

کور تیکواستروئیدها و آسم

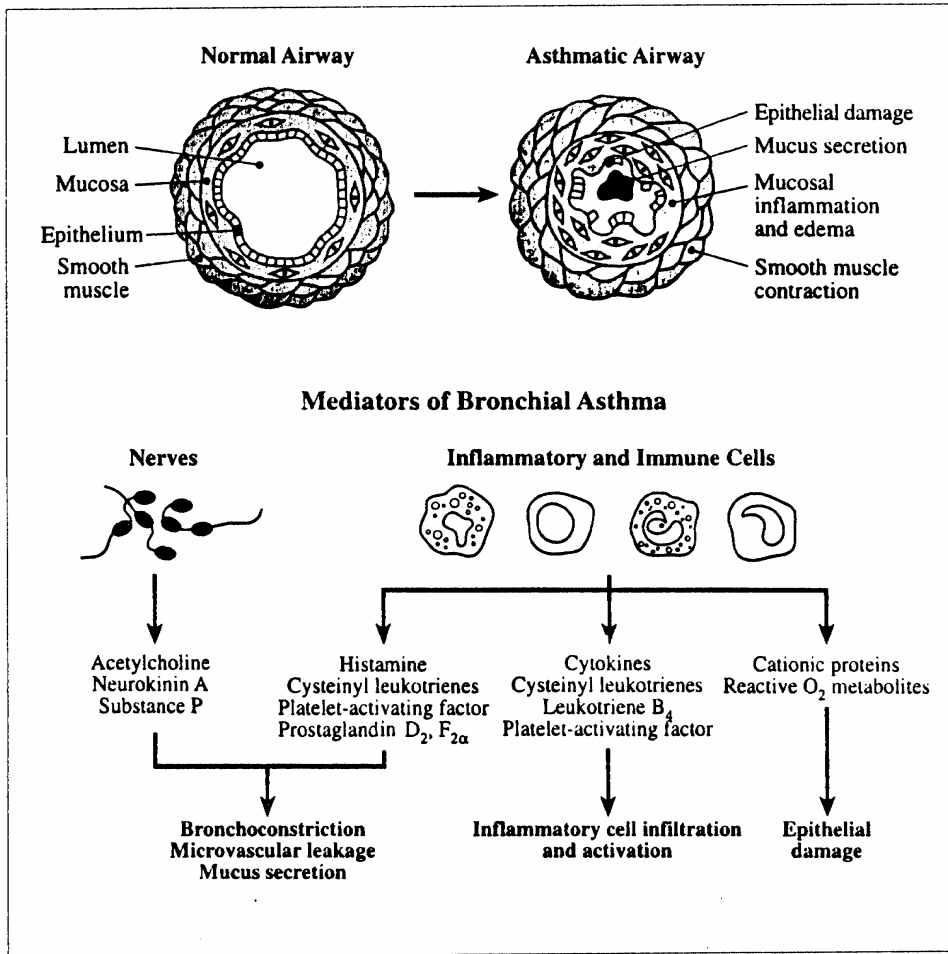
دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

آسم به معنی اشکال در نفس کشیدن همراه با علایمی مثل خس خس سینه و کوتاه بودن نفس است که از تنگ شدن برگشت پذیر راههای هوایی ایجاد می شود. علاوه بر وجود تنگی در انسداد راههای هوایی، وجود التهاب و حساسیت زیاد در راههای هوایی از مشخصات اصلی آسم هستند. انسداد راههای هوایی در آسم برخلاف بیماریهای انسدادی مزمن ریوی (COPD) مثل آمفیزم و برونشیت مزمن، برگشت پذیر است ولی در بیمارانی که بمدت طولانی مبتلا به آسم شدید باشند تغییراتی در ساختمان دیواره راههای هوایی ایجاد می شود (مثل هیپرتروفی عضله صاف و برونکو فیبروز) که می توانند منجر به کم شدن برگشت ناپذیر عملکرد ریه شوند. تظاهرات بالینی آسم ممکن است از خس خس یا سرفه تا انسداد مزمن و شدید راههای هوایی متغیر باشد. حملات پشت سرهم آسم، حالت تشدید بیماری است که زندگی بیمار را تهدید می کند و باید بصورت تهاجمی درمان درمان شود. با مشخص شدن این واقعیت که آسم بیماری التهابی راههای هوایی است در درمان این بیماری تغییر بنیادی ایجاد شده است. در ایجاد التهاب، عوامل مختلف دخالت دارند. آسم آلرژیک

