲) مینرالوکورتیکوئیدها که بازجذب سدیم و پتاسیم را در توپول‌های جمع‌کننده کلیه تنظیم می‌نمایند.

البته علاوه بر موارد فوق، بخش رتیکولاریس غده آدرنال هم مقدار کمی هورمون‌های جنسی (به ویژه اندروژن) ترشح می‌کند.

سنتز و ترشح همه هورمون‌های قشر آدرنال تحت تأثیر ACTH تحریک می‌شود؛ اما در مورد آلدوسترون پس از تجویز ACTH مقدار آن در ابتدا افزایش یافته و سپس به تدریج کاهش می‌یابد در حالی که غلظت کورتیزول و دی‌هیدرواپی‌اندروسترون (DHEA) بالا باقی می‌ماند. به این کاهش آلدوسترون در مقابل وجود غلظت بالای ACTH اصطلاحاً ACTH escape گفته می‌شود.

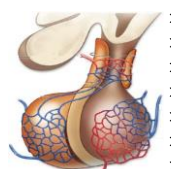
سنتز استروئیدها:

همگی استروئیدها مطابق شکل زیر از کلسترول سنتز می‌شوند:



همانطور که در شکل مشاهده می‌شود، مرحله اول در سنتز استروئیدها، شکسته شدن پیوند بین

کربن ۲۱ و ۲۲ در کلسترول توسط آنزیم P450 است که حاصل آن پرگنولون می‌باشد.



* نکته: با تجویز برخی داروها، آنزیم P450 مهار شده و مرحله تبدیل کلسترول به پرگنولون متوقف می‌شود. این داروها اثرات گسترده ای بر مهار کلیه هورمون‌های استروئیدی در بدن دارند. از جمله آن‌ها می‌توان کتوکونازول و آمینوگلوتماید را نام برد.

- کتوکونازول (Ketoconazole) عملاً دارویی ضد قارچ است اما وقتی با دوز بالا استفاده شود، سنتز تمامی هورمون‌های استروئیدی را مهار می‌کند.

- آمینوگلوتماید (Aminoglutethimide) داروی انتخابی در شیمی درمانی هایپرپلازی بدخیم آدرنال است.

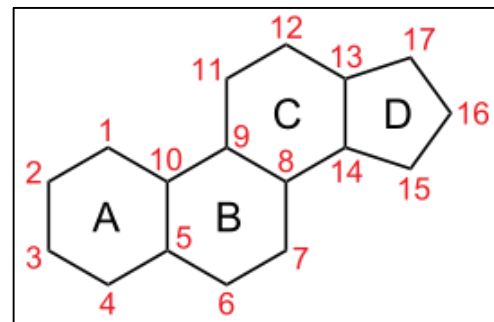
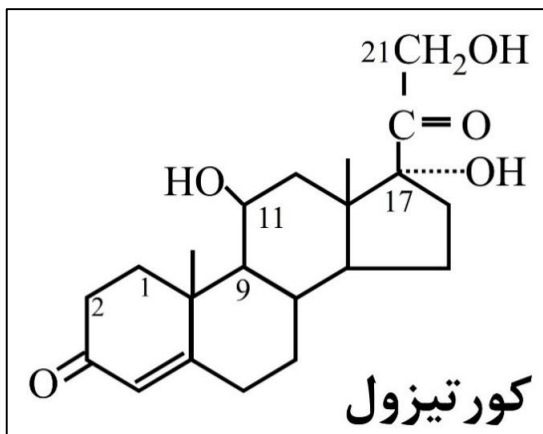
داروهای مختلفی وجود دارند که مراحل دیگر سنتز هورمون‌های استروئیدی در غده آدرنال را مهار می‌کنند و عبارت‌اند از:

- ❖ تریلوستین (Trilostane) ← با مهار اختصاصی آنزیم $3\beta\text{-HSD}$ ($\beta\text{-HSD}$ هیدروکسی استروئید دهیدروژناز) باعث مهار مرحله تبدیل پرگنولون به پروژسترون می‌شود.

- ❖ متی‌راپون (Methyrapone) ← به طور اختصاصی هیدروکسیلاسیون ناحیه ۱۱ را مهار می‌کند و باعث مهار سنتز کورتیزول می‌شود.

تذکره: بهتر است برای سهولت درک ادامه مطالب، نحوه شماره گذاری کربن‌های کورتیزول را به خاطر بسپارید. مطابق

شکل‌های زیر:



* نکته: برای عملکرد صحیح هورمونی کورتیزول، باید حتماً کربن‌های ۱۱ و ۱۷ و ۲۱ آن هیدروکسیله (دارای گروه عاملی OH) باشند.

✓ میزان نرمال ترشح کورتیزول در روز حدود 10 mg (در شرایط بدون استرس) تا 20 mg (در شرایط وجود استرس mild) می‌باشد. این اعداد برای درمان جایگزینی در افرادی که نارسایی آدرنال دارند، حائز اهمیت می‌باشد.

✓ هورمون کورتیزول با سایتوکاین‌ها ارتباط تنگاتنگی دارد. کورتیزول در دوز فیزیولوژیک با مهار سایتوکاین‌ها باعث جلوگیری از فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی و بروز بیماری‌های خودایمن می‌شود.

* نکته: در طول روز به طور معمول غلظت کورتیزول 100 برابر مینرالوکورتیکوئید (آلدوسترون) است؛ یعنی 10 mg کورتیزول در برابر 1 mg آلدوسترون.

✓ در محور HPA (هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال) ترشح ACTH تحت تأثیر سیکل خواب و بیداری، CRH، استرس و غلظت آزاد کورتیزول است. بنابراین با تجویز فارماکولوژیک کورتیزول، ترشح ACTH مهار می‌شود (اساس تست دگزامتازون).

✓ در تجویز اگزوزن گلوکوکورتیکوئیدها (GCها)، محور HPA و پاسخ به استرس مختل می‌شود. پس از دو هفته تجویز GC با دوز بالا، محور HPA به مدت ۶ ماه suppress می‌شود و به استرس پاسخ نمی‌دهد.

✓ به طور طبیعی در شرایط مواجهه با استرس شدید، میزان ترشح کورتیزول به 10 برابر حد طبیعی

یعنی حدود 100 تا 200 میلی گرم در روز می‌رسد. غلظت کورتیزول در پاسخ به یک استرس، طی

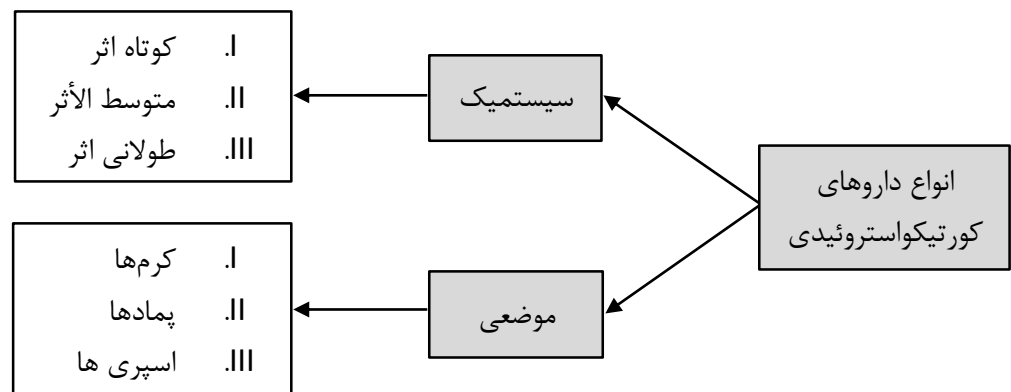


چند دقیقه افزایش می‌یابد. این استرس می‌تواند physical (مثل تروما، جراحی، ورزش)، psychological (مثل هیجان، دپرسیون) و یا physiologic (مثل هایپوگلیسمی، تب) باشد.

