

# کورتیکو استروئیدها در بیماریهای پوستی

دکتر محمد حسینی

خلاصه:

معرفی کورتیکواستروئیدها جهت استفاده موضعی در اوایل سالهای ۱۹۵۰ باعث بروز تحولی عظیم در درمان اختلالات پوستی گردید. امروزه داروهای کورتیکواستروئیدی به طور شایع در درمان بیماریهای پوستی و یا بیماریهای سیستمیک با نشانه های پوستی به کار می روند. فرآورده های خوراکی این داروها در بیماریهای فوق حساسیتی، بیماریهای یافت همبندی، بعضی اختلالات ایمنولوژیک و در درماتوزهای شایع، شدید و گسترده، بسیار مؤثر می باشند. فرآورده های موضعی عمدتاً در درمان انواع درماتیت ها به کار می روند ولی در بعضی اختلالات

مرداد ۲۵، شماره ۷ - فصل هفتم رازی / ۴۹

دیگر نظیر پسوریازیس نیز موثر می‌باشند. استفاده از فرآورده‌های قوی‌الایثر برای مدت طولانی و یا بر روی سطح وسیعی از پوست، منجر به بروز عوارض جانبی موضعی و سیستمیک خواهد گشت. از عوارض جانبی موضعی می‌توان به آتروفی پوست و از عوارض سیستمیک به وقفه فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و سندرم کوشینگ اشاره نمود.

#### مقدمه:

در دهه ۱۹۵۰ متخصصین پوست متوجه شدند که مصرف سیستمیک کورتیزون اثرات چشمگیری در درمان بعضی بیماریهای پوستی دارد اما فرآورده موضعی آن بی‌تأثیر است. در سالهای بعد در مطالعات ارتباط ساختمان دارو با اثربخشی آن، متوجه شدند که وارد کردن یک پیوند دوگانه بین کربنهای شماره ۲-۱ و استخلاف یک اتم فلور در ناحیه کربن شماره ۹ و یا انجام تغییراتی در ناحیه کربن شماره ۱۶، موجب افزایش چشمگیر در اثر بخشی کورتیزول خواهد گشت. علیرغم اینکه مصرف خوراکی دارو می‌تواند به مراتب برای بیمار ساده‌تر و قابل‌پذیرش‌تر باشد لیکن به لحاظ عوارض جانبی بسیار گسترده این ترکیبات، امروزه در درمان بیماریهای پوستی تقریباً فقط از فرآورده‌های موضعی نظیر کرم یا پماد استفاده می‌کنند. از این طریق ضمن دستیابی به اثرات درمانی، عوارض سیستمیک دارو نیز به حداقل می‌رسد. این امر به خصوص در بیماری‌هایی که مجبورند دارو را برای مدت طولانی مصرف نمایند نظیر درماتیت حساسیتی از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. به طور کلی اشکال دارویی کورتیکو استروئیدی به صورت فرآورده‌های سیستمیک، جلدی یا داخل

ضایعه‌ای به کار گرفته می‌شوند. تجربیات بدست آمده از مصرف گسترده این داروها نشان می‌دهد که در اختلالات پوستی بهتر است از فرآورده‌های جلدی، آن هم از نوع ضعیف برای کوتاه‌ترین مدت زمان ممکن استفاده کرد.

البته قابل‌ذکر است در درمان اغلب این اختلالات عوامل دیگر نیز بسیار پراهمیت می‌باشند که متأسفانه در بعضی کشورها به طور کامل نادیده گرفته می‌شوند و درمان فقط متکی به استفاده از دارو می‌باشد. علیرغم اثر بخشی بسیار خوب این ترکیبات در درمان اختلالات پوستی، توصیه شده است که علاوه بر دارو می‌بایست به نکاتی نظیر کنترل فشارهای روحی بیمار، پرهیز از مواد آلرژی‌زا، حذف بعضی مواد شوینده (مثل صابون) و حتی به جنس لباس نیز توجه نمود.

#### استفاده سیستمیک:

موارد اصلی استفاده سیستمیک از کورتیکو استروئیدها در بیماریهای همراه با نشانه‌های پوستی به قرار زیر می‌باشد:

واکنش‌های حاد فوق حساسیتی نظیر کهیر، اریتم مولتی فرم، درماتیت تماسی آلرژیک و واکنش‌های دارویی؛ واسکولیت آلرژیک، پمفیگوس، بیماریهای بافت همبندی نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک، سارکوئیدوز

و موارد متفرقه نظیر آکنه .