نتیجه ترکیب شدن آنتی ژن با ایمونو گلوبولین مستقر در خارج غشاء مست سل ها و بازوفیل ها و آزاد شدن هیستامین و سیستئینیل لوکوترین ها از مست سل ها و سیستئینیل لوکوترین ها و عده ای از پپتیدهای سیتوتوکسیک از بازوفیل ها می باشد. این عوامل باعث انقباض راههای هوایی، ترشح موکوس، خیز ریوی و آسیب اپی تلیوم راههای هوایی می شوند. مست سل ها همچنین انواع میانجی های کموتاکتیک مثل لوکوترین B₄ و فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF) و سائتوکین ها را آزاد می کنند که اینها، سلولهای التهابی دیگر مثل ائوزینوفیلها را فعال می کنند. ماکروفاژهای آلوتولی نیز فعال شده و بعنوان منبع دیگری برای تولید لوکوترین ها و سائتوکین ها عمل می کنند و نهایتاً وقتی بیمار بصورت مکرر در معرض آنتی ژن قرار گیرد حالت التهاب مزمن تثبیت شده در راههای هوایی ایجاد می شود. شکل (۱) پاتوفیزیولوژی آسم را نشان می دهد. تصور می شود که وجود التهاب و آسیب به اپی تلیوم راههای هوایی، باعث حساسیت زیاد این راهها به محرک های مختلف می شود. علاوه بر آنتی ژنها، گاهی قرار گرفتن در معرض هوای سرد یا مواد محرک و یا موقع ورزش کردن و حالت استرس



شکل ۱ - پاتوفیزیولوژی آسم

علامت برونکواسپاسم حاد نیست بلکه یک بیماری التهابی مزمن و پیچیده راههای هوایی می باشد، داروهای ضد التهاب، بویژه کورتیکواستروئیدها در برنامه درمان قرار گرفته اند.

عاطفی، منجر به ایجاد حملات آسم می شود که امکان دارد این عوامل مستقیم یا غیرمستقیم باعث آزاد شدن میانجی ها یا ناقلهای عصبی منقبض کننده شود. امروزه با مشخص شدن این واقعیت که آسم یک بیماری ساده با

کور تیکواستروئیدها و آسم

پیشرفت غیرمنتظره در درمان آسم در دهه ۷۰ با ورود آئروسول کور تیکواستروئیدها به صحنه درمان رخ داد که کارایی بمراتب بیشتر از کور تیکواستروئیدهای تزریقی یا خوراکی داشته و با توجه به ماهیت موضعی بودن اثر آنها، جذب عمومی و در نتیجه اثرات جانبی کمتری دارند. کور تیکواستروئیدهایی مثل پردنیزولون و دگزامتازون از راه سیستمیک در آسم موثر هستند ولی از راه استنشاقی فعالیت ضد آسمی چندانی ندارند. استخلاف در موقعیت ۱۷-آلفا منجر به تولید استروئیدهای با فعالیت موضعی شد (مثل بکلومتازون دی پروپیونات یا BDP و بودرزوناید) که وقتی از طریق استنشاقی مصرف می‌شوند اثر ضد آسمی قابل توجهی دارند. قدرت ضد آسمی بودرزوناید تقریباً دو برابر BDP و هزار برابر پردنیزولون است. موفقیت در دستیابی به استروئیدهای استنشاقی، منجر به کم شدن مصرف سیستمیک (خوراکی یا تزریقی) کور تیکواستروئیدها شده و امروزه کور تیکواستروئیدهای استنشاقی بطور فزاینده‌ای بعنوان داروی خط مقدم در درمان آسم مزمن مصرف می‌شوند.