☑ مکانیسم اهمیت فیزیولوژیک کورتیزول در مواقع استرس ناشناخته است. آنچه مشخص می‌باشد این است که در صورت فقدان کورتیزول (مثلاً در بیماری آدیسون) یک استرس می‌تواند منجر به کاهش فشار خون، شوک و حتی مرگ گردد. بنابراین در موارد نارسایی آدرنال در مواقع استرس حتماً باید دوز داروی بیمار را افزایش دهیم. میزان این افزایش با توجه به وضعیت بیمار به دو صورت زیر می‌تواند باشد:

① اگر بیمار دوز نگهدارنده مصرف می‌کند (روزی ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم) ← در شرایط استرس باید دوز دارو را ۱۰ برابر افزایش داده و به ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم در روز رساند.

② اگر بیمار دوز درمانی مصرف می‌کند (دوز متوسط) ← در شرایط استرس باید دوز دارو را ۲ برابر کرد.



اعمال گلوکوکورتیکوئیدها:

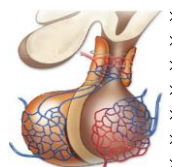
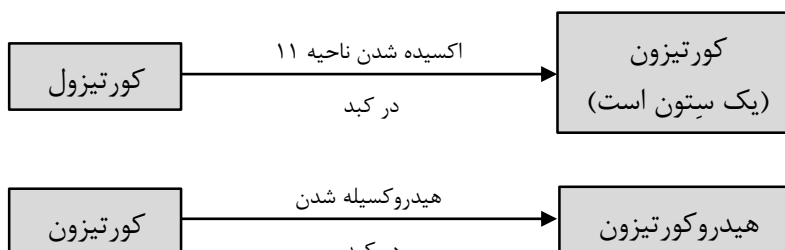
GCها در مبحث فیزیولوژی برای حیات ضروری‌اند و فقدان آنها با حیات مغایر است.

نقش‌های GCهای فارماکولوژیک	نقش‌های GCهای فیزیولوژیک
۱- افزایش اشتها	۱- کنترل اشتها
۲- جابه‌جایی سوخت	۲- جابه‌جایی سوخت
۳- تحریک سیستم عصبی	۳- تحریک سیستم عصبی
۴- مهار التهاب (عمده‌ترین کاربرد GCها)	۴- مهار التهاب
۵- افزایش فشار خون	۵- هومئوستاز فشار خون

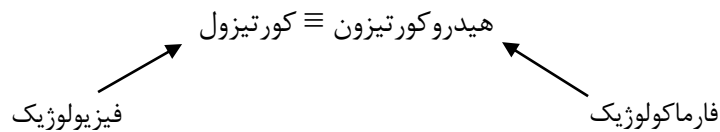
در فارماکولوژی هنگامی که GCها به عنوان داروهای ضد التهاب استفاده می‌شوند، اثرات متابولیک دیگر آنها به عنوان عوارض جانبی‌شان محسوب می‌شود.

گلوکوکورتیکوئیدها:

کورتیزول و آنالوگ‌های آن:



* نکته مهم: هیدروکورتیزون در حقیقت همان کورتیزول است؛ اما در فارماکولوژی دارویی به نام کورتیزول نداریم بلکه آن را هیدروکورتیزون می‌نامیم.



توجه: کورتیزول یک هورمون ضروری برای حیات است حال آنکه هیدروکورتیزون یک داروی کاتابولیک، آنتی آنابولیک و دیابتوژنیک است. بنابراین اگر در تجویز آن دقت نشود، عوارض بسیار زیاد است.

تاریخچه ای از GCها:

اولین دارویی که از رده GCها وارد بازار شد با نام تجاری "کورتون" شناخته شد. کورتون همان کورتیزون است که در بدن به کورتیزول تبدیل می‌شود.

با ورود کورتون به عنوان یک داروی ضد التهاب به بازار، انقلابی در درمان بیماری‌ها (خصوصاً بیماری‌های خودایمن مثل آرتریت روماتوئید) ایجاد شد. بنابراین مصرف بی رویه و دوز بالای این دارو باعث شد که پس از ۲ تا ۳ سال، بیماران جدید نارسایی ثانویه آدرنال و نیز بیماران با علائم سندرم کوشینگ و عوارض آن (مثل استئوپروز و آتروفی عضلات) پدیدار شوند. در نتیجه ترس مهبیی از کورتون در جامعه ایجاد شد که هنوز هم تا حدی پابرجاست.

جذب GCها:

تمام انواع گلوکوکورتیکوئیدها از راه خوراکی جذب می‌شوند و اثرات سیستمیک ایجاد می‌کنند.

تذکر: در مورد اسپری‌های گلوکوکورتیکوئیدی که به عنوان ضد التهاب استفاده می‌شوند، اگر بیمار بعد از استعمالشان حلق خود را شستشو ندهد، مقدار باقیمانده دارو در حلق (که حدود ۷۰٪ کل دارو است) جذب شده و عوارض سیستمیک ایجاد می‌کند. بنابراین در این موارد با یک دستور ساده به بیمار حین تجویز مبنی بر شستشوی حلق خود پس از استفاده از دارو، می‌توان عوارض جانبی سیستمیک دارو را تا ۷۰٪ کاهش داد.

تذکر: در موارد مصرف موضعی GC بر روی پوست، GC از راه پوست جذب شده و این جذب سیستمیک می‌تواند محور HPA را مهار کند. این موضوع در نوزادان دچار ادرار سوختگی اهمیت دارد زیرا تجویز GC در این موارد همراه با پانسمان بسته در نوزاد (پوشک نوزاد) باعث جذب سیستمیک GC از طریق پوست ملتهب و مرطوب شده و می‌تواند محور HPA نوزاد را مهار کند که یکی از پیامدهای آن، کاهش رشد نوزاد خواهد بود.

* نکته: آمپول‌های GC موجود در بازار بر دو نوع‌اند:

۱- شفاف ← که می‌توان آن‌ها را به صورت وریدی تزریق کرد. این داروها کوتاه اثر هستند و در موارد نیاز به اثر سریع و اورژانسی دارو استفاده می‌شوند.

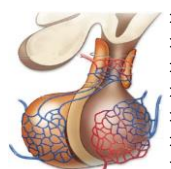
۲- شیری رنگ یا کدر (استرهای فسفات) ← که فقط باید به صورت عضلانی تزریق شوند و طولانی اثر هستند.

• استرهای محلول در آب GCها، جذب سریعی دارند و قابل تزریق وریدی هستند.

• استرهای نامحلول GCها خود دو نوع دارند:

① استرهای چرب ← که از راه پوست جذب می‌شوند.

② استرهای فسفات ← این فراورده‌ها را می‌توان عضلانی تزریق کرد اما با ریختن آن‌ها بر روی



پوست (از راه پوست) جذب نمی‌شوند. لذا شکستن این آمپول‌ها و ریختن محتویاتشان در کرم‌های پوستی فاقد اثر خواهد بود؛ اشتباهی که به کرات رخ می‌دهد.

در حالت فیزیولوژیک کورتیزول در خون عمدتاً (حدود ۹۰٪) به (Cortisol Binding Globulin) CBG متصل می‌شود؛ ۵٪ از کورتیزول خون به آلبومین متصل می‌شود و سرانجام تنها ۵٪ آن به صورت آزاد باقی می‌ماند. قسمتی از کورتیزول که اثرات هورمونی دارد، همین ۵٪ آزاد است.