مکانیسم اثر

استروئیدها برای ایجاد اثر اختصاصی خود، از غشاء سلولهای هدف گذشته و در سیتوپلاسم سلولها با پروتئین ویژه‌ای ترکیب می‌شود. کمپلکس حاصله به هسته سلول منتقل شده و در آنجا سنتز

m-RNA را تحریک می‌کند. پروتئینهای جدیدی که بعنوان ماحصل این تاثیر ایجاد می‌شوند اثرات متنوعی روی اعمال سلولی اعمال می‌کنند. انجام این سلسله حوادث مدتی لازم دارد و بهمین جهت آغاز اثرات استروئیدی معمولاً چند ساعت طول می‌کشد. اما بهرحال، کور تیکواستروئیدها روی ورود یون کلسیم و نفوذپذیری غشاء رگها اثرات سریعی نیز دارد که امکان دارد به سنتز پروتئین ربط نداشته باشند. کور تیکواستروئیدها با تولید پروتئینی بنام ماکروکورتین، آزاد شدن متابولیت‌های اسید آراشیدونیک از ریه و ماکروفازها را مهار می‌کنند. این پروتئین مهار کننده فسفولیپاز A₂ در غشاء سلولها است. استروئیدها آزاد شدن اسید آراشیدونیک از غشاء فسفولیپیدی نوتروفیلها را نیز مهار کرده و یک پروتئین مهارتی بنام لیپومودولین جدا شده است. خالص سازی و مطالعات تعیین هویت نشان داده که ماکروکورتین و لیپومودولین احتمالاً یکی هستند بطوریکه امروزه به اسم لیپوکورتین نامیده می‌شود. بطور کلی عقیده بر این است که کور تیکواستروئیدها با تولید لیپوکورتین، فسفولیپاز A₂ را مهار کرده و لذا ساخته شدن پروستاگلاندینها، لوکوترینها و PAF را متوقف می‌کنند. استروئیدها همچنین می‌توانند فسفولیپازهای دیگر مثل فسفولیپاز C و سایکلو اکسیژناز را مهار کنند. مهار شدن فسفولیپاز A₂ می‌تواند دلیل بر مهار شدن کموتاکسی نوتروفیل و ماکروفاز، میتوژنز لنفوسیت و ترشح میانجی التهابی باشد ولی دلیل بر

همه اثرات استروئیدها نیست. احتمال دارد که استروئیدها از طریق ژنهای متعدد حساس به استروئید، سنتز پروتئینهای تنظیمی مختلف را تحریک کنند.

مکانیسم اثر کورتیکواستروئیدها در آسم هنوز بطور کامل مشخص نشده ولی به احتمال زیاد مربوط به اثر ضد التهابی آنها می باشد. بطوریکه اشاره شد، آسم و حساسیت خارج از حد برونشها مربوط به یک روند التهابی در راههای هوایی است و اجزاء مختلف این پاسخ التهابی توسط کورتیکواستروئیدها مهار می شوند. استروئیدها با قدرت زیاد، تجمع نوتروفیلها را مانع می شوند و این کار را احتمالاً از طریق کاهش تولید فاکتورهای کموتاکتیک در بافتها انجام می دهند. کورتیکواستروئیدها ترشح لوکوترینها و پروستاگلاندینها را توسط ماکروفاژهای ریه انسان را مهار می کنند ولی اثر مستقیمی روی مستسل های ریه انسان ندارند. آنها همچنین ایجاد ائوزینوفیلی کرده و بگرانوله شدن و چسبندگی ائوزینوفیلها را مانع می شوند. کورتیکواستروئیدها باعث کم شدن تعداد T-لنفوسیت های جریان خون شده و ممکن است باعث ساخته شدن یک فاکتور متوقف کننده اتصال ایمنونوگوبولین شوند. استروئیدها همچنین ساخته شدن سایتوکین های مختلف مثل اینترلوکین - ۱، اینترلوکین - ۲، اینترلوکین - ۵، فاکتور نکروزه کننده تومور و GM-CSF مهار می نمایند. استروئیدها از افزایش نفوذپذیری در دیواره رگها (که مربوط به میانجی های التهابی است) جلوگیری کرده و

بنابراین منجر به فروکش خیز راههای هوایی می شوند.

استروئیدها روی عضله صاف راههای هوایی اثر مستقیمی ندارند بلکه بهبودی در عملکرد آنها مربوط به تاثیر داروها روی التهاب مزمن راههای هوایی و حساسیت آنها می باشند. یک دوز استروئید استنشاقی اثری روی پاسخ اولیه به آلرژن ندارد که نشان می دهد این داروها فاقد اثر روی مستسلها هستند، در صورتیکه کورتیکواستروئیدها پاسخ تاخیری را مهار می کنند که می تواند مربوط به اثر آنها روی ماکروفاژها و ائوزینوفیلها باشد. کورتیکواستروئیدها، افزایش حساسیت برونشها به میانجی های مختلف را نیز مهار می کنند ولی ایجاد این اثر هفته یا ماهها زمان لازم دارد که شاید انعکاسی از ترمیم آهسته راههای هوایی آسیب دیده و ملتعب می باشد. استروئیدها روی پاسخ برونکواسپاسم اولیه به آلرژن یا ورزش اثر فوری ندارند ولی اگر چندین هفته مصرف شوند حتی پاسخ حاد برونکواسپاسم را نیز تقلیل می دهند. این اثر می تواند مربوط به کم شدن پاسخ دهی برونشها یا کم شدن تعداد مستسلها در بافت ریه باشد. استروئیدها حساسیت گیرنده های بتا - آدرنرژیک را افزایش می دهند. این داروها اثر بتا - آگونستهای روی عضله صاف برونشها را افزایش می دهند. در ضمن نشان داده شده که در لوکوسیت های انسان سالم و مبتلا به آسم از کم شدن تراکم گیرنده های بتا توسط آگونستهای بتا جلوگیری کرده و یا باعث برگشت این حالت می شود. علت این اثر، افزایش یافتن سنتز

پروتئین‌های گیرنده بتا در سطح سنتز m-RNA می‌باشد. این اثر کورتیکواستروئیدها از لحاظ بالینی موقعی اهمیت پیدا می‌کند که بیمار مبتلا به آسم همراه این داروها از دوزهای بالای بتا-آگونیست نیز استفاده می‌کند.

فارماکوکینتیکس کورتیکواستروئیدها

پردنیزولون و پردنیزون از راه خوراکی بخوبی جذب می‌شوند و غلظت پلاسماي آنها ۱ تا ۲ ساعت پس از مصرف به حداکثر می‌رسد. پردنیزون برای فعال شدن نیاز به هیدروکسیله شدن دارد. ساختن قرصهای در روده باز شونده پردنیزولون بمنظور کم کردن سوء هاضمه، جذب را به تأخیر می‌اندازد ولی مقدار کل جذب را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. پردنیزولون در کبد متابولیزه می‌شود و لذا مصرف توام داروهای مثل ریفامپین، فنوباربیتال و فنی توئین که باعث افزایش آنزیمهای کبدی می‌شوند نیمه عمر پلاسمایی آن را کاهش می‌دهند. نیمه عمر پلاسمایی پردنیزولون ۲ تا ۳ ساعت است در حالیکه نیمه عمر بیولوژیک دارو تقریباً ۲۴ ساعت می‌باشد و به این جهت دارو با دوز یک بار در روز می‌تواند مصرف شود. پردنیزولون تقریباً ۹۲ درصد به پروتئینهای پلاسما متصل می‌شود (عمدتاً به ترانس کورتین و بقیه به آلبومین) و فقط قسمت متصل نشده دارو فعالیت بیولوژیک دارد. بتامازون استنشاقی نسبتاً خوب از کیسه‌های هوایی جذب شده و ایجاد اثرات سیستمیک می‌کند ولی تریام سینولون استوناید، بکلومتازون، دی‌پروپیونات، فلونیزولاید و

فلوتیکاسون از طریق استنشاقی خیلی کم جذب شده و پس از جذب نیز بسرعت متابولیزه و غیرفعال می‌شوند و بدین جهت در مقایسه با هیدروکورتیزون و بتامازون استنشاقی، اثرات سیستمیک بمراتب کمتری ایجاد می‌کنند.