نکته مهم این است که ظرفیت CBG برای اتصال به کورتیزول محدود است (حدود ۲۵ میکروگرم در دسی لیتر خون). بنابراین اگر ما به صورت فارماکولوژیک غلظت کورتیزول را در بدن دو برابر کنیم، غلظت کورتیزول آزاد بسیار بیشتر از دو برابر افزایش می‌یابد زیرا مقدار اضافه شده کورتیزول فراتر از حد توان CBG برای اتصال به آن است و درصد زیادی از کورتیزول اضافه شده به صورت آزاد در خون می‌ماند و اثربخشی بیشتری دارد. به همین دلیل است که توصیه برای تجویز تک دوز این داروها، صبحگاهی است. زیرا به طور فیزیولوژیک غلظت کورتیزول در هنگام صبح بیشتر بوده و درصد بیشتری از ظرفیت CBG با اتصال به کورتیزول اشغال شده است. بنابراین GC تجویزی در این موقع بیشتر به صورت آزاد در خون می‌ماند و اثربخشی بیشتری دارد.

* نکته: تمایل و چسبندگی GC‌های سنتتیک مثل بتامتازون و دگزامتازون به CBG کمتر از کورتیزول است. لذا غلظت فرم آزاد آن‌ها در خون بالاتر بوده و اثربخشی بیشتری نسبت به کورتیزول دارند. متابولیت‌های کورتیزول نیز تمایل و چسبندگی کمتری به CBG داشته و دفع سریع تری دارند.

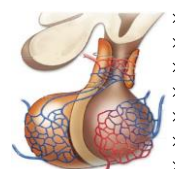
متابولیسم کورتیزول:

بخش عمده‌ای از متابولیسم کورتیزول در کبد رخ می‌دهد. در کبد واکنش‌های اکسیداسیون، احیا و هیدروکسیلاسیون بر روی کورتیزول انجام می‌شود و سپس محصولات این واکنش‌ها به کلیه می‌رسند. در کلیه به وسیله کنژوگاسیون، به فرم محلول در آب تبدیل می‌شوند. نهایتاً در ادرار ماده ۱۷-هیدروکسی کورتیکواستروئید دفع می‌شود. بنابراین با در نظر گرفتن نوسانات شبانه‌روزی کورتیزول، در ادرار ۲۴ ساعته غلظت ۱۷-هیدروکسی کورتیکواستروئید نشان دهنده میزان فعالیت آدرنال است.

فارماکودینامیک GC‌ها:

در فارماکولوژی به طور کلی نیمه عمر پلاسمایی دارو با اثر بیولوژیکی آن رابطه مستقیم دارد اما در مورد GC‌ها این مسئله صادق نیست؛ زیرا این داروها پس از مصرف وارد بافت می‌شوند و اثرات پیوند بافتی آن‌ها حائز اهمیت است. هر چه قدرت دارو بیشتر باشد، زمان توقفش در بافت هم بیشتر می‌شود. (به جدول صفحه بعد مراجعه کنید)

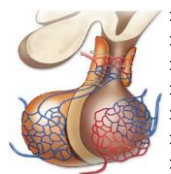
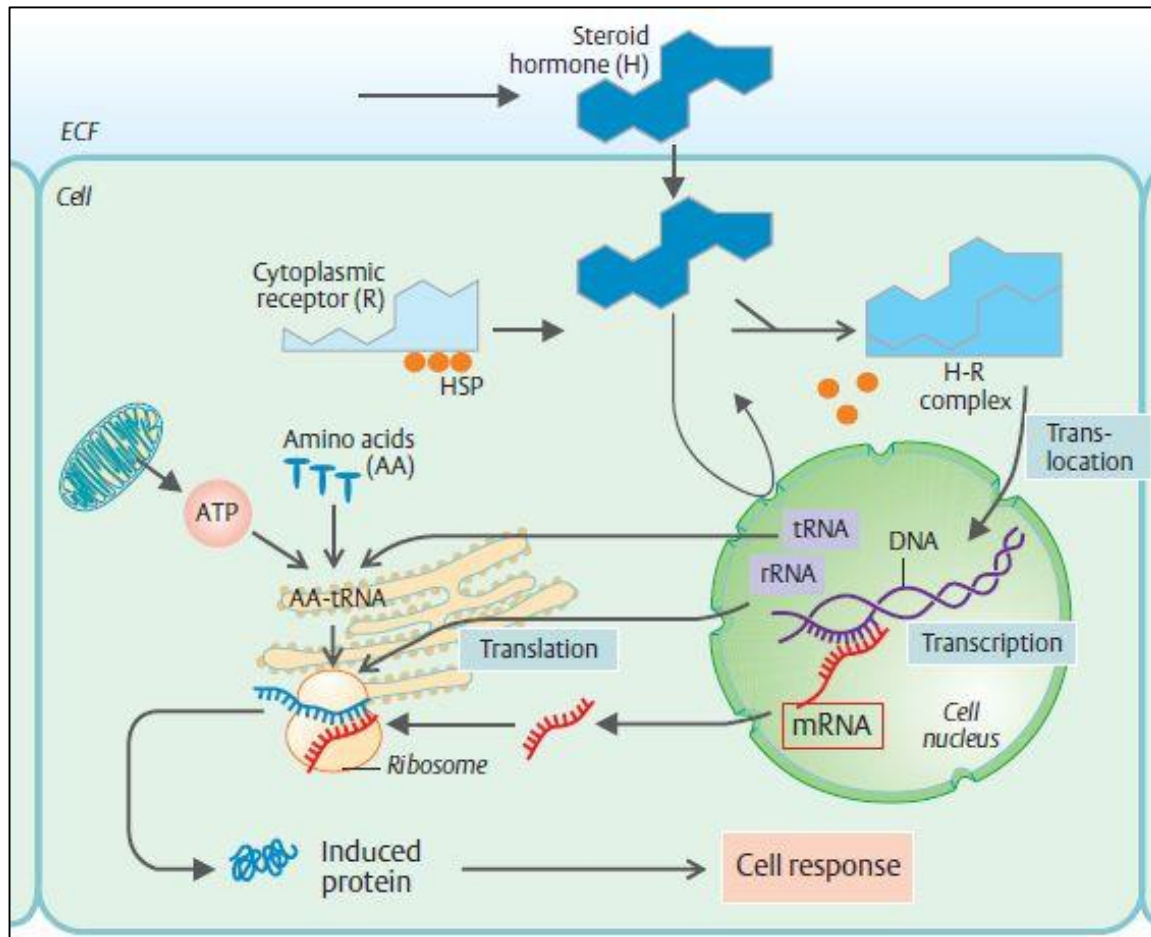
داروهای طولانی اثر را به طور معمول یکبار در روز تجویز می‌کنند حال آنکه توصیه می‌شود داروی دگزامتازون در تروماها به صورت دوز منقسم تجویز شود. زیرا تجویز تک دوز آن باعث تحریک سیستم اعصاب مرکزی (به عنوان یک عارضه جانبی دارو) می‌شود. به همین دلیل برای افزایش اثربخشی دارو و کاهش عوارض جانبی آن، به صورت دوز منقسم ۳ بار در روز تجویز می‌شود.