بعضی از بیماران که مبتلا به آسم شدید هستند به کورتیکواستروئیدها ظاهراً پاسخ نمی‌دهند. آسم مقاوم به استروئید مربوط به جذب نشدن استروئیدها یا نقص در متابولیسم استروئیدها نیست بلکه می‌تواند مربوط به نقص در پاسخ‌دهی سلولها به استروئید باشد.

راههای مصرف کورتیکواستروئیدها در آسم

کورتیکواستروئیدها می‌توانند از راه خوراکی، تزریقی یا موضعی مصرف شوند.

۱- راه خوراکی: پردنیزولون، پردنیزون و متیل-پردنیزولون (Medrol) می‌توانند از راه خوراکی مصرف شوند. پردنیزولون داروی ارجح است که معمولاً با ۳۰ میلی‌گرم در روی حداکثر اثر سودمند خود را ایجاد می‌کند ولی بعضی از بیماران برای کنترل علائم بیماری خود نیاز به دوز ۶۰ میلی‌گرم در روز دارند. دوز نگهدارنده معمول آن حدود ۱۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد. ایجاد بهبودی بالینی با استروئید خوراکی چند روز طول می‌کشد. استروئید خوراکی باید به صورت تک دوز در موقع صبح داده شود زیرا منطبق با افزایش طبیعی روزانه کورتیزول در خون است و لذا کمتر از موقعی که بصورت دوزهای منقسم یا بصورت تک



داروهای استنشاقی که بلعیده می‌شود فوری توسط کبد متابولیزه شده و قبل از اینکه وارد جریان عمومی خون شود بی‌خاصیت می‌گردد. این داروها فقط در مواردی که با دوز بالا استنشاق شوند می‌توانند جذب خون شده و ایجاد اثر تضعیفی روی غدد فوق کلیوی شوند. اکثر بیماران، با دوز ۴۰۰ مایکروگرم بودزوناید یا BDP در روز پاسخ حداکثر نشان می‌دهند ولی بعضی‌ها با دوزهای بزرگتر (تا ۱۵۰۰ مایکروگرم در روز) به پاسخ حداکثر دست می‌یابند. استروئیدهای استنشاقی بطور سنتی چهار بار در روز مصرف می‌شوند ولی مصرف دو بار در روز آنها معمولاً موثر می‌باشد. ساختمان شیمیایی بعضی از کورتیکواستروئیدها در شکل (۲) نشان داده شده است.

سودمندی آدرنوکورتیکورتیکوتروپیک هورمون (ACTH)، تراکوزاکترین و کوزین تروپین در درمان آسم حاد، وابسته به پاسخ‌دهی قشر عدد فوق کلیوی می‌باشد که این پاسخ‌دهی می‌تواند با مصرف قبلی گلوکوکورتیکوئیدها آسیب دیده باشد. اینها در کنترل آسم مزمن بصورت طولانی مدت، بخاطر تزریقی بودن، گران بودن، مشکل بودن تنظیم دوز و ایجاد احتباس آب و سدیم (در مقایسه با گلوکوکورتیکوئیدهای مصنوعی) مزیتی ندارند. تراکوزاکترین و کوزین تروپین کمتر از ACTH آلرژی‌زا می‌باشد.

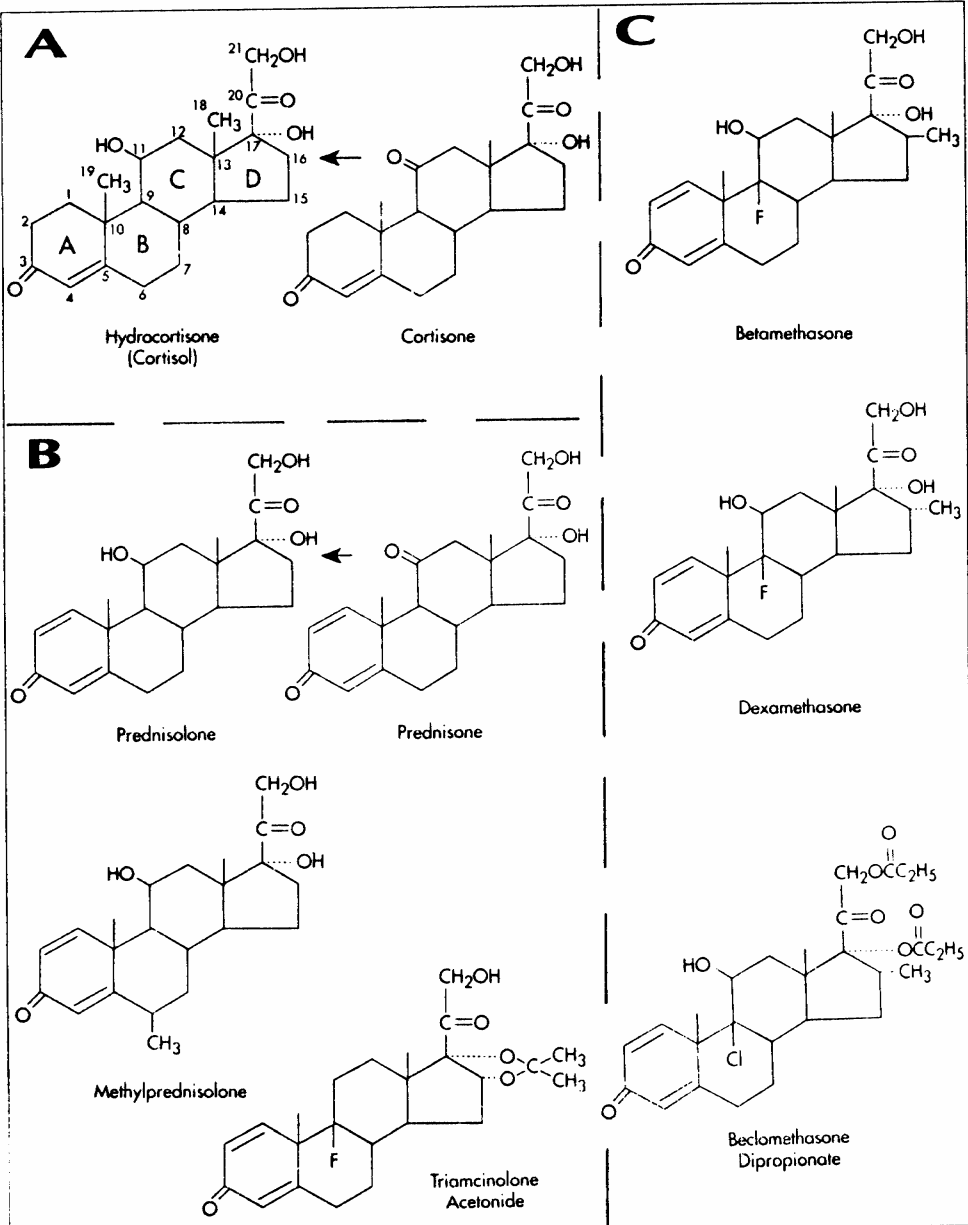
اثرات جانبی کورتیکواستروئیدها

اثرات جانبی این داروها از اثرات جزئی

دوز شبانه مصرف شود، باعث تضعیف غدد فوق کلیوی می‌شود. بعلاوه، مقدار استروئیدهایی که به ترانس کورتین متصل می‌شوند در موقع روز کمتر است و باعث می‌شود که غلظت آزاد دارو در خون بالا رفته و اثر دارو زیاد ایجاد شود. درمان با پردنیزولون در روزهای متناوب ارجحیت دارد زیرا کمتر باعث ایجاد اثر تضعیفی روی غدد فوق کلیوی شده و اثرات جانبی کمتری ایجاد می‌کند.

۲- راه تزریقی: استروئیدهای تزریقی در حملات شدید و حاد آسم مورد مصرف دارند. متیل - پردنیزولون (Depo - Medrol) برای تزریق عضلانی و هیدروکورتیزون و متیل پردنیزولون (Solu - Medrol) برای تزریق داخل وریدی مناسب هستند. هیدروکورتیزون بخاطر اثر سریع خود (۵ تا ۶ ساعت پس از تزریق) داروی ارجح است. اثر پرونیزولون ۸ ساعت بعد ایجاد می‌شود. دوز معمول هیدروکورتیزون در شروع درمان ۴ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بیمار است که بعداً با دوز نگهدارنده ۲ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ ساعت ادامه می‌یابد.