نوع گلوکوکورتیکوئید	نام دارو	نیمه عمر پلاسمایی (ساعت)	طول اثر بیولوژیکی (ساعت)
کوتاه اثر	هیدروکورتیزون	۱۲۰-۸۰	۱۲-۸
متوسط الأثر	پردنیزولون	۲۱۰-۱۱۰	۳۶-۱۸
	متیل پردنیزولون	۱۹۰-۸۰	۳۶-۱۸
	تریامسینولون	+۲۰۰	۳۶-۱۸
طولانی اثر	دگزامتازون	۲۴۰	۵۴-۳۶
	بتامتازون	+۳۰۰	۵۴-۳۶

مکانیسم اثر GCها:

گیرنده داروهای استروئیدی در داخل سیتوپلاسم سلول هاست. گیرنده‌های استروئیدی در واقع فاکتورهای نسخه برداری (Transcription Factor یا TF) هستند و عمل signaling هورمون را انجام می‌دهند. گیرنده‌های استروئیدی در حالت عادی (تحریک نشده) در درون سیتوپلاسم سلول هدف به پروتئین‌هایی به نام Hsp (Heat shock protein) متصل هستند و به همین دلیل نمی‌توانند به هسته سلول داخل شوند. ورود هورمون استروئیدی به سلول و اتصالش به کمپلکس گیرنده-Hsp باعث جدا شدن پروتئین‌های Hsp از گیرنده می‌شود. حال کمپلکس جدید گیرنده-هورمون از منافذ هسته سلول عبور کرده و به آن داخل می‌شود و باعث تنظیم بیان یک ژن خاص می‌گردد. مطابق شکل زیر:

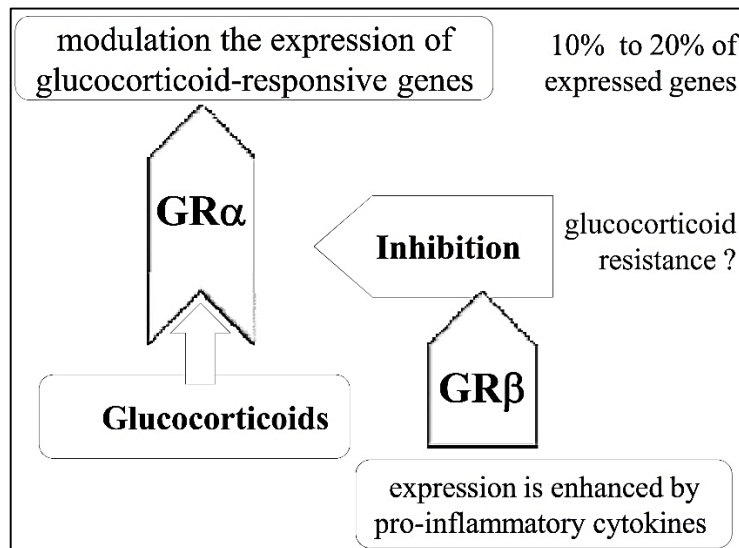


این تنظیم بیان ژن دو حالت می تواند داشته باشد:

- ۱- فعال شدن ترجمه ژن های خاص (transactivation) توسط گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی نوع α (GR α) ← سنتز پروتئین خاصی در سلول ← تغییر فعالیت سلول و ایجاد اثرات متابولیک هورمون
 - ۲- مهار شدن ترجمه ژن های خاص (transrepression) توسط گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی نوع β (GR β) ← مهار سنتز فاکتورهای رشد و فاکتورهای التهابی
- * نکته: بخشی از مقاومت به GC ها ناشی از overexpression گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی β است.

* نکته: هورمون هایی که گیرنده های داخل هسته ای (که TF هستند) دارند، عبارتند از: هورمون های استروئیدی - ویتامین D فعال - هورمون های تیروئیدی - رتینوئیک اسید

* نکته: GR β به داروها متصل نمی شود بلکه به طور نرمال تحت تاثیر سایتوکاین های پیش التهابی، بیان و ساخته شده و باعث تعدیل التهاب و فعالیت سیستم ایمنی می شود.



به دلیل همین مکانیسم اثر داروهای گلوکوکورتیکوئیدی است که در تجویز آن ها time lag وجود دارد. یعنی از زمان تجویز آن ها تا شروع اثر ضد التهابی شان، چند ساعت و برای دستیابی به ماکزیمم اثر آن ها، چند روز زمان لازم است. این مسئله درباره همه هورمون های استروئیدی صادق است.

اثرات فیزیولوژیک GC ها:

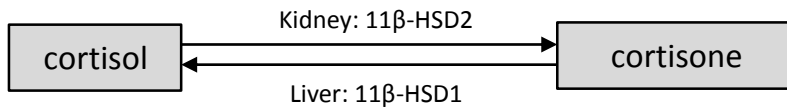
- ① اثرات بر کاتابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی
- ② داشتن نقش واسطه در اعمال بعضی از فاکتورهای متابولیک (مثلاً متابولیسم چربی ها و آزاد شدن اسیدهای چرب)
- ③ اثرات کاتابولیسمی
- ④ اثرات ضد التهابی و ایمنوساپرسیو
- ⑤ اثرات دیگر

• عمده اثرات متابولیک GC ها نتیجه پاسخ هومئوستاتیک انسولین و گلوکاگن است. تجویز کورتیزول اثرات ضد انسولینی

دارد. (زیرا کورتیزول گلوکوکورتیکوئید را تحریک می کند در حالی که انسولین آن را مهار می نماید)

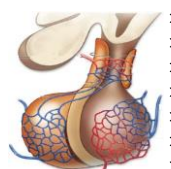
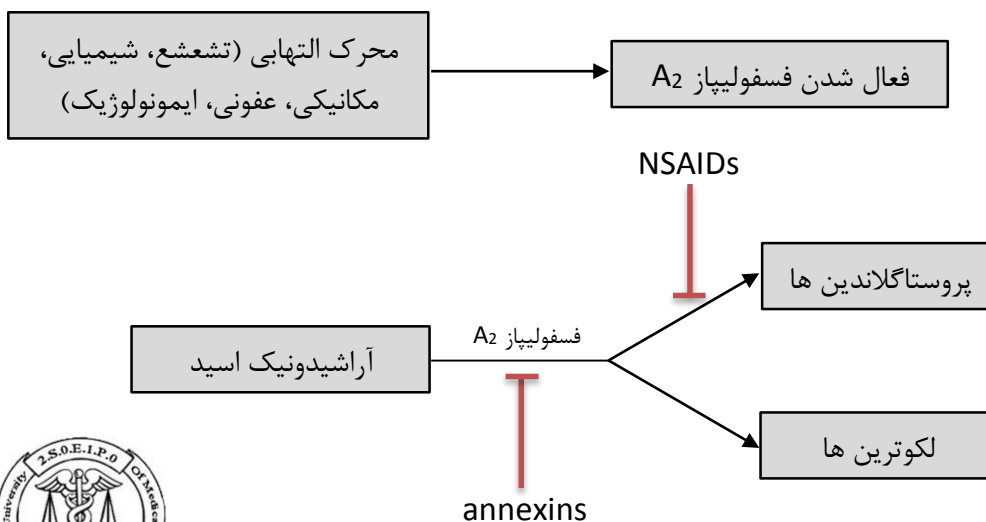


- اثرات ضد رشد و ضد التهاب و ایمنوساپرسیو GCها به واسطه واکنش پروتئین-پروتئین بین گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی (GR) و فاکتور نسخه برداری التهابی NFkB (بخوانید: این اف کاپا بی) است که باعث مهار بیان ژنی NFkB و CD38 و افزایش بیان ژنی IκB شده و نهایتاً باعث تداخل با عمل فاکتورهای نسخه برداری التهابی (NFkB و AP-1) می‌گردد.
- * نکته: داروهای غیر استروئیدی که اثرات ضد التهابی دارند (NSAIDsها)، تأثیر همزمان کمی بر روی قند خون می‌گذارند. (برخلاف داروهای ضد التهاب استروئیدی یا SAIDsها)
- اثرات کاتابولیکی GCها وابسته به دوز هستند و در دوز بالا ایجاد می‌شوند. بافت‌هایی که بیشتر تحت تأثیر این اثرات کاتابولیک قرار می‌گیرند، عبارت‌اند از: بافت لنفوئید - بافت پیوندی - بافت عضلانی - بافت چربی - پوست - استخوان این اثرات کاتابولیک در مجموع باعث کاهش رشد در کودکان می‌شوند.
- ☑ تمایل (affinity) گلوکوکورتیکوئیدها به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی (GR) و مینرالوکورتیکوئیدی (MR) متفاوت است. در مورد کورتیزول، affinity به GR و MR یکسان است.
- ✍ سوالی که در اینجا مطرح می‌شود این است که همانطور که قبلاً گفته شد، غلظت طبیعی کورتیزول در بدن ۱۰۰ برابر آلدوسترون است. بنابراین با وجود affinity یکسان کورتیزول به GRها و MRها، چگونه آلدوسترون به عنوان مینرالوکورتیکوئید اصلی بدن در نظر گرفته می‌شود؟!
- 📖 پاسخ این است که کورتیزول در کلیه‌ها توسط آنزیم 11β -HSD در کلبه‌ها توسط آنزیم 11β -HSD هیدروکسی استروئید دهیدروژناز ۲ تبدیل به کورتیزون می‌شود که اثر مینرالوکورتیکوئیدی ندارد. (کورتیزون نیز مجدداً در کبد توسط آنزیم 11β -HSD هیدروکسی استروئید دهیدروژناز ۱ به کورتیزول تبدیل می‌شود.