۳- راه استنشاقی: کورتیکواستروئیدهای استنشاقی مهم بکلومتازون، بودزوناید، تریام - سینولون، فلونیزولاید و فلوتیکاسون هستند که کشف آنها قدم بزرگی در کنترل آسم مزمن می‌باشد زیرا باعث شده‌اند که دوز نگهدارنده خوراکی این داروها و در نتیجه اثرات جانبی آنها کاهش یابد. فعالیت این استروئیدها از راه موضعی خیلی زیاد است، لذا دوزهای کوچک آنها برای درمان آسم لازم است. از طرف دیگر قسمتی از



شکل ۲- ساختمان شیمیایی بعضی از کورتیکواستروئیدها



روزهای متفاوت کاهش داد. اثر جانبی با مصرف کورتیکواستروئیدهای استنشاقی کم است. عادی‌ترین مشکل، کاندیدیاز دهان و حلق است که در ۵ درصد بیماران اتفاق می‌افتد. گاهی ممکن است صدای گرفته و ضعیف (دیسفونیا) ایجاد شود که می‌تواند مربوط به آتروفی طنابهای صوتی باشد. وقوع این اثرات جانبی با غلظت موضعی دارو ارتباط دارد و با استفاده از سیستمهای دارورسانی ویژه (devices with spacers) که باعث کم شدن ته نشست داروها می‌شوند، به حداقل می‌رسد. دلیلی بر افزایش عفونت‌های ریوی پس از مصرف استروئیدهای استنشاقی وجود ندارد.

مصرف بالینی کورتیکواستروئیدها در آسم

۱- آسم حاد: هیدروکورتیزون در آسم حاد از راه داخل وریدی تزریق می‌شود. با اینکه ارزش این داروها در آسم حاد مورد سؤال بوده ولی نشان داده شده که آنها فروکش حملات را سرعت می‌بخشند. استروئیدهای داخل وریدی موضعی برای آسم حاد مصرف می‌شوند که توانائی ریه کمتر از ۳۰ درصد بوده یا استنشاق آگونیستهای بتا، اثر قابل توجهی ایجاد نکند. درمان از راه تزریقی آنقدر ادامه می‌یابد تا پاسخ رضایت بخش ایجاد شود. در این موقع، بجای تزریق داخل وریدی، پردنیزولون خوراکی جایگزین می‌شود. که اثر مشابه هیدروکورتیزون داخل وریدی دارد. استروئیدهای استنشاقی اثری روی آسم حاد ندارند.

تا شدید و تهدیدکننده زندگی متفاوت هستند. ماهیت و شدت این اثرات بستگی به راه مصرف، دوز و تعداد دفعات مصرف و نیز نوع کورتیکواستروئید مصرفی دارد. اثرات جانبی با مصرف سیستمیک این داروها بمراتب بیشتر از مصرف استنشاقی آنها است. استروئیدها با ایجاد فیدبک منفی روی غده هیپوفیز، ترشح ACTH و هیدروکورتیزون را مهار می‌کنند. این اثر وابسته به دوز است و معمولاً با دوزهای بزرگتر از ۷/۵ الی ۱۰ میلی‌گرم پردنیزولون در روز ایجاد می‌شود. با مصرف دراز مدت کورتیکواستروئیدها، فعالیت قشر غدد فوق کلیوی نیز بمدت طولانی کم می‌شود و لذا پس از یک دوره طولانی درمان با این داروها، قطع مصرف دارو باید به آهستگی انجام شود. علایم محرومیت ناشی از قطع مصرف استروئیدها شامل ضعف و خستگی مفرط، دردهای عضلانی اسکلتی و گاهی تب می‌باشند. اثرات جانبی مهم ناشی از مصرف طولانی مدت استروئیدها از طریق خوراکی یا تزریقی شامل احتباس آب، افزایش اشتها، افزایش وزن، تغییرات شبه کوشینگ، تاخیر در رشد (بچه‌ها)، پوکی استخوان، آب مروارید، هیپرتانسیون، زخم گوارشی، دیابت، اثرات مرکزی و اختلالات رفتاری و بالاخره افزایش احتمال وقوع عفونت می‌باشند. فرکانس این اثرات جانبی با بالا رفتن سن زیاد می‌شود. گاهی واکنش‌های سوء مثل آنافیلاکسی نسبت به هیدروکورتیزون داخل وریدی بویژه در بیماران مبتلا به آسم حساس به آسپیرین، اتفاق افتاده است. شدت همه این اثرات جانبی را می‌توان بطور مشخصی با درمان در