دارویی به نام گلیسیریزیک اسید (Glycyrrhizic Acid) در گیاه شیرین بیان (licorice) وجود دارد که آنزیم 11β -HSD را مهار می‌کند و با مصرف آن، اثر مینرالوکورتیکوئیدی کورتیزول بارز می‌شود. به همین دلیل تجویز شیرین بیان در بیماران hypertensive ممنوع است.

- اثرات ضد التهابی GCها عمدتاً توسط پروتئین‌هایی به نام annexin (نام قدیمی: لیپوکورتین‌ها) ایجاد می‌شود که از تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها جلوگیری می‌کنند.



یادآوری: NSAIDها فقط تولید پروستاگلاندین ها را مهار می کنند اما تولید لکوترین ها را افزایش می دهند. به همین دلیل داروهای NSAID در آسم باعث تشدید علائم می شوند و بنابراین منع مصرف دارند. اما GCها چون سرمنشاء را مهار می کنند، کلیه فرآیند التهاب را سرکوب می نمایند.

تذکر: بعضاً برای بهبود جوش های صورت (آکنه) از پمادهای بتامتازون استفاده می گردد که باعث بهبود ظاهری جوش و رفع علائم التهاب می شود اما این کار درست نیست و نباید جایگزین درمان شود؛ زیرا التهاب در این مورد تا حدی مفید است و باعث محدود کردن باکتری ها در موضع می شود. لذا از بین بردن التهاب بدون ریشه کن کردن باکتری ها منجر به پخش شدن باکتری ها در کل صورت علی رغم کاهش موقتی علائم می گردد. [همچنین استاد محترم فرمودند که این استفاده نابه جا از GCها یک پیامد منفی دیگر هم دارد و آن "خودی شدن تدریجی باکتری ها و ویروس ها برای بدن" است! از نظر نگارنده حقیر، در صحت این جمله تردید جدی وجود دارد؛ زیرا خودی یا غیرخودی محسوب شدن عوامل مختلف برای سیستم ایمنی، ریشه در فرآیند تولید و تربیت لنفوسیت ها در مغز استخوان و تیموس دارد که آن هم وابسته به ژنتیک فرد بوده و از تغییرات محیط خارجی تأثیر نمی پذیرد! اگر خلاف این بود، می توانستیم با تجویز GC بافت پیوند زده شده را برای بدن فرد گیرنده، تبدیل به "خودی" کنیم و دیگر پدیده ای به نام رد پیوند عضو وجود نداشت؛ حال آنکه در عمل هرگز چنین نیست. البته این تنها استدلال نگارنده است و نادرست بودن آن هم غیرممکن یا غیرمحمتمل نیست.]

بنا بر مثال گفته شده، در نظر گرفتن risk/benefit تجویز داروها در یک التهاب بسیار مهم است. التهاب از طرفی یک فرآیند تخریب کننده است و باعث تخریب پوست و ایجاد اسکار شده و در موارد عفونت شدید، واکنش سیستم ایمنی باعث ایجاد سپتی سمی می گردد (که در این موارد تجویز GC می تواند باعث نجات بیمار از شوک سپتیک گردد). اما از طرف دیگر التهاب یک پاسخ طبیعی و دفاعی بدن در برابر عوامل آسیب رسان و زمینه ساز ترمیم بافتی است.

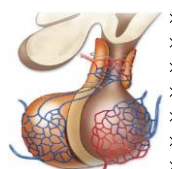
- GCها آزاد شدن آراشیدونیک اسید، جذب و چسبندگی لکوسیت ها، آزاد شدن هیستامین، آزاد شدن سیتوکاین های التهابی و همینطور اثر سایتوکاین های التهابی را مهار می کنند.

- مکانیسم های مهار واکنش های التهابی حاد توسط GCها:

- ۱- مهار سنتز ترومبوکسان ها، پروستاگلاندین ها و لکوترین ها
- ۲- اثر انقباضی بر مویرگ های گشاد شده در موضع التهاب
- ۳- مهار آزاد شدن آنزیم های پروتئولیتیک و هیالورنیداز از لیزوزوم ها
- ۴- مهار جذب و چسبندگی نوتروفیل ها
- ۵- مهار هضم و کشتن باکتری ها (فقط در دوز بالا)
- ۶- مهار تب (به علت کاهش IL-1)

- مکانیسم های مهار واکنش های ایمنی توسط GCها:

- ۱- کاهش سریع در تعداد لنفوسیت های محیطی
- ۲- مهار نسخه برداری ژن های سایتوکاین های IL-1 و IL-2 و IL-6 و INF- γ و TNF- α
- ۳- مهار تکثیر تحریک شده ی لنفوسیت های T
- ۴- مهار ترشح آنتی بادی توسط لنفوسیت های B (در مراحل ابتدایی تجویز با دوز بالا)



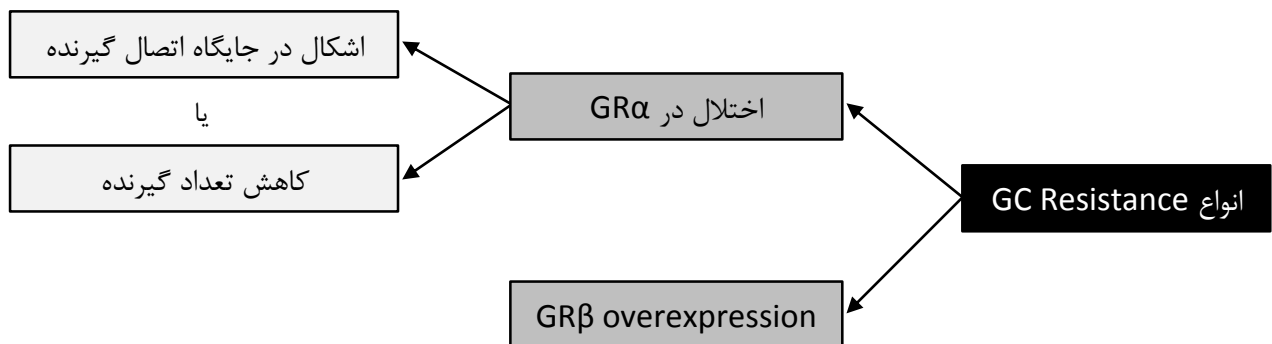
* نکته: به سبب همین مهار واکنش‌های ایمنی است که از GCها برای جلوگیری از رد پیوند عضو استفاده می‌شود.

☞ تذکر: گاهی برخی پزشکان برای رفع علائم سرماخوردگی، یک داروی GC تجویز می‌کنند (که باعث رفع گرفتگی بینی و افزایش ترشحات مخاطی و درد بدن که به خاطر تولید پروستاگلاندین هاست، می‌شود). اما اینکار درست نیست؛ زیرا از GC زمانی استفاده می‌شود که ماهیت التهاب تخریب کننده و آسیب زا باشد اما در مورد یک سرماخوردگی ساده هیچ نیازی به تجویز این داروها نیست و التهاب ناشی از این بیماری به راحتی توسط بدن تحمل شده و خودبه‌خود بهبود می‌یابد.