۲- آسم مزمن: اگر آسم توسط برونکودایلاتورهای تنها بخوبی کنترل نشود کورتیکواستروئیدها برای درمان آسم مزمن بکار می‌روند. استروئیدهای استنشاقی درمان انتخابی هستند و استروئیدهای خوراکی برای بیمارانی رزرو می‌شوند که با سایر درمانها کنترل نمی‌شوند. دوره‌های درمانی کوتاه (۳۰ میلی‌گرم پردنیزولون در روز بمدت ۱ تا ۲ هفته) از راه خوراکی برای حالات تشدید آسم مورد مصرف دارد. استروئیدهای استنشاقی باید ۲ بار در روز مصرف شوند. اگر با دوز بیشتر از ۵۰۰ مایکروگرم در روز لازم باشد Spacer device باید بکار گرفته شود که خطر اثرات جانبی دهانی حلقی را کاهش می‌دهد. استروئیدهای استنشاقی در بچه‌ها نیز قابل مصرف هستند ولی ضد التهاب ارجح در بچه‌ها کرومولین سدیم است. مصرف همزمان بعضی از داروها، دوز کورتیکواستروئیدها را کاهش می‌دهد که این داروها بنام Steroid - sparing نامیده می‌شوند و شامل فراورده‌های طلا، ترولئاندومایسین و متوترکسات هستند که به خاطر داشتن اثرات جانبی قابل توجه، فقط در بیمارانی بدحال وابسته به کورتیکواستروئیدها که نیاز به دوزهای خیلی زیاد استروئید دارند مصرف می‌شوند.

موارد احتیاط در مصرف کورتیکو-استروئیدها

مصرف کورتیکواستروئیدهای سیستمیک باعث توقف عملکرد محور هیپوتالاموس -

هیپوفیز - غده فوق کلیوی می‌شود و لذا موقع تغییر درمان در بیماران تحت درمان با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک به نوع استنشاقی، باید خیلی دقت شود زیرا مرگهای ناشی از بی‌کفایتی آدرنال گزارش شده‌اند. بعلاوه وقتی در بیماران مبتلا به آسم، درمان سیستمیک با کورتیکواستروئید به درمان استنشاقی عوض می‌شود بیماریهای آلرژیک مثل رینیت، التهاب ملتحمه و اکزما، که قبلاً توسط مصرف سیستمیک تحت کنترل بوده باشند، ممکن است نمایان شوند. موقع مصرف کورتیکواستروئیدها در طول حاملگی باید احتیاط بعمل آید زیرا، این داروها تراژون (ناقص الخلقه‌زا) هستند. در بیماران مبتلا به عفونتهای قارچی سیستمیک، مصرف سیستمیک کورتیکواستروئیدها ممنوع است.

منابع:

1. Barnes, PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma; N. Engl. J. Med. 1995; 332: 868 - 875
2. Carmichael, J. et al. Corticosteroid resistance in chronic asthma; Br. Med. J. 1981; 282: 1419 - 1422
3. Collins, S. et al. β_2 - adrenergic receptors in hamster Smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticosteroids; J. Biol. Chem. 1988; 263: 9067 - 9070
4. Torphy TJ and Hay DWP. Drugs used in asthma. in: Modern Pharmacology with clinical application (Craigie et al. eds). Little, Brown and company. 1997; PP: 491 - 501