* نکته: پروژسترون در دوز بالا می‌تواند به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی اتصال یابد ← گاهی از پروژسترون برای افزایش وزن استفاده می‌شود که این یک کاربرد غلط و abuse دارویی است زیرا عوارض قابل توجهی دارد.

مقاومت به GCها:

در نقصان GRها، میزان کورتیزول بالاست اما عوارض هایپرکورتیزولیسم را نداریم. به این حالت اصطلاحاً resistance می‌گویند.



برای بررسی مقاومت به گلوکوکورتیکوئیدها در بیماران آسم، تست Allergen challenge test انجام می‌شود. در این بیماران مواجهه با آلرژن بدون درمان، باعث کاهش FEV₁ به میزان ۳۰٪ می‌شود. اما با درمان کورتیکواستروئیدی، میزان کاهش FEV₁ کمتر می‌شود (یعنی FEV₁ بهبود می‌یابد). در حالیکه در موارد GC Resistance علی‌رغم انجام درمان کورتیکواستروئیدی، در صورت مواجهه با آلرژن، بهبودی در FEV₁ دیده نمی‌شود.

مقایسه دقیق GCها با هم:

از بحث کلیات فارماکولوژی به خاطر دارید که efficacy (اثر بخشی) و Potency (قدرت اثر) دو مفهوم فارماکودینامیکی متفاوت در ارتباط با داروها هستند.

حجم یادآوری از کتاب فارماکولوژی کاتزونگ-ترور ۲۰۱۳:

☞ **کارایی (efficacy)** که اغلب اوقات با عنوان حداکثر کارایی از آن یاد می‌شود، بیش‌ترین اثر (E_{max}) یک آگونیست است که در دوزهای بسیار بالا ایجاد می‌شود. کارایی عمده‌تاً توسط ماهیت دارو و گیرنده و سیستم اجرایی همراه آن تعیین می‌گردد.

☞ **قدرت (potency)** دارو بر اساس میزان داروی مورد نیاز برای ایجاد یک اثر خاص تعیین می‌گردد. در اندازه‌گیری‌های درجه بندی شده دوز-پاسخ، معمولاً اثر برابر ۵۰٪ حداکثر اثر انتخاب می‌شود و غلظت و دوزی که این اثر را ایجاد می‌کند، به ترتیب ED₅₀ و EC₅₀ نامیده می‌شود. عمده‌تاً قدرت توسط گرایش گیرنده برای دارو و تعداد گیرنده‌های موجود تعیین می‌شود.

به عنوان مثال efficacy یا اثر ضد دردی مورفین بسیار بیشتر از استامینوفن است.

* نکته: efficacy همه گلوکوکورتیکوئیدها با هم برابر است اما potency و ویژگی‌های

فارماکوکینتیکی آن‌ها با هم متفاوت است.

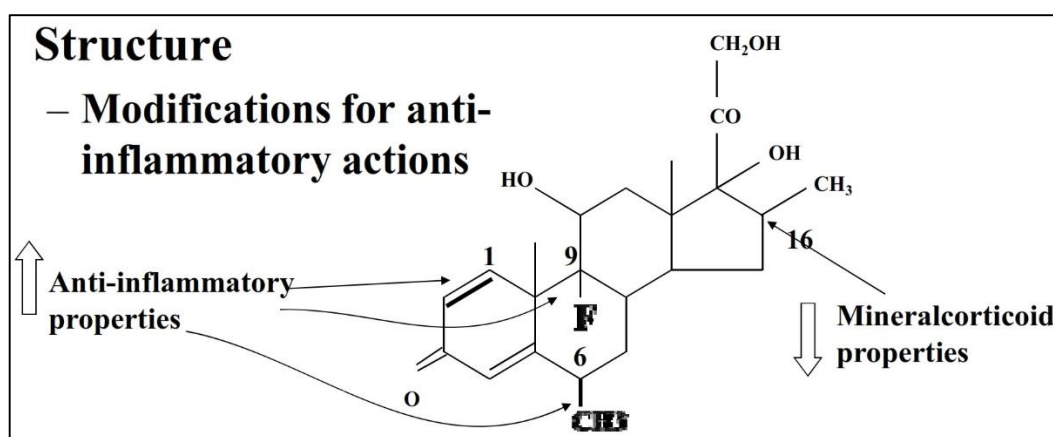


◀ دوز برابری GC ها: عبارتست از مقدار دوزی از هر نوع گلوکوکورتیکوئید که با توجه به قدرت اثر (potency) آن، میزان اثربخشی (efficacy) یکسانی ایجاد کند.
به جدول زیر دقت کنید:

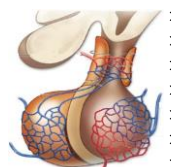
(اعداد ستون‌های سوم و چهارم جدول همگی نسبت به شاخص یعنی هیدروکورتیزون سنجیده شده و به خودی خود واحدی ندارند.)

مدت اثر	نام دارو یا ترکیب	اثر ضد التهابی	اثر مینرالوکورتیکوئیدی	دوز برابری (mg)	اشکال دارویی
	داکسی کورتیکوسترون (پیشساز کورتیزول)	.	۲۰		
کوتاه تا متوسط الأثر	هیدروکورتیزون	۱	۱	۲۰	oral, inject, topical
	پردنیزولون	۴	۰,۳	۵	oral, topical
	متیل پردنیزولون	۵	۰	۴	inject
	فلودروکورتیزون	۱۰	۲۵۰	۲	
طولانی اثر	دگزامتازون	۳۰	۰	حدود ۰,۷	oral, inject, topical
	بتامتازون	۳۰	۰	حدود ۰,۷	oral, inject, topical
	تریامسینولون	۵	۰		inject, topical

تغییر قدرت اثر این داروها به علت تغییرات ساختمانی است که روی آن‌ها اعمال کرده‌اند. مثلاً پردنیزولون که معروف‌ترین GC صناعی است، به سبب داشتن یک پیوند دوگانه اضافه در ساختارش نسبت به هیدروکورتیزون، اثرات ضد التهابی قوی تر و مینرالوکورتیکوئیدی ضعیف تری دارد.



- متیل پردنیزولون نسبت به پردنیزولون یک گروه متیل روی کربن شماره ۶ اضافه دارد.
- فلودروکورتیزون نسبت به پردنیزولون یک اتم فلور روی کربن شماره ۹ اضافه دارد.
- دگزامتازون نسبت به پردنیزولون یک گروه متیل روی کربن شماره ۱۶ اضافه دارد و بسیار شبیه به بتامتازون است. (بسته به موقعیت فضایی CH₃ در صفحه، دگزامتازون یا بتامتازون ایجاد می‌شود).
- تریامسینولون نسبت به پردنیزولون یک گروه OH اضافه دارد.



تفاوت دگزامتازون و بتامتازون:

- ① ورود دگزامتازون به مغز و CNS بهتر است ← استفاده‌ی بیشتر در تروماهای سیستم عصبی مرکزی
 - ② عبور بتامتازون از جفت راحت تر است ← استفاده‌ی بیشتر در امور مامایی
- اما در کل اثرات فارماکولوژیک و عوارض جانبی بتامتازون و دگزامتازون تقریباً یکسان است.
- * نکته: در نارسایی آدرنال از گلوکوکورتیکوئیدهایی استفاده می‌شود که خاصیت مینرالوکورتیکوئیدی داشته باشند؛ از جمله: هیدروکورتیزون - پردنیزولون (عمدتاً) - فلودروکورتیزون

موارد کاربرد GCها:

- ۱- تشخیص و درمان نارسایی آدرنال ← برای درمان نارسایی آدرنال عمدتاً از پردنیزولون (یا گاهاً هیدروکورتیزون) استفاده می‌شود.
- ۲- زایمان زودرس ← در این موارد از بتامتازون استفاده می‌شود که باعث تسریع بلوغ ریه‌های جنین می‌گردد. در این حالت سه عدد آمپول ۴ mg بتامتازون (در مجموع ۱۲ mg بتامتازون) تزریق شده و ۱۲ ساعت بعد مجدداً تکرار می‌شود و ۱۲ ساعت پس از آن زایمان انجام می‌شود. بنابراین فقط هنگامی که بتوانند زایمان را ۲۴ ساعت به تاخیر بیندازند، از بتامتازون استفاده می‌کنند زیرا در غیر این صورت زمان کافی برای اثربخشی دارو وجود نخواهد داشت و تنها عوارض دارو به جا می‌ماند.
- اگر بعد از ۲۴ ساعت باز هم زایمان انجام نشد، باید بعد از یک هفته دوز دارو را تکرار کنیم.
- ۳- استفاده در کنترل بیماری‌های غیر اندوکرینی ← در التهاب‌ها، آلرژی‌ها، بیماری‌های خودایمن (روماتولوژی - نفرولوژی - نورولوژی - گاستروانترولوژی - درماتولوژی و ...)، کانسرها (هماتولوژی - انکولوژی - درمان تسکینی بیماری‌های بدخیم)، عفونت‌ها (در مننژیت‌های حاد باکتریال - مننژیت توبرکلوز) و تروماها (خصوصاً آسیب‌های نخاعی)

انتخاب GC مناسب:

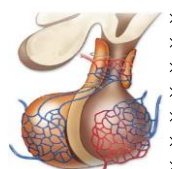
برای این منظور باید ابتدا به ۳ سؤال پاسخ دهیم: ۱- با توجه به مشکل بیمار، کدام GC مناسب تر است؟

۲- طول دوره درمان چقدر خواهد بود؟

۳- دوز تخمینی دارو چقدر است؟

- هر چه قدرت اثر GC بیشتر باشد ← نیمه عمر بیولوژیکی آن بیشتر است
- هر چه طول اثر دارو طولانی تر باشد ← عوارض جانبی دارو بیشتر است
- هر چه طول اثر دارو کوتاه تر باشد ← اثربخشی دارو کمتر است (چون با تجویز تک دوز، غلظت دارو بالا و پایین می‌رود. به همین علت هیدروکورتیزون معمولاً تک دوز تجویز نمی‌شود اما پردنیزولون را تک دوز تجویز می‌کنند زیرا متوسط الأثر است.)

☑ در تجویز صبحگاهی پردنیزولون، صبح مقدار آن بالا می‌رود اما بعد پایین می‌آید و بنابراین عوارض آنتی آنابولیک آن کاهش می‌یابد. ولی بتامتازون و دگزامتازون اثرشان به طور یکنواخت باقی است. در این موارد باید ببینیم که اثربخشی دارو چقدر برایمان مهم است.



✓ در شروع درمان بیماری‌های مزمن برای ایجاد اثربخشی یکنواخت، معمولاً دوز منقسم پردنیزولون استفاده می‌شود. در این موارد به این دلیل پردنیزولون مناسب تر است که اثربخشی و عوارض جانبی‌اش متعادل تر است و دوز آن را بهتر می‌توان تنظیم کرد.

✓ در شرایط اضطراری و اورژانس دوز بالای یک GC طولانی اثر به صورت منقسم تجویز می‌شود.

✓ در HRT (Hormone Replacement Therapy) گلوکوکورتیکوئید تجویزی حتماً باید اثر مینرالوکورتیکوئیدی داشته باشد اما در سایر درمان‌ها اثر مینرالوکورتیکوئیدی به عنوان عارضه جانبی دارو محسوب می‌شود.

* نکته: GCهای سنتتیک اثر مینرالوکورتیکوئیدی کمتری از هیدروکورتیزون دارند.

✓ در تجویز دارو دو مقوله داریم:

۱- برای القاء اثر ← دوز بالا تجویز می‌کنیم.

۲- برای حفظ اثر ← دوز دارو را به کمترین مقدار اثربخشی لازم تقلیل می‌دهیم.

روش‌های به حداقل رساندن دوز و عوارض GCها:

① فرآورده‌های طولانی اثر بیش‌ترین اثربخشی و عوارض جانبی را دارند ← از بتامتازون و دگزامتازون کمتر استفاده می‌کنیم.

② تجویز پردنیزولون به روش یک روز در میان دارای کمترین عارضه جانبی است.

مثالی برای روش تجویز یک روز در میان دارو:

فرض می‌کنیم بیماری با تجویز روزانه 50 mg پردنیزولون کنترل شده است. تبدیل روزانه 50 mg پردنیزولون به حالت یک روز

در میان مطابق جدول ذیل خواهد بود:

دوز فیزیولوژیک		دوز فارماکولوژیک	
40 mg	روز دوم	50 mg	روز اول
30 mg	روز چهارم	60 mg	روز سوم
10 mg	روز ششم	70 mg	روز پنجم
5 mg	روز هشتم	75 mg	روز هفتم
5 mg	روز دهم	70 mg	روز نهم
5 mg	روز دوازدهم	65 mg	روز یازدهم
...		...	
5 mg		50 mg	هدف نهایی ←

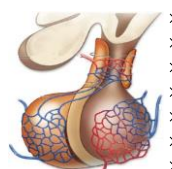
* نکته مهم: هیچگاه بیماری که مدت طولانی GC مصرف کرده، پس از اتمام درمان نباید مصرف دارو را ناگهان قطع کند بلکه باید ابتدا به تدریج آن را کم کرده و نهایتاً قطع کند.

③ تجویز داروهای کمکی همراه با GCها

④ مانیتور کردن میزان مصرف روزانه کالری

⑤ کم کردن مصرف سدیم

⑥ تأمین پتاسیم به صورت مکمل (در صورت نیاز)



⑦ تجویز داروهای مهار کننده سنتز اسید معده

⑧ استفاده از فرآورده‌های مکمل کلسیم و ویتامین D (برای جلوگیری از ایجاد استئوپروز)

⑨ در HRT در خانم‌ها درمان استروژنی (رالوکسیفن) و در آقایان درمان اندروژنی باید مد نظر قرار گیرد.

* نکته: اگر استئوپروز ایجاد شد ← درمان استئوپروز ناشی از GCها شامل موارد زیر است:

← HRT

← تجویز فرآورده‌های کلسیم و مکمل ویتامین D₃

← تجویز داروهای antiresorptive

← تجویز Teriparatide (که یک آنالوگ PTH است) در استئوپروزهای پیشرفته که مؤثرترین داروی موجود است.

عوارض GCها:

❖ تجویز با دوز بالا ← سندرم کوشینگ

❖ قطع ناگهانی دارو ← Addison's disease (که یک نارسایی ثانویه آدرنال است)

• عوارض بعد از یک تا چند هفته:

الف) عوارض شایع: افزایش وزن - تغییر در رفتار - عدم تحمل به گلوکز - مهار گذرای آدرنال

ب) عوارض غیرعادی: واکنش آنافیلاکتیک (برای جلوگیری از بروز این عارضه باید در ابتدا دوز کمی از

دارو را تجویز کرد) - هایپرتری گلیسریدمی - اولسر پپتیک - پانکراتیت حاد

• عوارض بعد از چند ماه تا چند سال:

الف) عوارض شایع: چاقی تنه - شکنندگی پوست - میوپاتی - استئوپروز - آتروفی غده آدرنال (ناشی از اختلال محور

HPA) - نقصان رشد (که در کودکان مهم است)

ب) عوارض غیرعادی: نکروز استخوان - کاتاراکت - گلوکوما (که خود یکی از موارد منع مصرف GCهاست) - افزایش

فشار خون - بروز عفونت‌های فرصت طلب

* نکته: مواردی که بیماران مستعد عوارض جانبی ناشی از مصرف GCها هستند، عبارت‌اند از:

① دیابت شیرین ← برای این بیماران در هنگام مصرف GC باید دوز انسولین را افزایش داد. در این حالت پس از تجویز GC، اثر

ضد انسولینی آن به تدریج ظاهر می‌شود. بنابراین دوز انسولین را هم باید به تدریج افزایش داد. اگر بخواهیم مصرف GC را در این

بیماران قطع کنیم، دوز انسولین را باید به تدریج پایین بیاوریم. در صورتی که این ملاحظات رعایت نشود، ممکن است بیمار دچار

هایپوگلیسمی یا هایپرگلیسمی گردد.

② استئوپروز ← جز در موارد اورژانسی، GCها در این بیماران منع مصرف دارند.

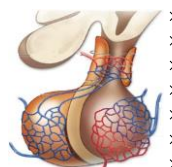
③ زخم‌های گوارشی ← تحقیقات نشان داده که مصرف GCها همراه با NSAIDها باعث ایجاد زخم‌های گوارشی می‌شود نه به

تنهایی. با این حال در افرادی که زخم گوارشی فعال یا زمینه آن را دارند، استفاده از داروهای مهارکننده سنتز اسید معده (نه

داروهای antacid) همراه با GC باید در دستور کار قرار گیرد.

④ hypertension ← که به دلیل افزایش حساسیت رسپتورهای سیستم عصبی سمپاتیکی توسط GCهاست (نه به علت اثر

مینرالوکورتیکوئیدی آن‌ها)



- ۵ اختلالات روانی ← تجویز GC با دوز بالا می‌تواند سایکوز و عوارض روانی ایجاد کند. همچنین مصرف GCها می‌تواند با داروهای اعصاب و روان و antipsychoticها تداخل کند و حالت تهجمی در فرد ایجاد نماید.
- ۶ عفونت مزمن ← مثل توپرکلوز که اگر در حالت خفته باشد، تجویز GC باعث بارز شدن آن می‌شود.

تجویز موضعی GCها:

عوامل مؤثر بر قدرت اثر فرآورده عبارت‌اند از:

۱- قدرت گلوکوکورتیکوئیدی: مطابق جدول مقابل:

نام فرآورده	قدرت اثر
Hydrocortisone	1
Desonide	5
Triamcinolone	10
Flucinolone	10
Betamethasone	30
Clobetasole	100

قوی‌ترین GC

۲- حلالیت در چربی: بتامتازون دو نوع دارد:

الف) بتامتازون والرات ← که اسیدچرب زنجیره بلند دارد.

ب) بتامتازون پروپیونات ← که اسیدچرب زنجیره کوتاه دارد.

اثر گلوکوکورتیکوئیدی بتامتازون والرات قوی‌تر از بتامتازون پروپیونات است.

اثر ضد التهابی پوستی بتامتازون ساده همانند هیدروکورتیزون است. اما بتامتازون والرات از نظر قدرت

اثر، جزء داروهای قوی است چون با اضافه شدن اسیدچرب والریک، به سلول چسبیده و زمان باقی

ماندن آن در بافت هدف بیشتر می‌شود و اثر ضد التهابی‌اش تقویت می‌گردد.

۳- غلظت دارو: در فرآورده‌های پوستی معمولاً برای تضعیف و تعدیل اثر دارو، آن را با یک ترکیب بی اثر مثل oserin

مخلوطی کنند.

۴- شرایط محل تجویز: قشر کراتینی پوست فاکتور مهمی در اثربخشی دارو است. هر چه ضخامت قشر کراتینی پوست کمتر

باشد، اثربخشی دارو بهتر است. همچنین در نواحی که زخم یا التهاب وجود دارد، اثربخشی دارو بیشتر است (به دلیل

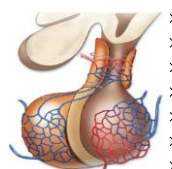
نفوذ بیشتر دارو به موضع). محل‌های مختلف بدن هم از نظر میزان جذب موضعی دارو متفاوت‌اند. قسمت‌هایی که پوست

ضخیم‌تری دارند، نیاز به GC قوی‌تری هم دارند. ضمناً جذب و اثربخشی دارو در کودکان که پوست نازک‌تری دارند،

نسبت به بالغین بیشتر است.

اگر جذب هیدروکورتیزون در پوست روی ساعد را به عنوان شاخص، ۱ در نظر بگیریم میزان جذب از نواحی دیگر بدن

مطابق جدول صفحه بعد خواهد بود:



Forearm	1
Sole	0.1
Ankle	0.4
Palm	0.8
Back	1.7
Scalp	3.5
Axilla	3.6
Forehead	6
Scrotum	42

Relative levels of absorption of hydrocortisone applied at various sites

اثرات موضعی GCها:

👉 مهار واکنش‌های التهابی

👉 کاهش مقاومت پوست ← عوارض پوستی GCها:

- تجویز سه هفته بتامتازون والرات به صورت پانسمان بسته، موجب ۱۵٪ کاهش در ضخامت پوست می‌شود. (علت: افزایش بازجذب موکوپلی‌ساکارید ماده زمینه ای)
- کاهش سنتز کلاژن بعد از سه روز ایجاد می‌شود و تا دو هفته بعد از قطع دارو ادامه می‌یابد.
- مصرف طولانی مدت ← شکننده شدن پوست - پورپورا - استریا
- مصرف طولانی مدت داروهای قوی ← ایجاد عوارض غیر قابل برگشت

👉 تأخیر در بهبود زخم

* نکته: گاهی خود GC باعث ایجاد التهاب می‌شود که به آن Steroid rosacea گفته می‌شود (شکل زیر). داروی انتخابی در درمان درماتیت ایجاد شده در اطراف دهان ناشی از مصرف GC قوی، یک مهارکننده سیستم ایمنی به نام تاکرولیموس (Tacrolimus) است.



☑ فرآورده‌های تنفسی GCها:

۱- بکلومتازون (Beclomethasone)

۲- فلوتیکازون (Fluticasone) ← قدرت اثر آن ۳ تا ۵ برابر بکلومتازون است. همچنین clearance آن هم بیشتر است. وقتی clearance یک دارو زیاد باشد، اثرات سیستمیک و عوارض جانبی‌اش کمتر خواهد بود. در نتیجه امروزه کاربرد بکلومتازون رو به کاهش است (چون دارای عارضه مهار محور HPA است) و فلوتیکازون در حال جایگزین شدن به جای آن می‌باشد (چون محور HPA را suppress نمی‌کند).

☑ فرآورده‌های چشمی GCها هم موجودند.

پایان

از نور حرف می‌زنم

هر بامداد تا نور مهر می‌دمد از کوه‌های دور

من بال می‌گشایم، چابک تر از نسیم

پیغام صبحدم را

با شعرهای روشن

پرواز می‌دهم.

انبوه خفتگان را

با نغمه‌های شیرین

آواز می‌دهم.

از نور حرف می‌زنم، از نور

از جان زنده، از نفس تازه، از غرور.

اما در ازدحام خیابان

گم می‌شود صدای من و نغمه‌های من.

گویند این و آن:

”خود را از این تکاپوی بیهوده وارهان!

بی حاصل است این همه فریاد

در گوش‌های کور!

دیوانه حرف می‌زند از نور

با موش‌های کور!“

بیگانه با تمامی این حرف‌های سرد

من، همچنان صبور

با عشق، شوق، شور

انبوه خفتگان را

آواز می‌دهم.

پیغام صبحدم را

پرواز می‌دهم.

هر سو که می‌روم

در گوش این و آن

حتی در ازدحام خیابان

از نور حرف می‌زنم،

از نور ...