## ❖ فرآورده های موضعی عمدتاً در درمان انواع درماتیت ها به کار می روند ولی در بعضی اختلالات دیگر نظیر پسوریازیس نیز مؤثر می باشند . ❖

بیماریهای فوق حساسیتی حاد معمولاً خود محدود کننده بوده و به همین دلیل دوره مصرف کورتیکو استروئیدها باید کوتاه باشد ، در حالیکه در بیماریهایی که همراه با تاوهای پوستی تظاهر می کند و یا بیماریهای بافت همبندی ممکن است از کورتیکواستروئیدها برای چند سال هم استفاده نمایند . در این موارد پردنیزولون به صورت یک بار در روز یا یک روز در میان داروی ترجیحی می باشد . دوز مصرفی بستگی به نوع بیماری دارد به طور مثال در درمان پمفیگوس و لگاریس دوز مصرفی دارو بسیار بالاست ( ۸۰ تا ۱۸۰ میلی گرم در روز ) در حالیکه در بعضی اختلالات دیگر دوز مصرفی به مراتب کوچکتر خواهد بود . یکی از امتیازات درمان

بیماریهای پوستی آن است که می توان روند درمان را به طور مستقیم به سادگی ارزیابی نمود . عوارض جانبی مصرف سیستمیک کورتیکواستروئیدها به خوبی مشخص و معلوم می باشد . از عوارض زودرس می توان به افزایش قندخون ، دفع قند در ادرار ، افزایش فشار خون ، احتباس مایعات ، ادم ، نارسایی قلبی و هیپوکالمی اشاره کرد و از عوارض دیررس ، پوکی استخوان ، خونریزی معده ، سایکوز ناشی از مصرف استروئید ، میوپاتی ،

آب مروارید و نکروز آسپتیک استخوانی قابل ذکر می باشند . البته نباید فراموش کرد که با مصرف سیستمیک طولانی مدت این داروها ، محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال دچار وقفه گشته و غدد آدرنال تدریجاً کوچک شده و کارایی خود را نیز از دست می دهند . در زمینه عوارض جانبی این داروها لازم است که به مصرف سیستمیک در دو بیماری شایع پسوریازیس و درماتیت حساسیتی اشاره ای داشت . در هر دو مورد در ابتدای درمان ، مصرف سیستمیک کورتیکو استروئیدها به شدت مؤثر بوده ولی بعداً نسبت به اثرات درمانی آنها تحمل ایجاد می شود به نحوی که جهت دستیابی به اثرات درمانی دارو می بایست مقدار مصرف را به طور غیرقابل پذیرشی افزایش داد . در درمان درماتیت حساسیتی توصیه شده است که در صورت امکان بهتر است اصلاً از فرآورده های سیستمیک استفاده نشود ، زیرا بعداً قطع دارو مشکل می باشد .

## ❖ تجربیات بدست آمده از مصرف گسترده این داروها نشان می دهد که در اختلالات پوستی بهتر است از فرآورده های جلدی ، آن هم از نوع ضعیف برای کوتاه ترین مدت زمان ممکن استفاده کرد . ❖

البته همانطوریکه اشاره شد اثر بخشی سیستمیک این ترکیبات در درمان درماتیت حساسیتی بسیار بالا می باشد . یکی از موارد اختلاف نظر دیرینه ، استفاده از کورتیکو استروئیدها در سندرم استیونس -

جانسون است. این بیماری خود محدود کننده است ولی در مواردی شدت بیماری در حدی می باشد که ممکن است جان بیمار در خطر باشد. مصرف کورتیکواستروئیدها قطعاً نشانه های بیماری را کاهش می دهد اما در عوض عوارضی چون سپتی سمی و پرفوراسیون اولسرها ی پپتیک نیز ممکن است جان بیمار را به خطر اندازند.

#### فرآورده های جلدی :

در درمان دراز مدت بیماریهای پوستی بهتر است که از فرآورده های جلدی استفاده نمود. در انتخاب دارو، عواملی چون قدرت اثر دارو، حامل آن و همینطور دیگر ترکیبات بکار رفته در شکل دارویی عوامل مهمی می باشند. کورتیکواستروئیدهای جلدی را براساس قدرت اثر به چهار گروه به شرح زیر تقسیم بندی نموده اند:

#### بسیار قوی

هالسینوناید

۰/۱ درصد

#### قوی

تریامسینولون استوناید

۰/۰۵ درصد

بتامتازون والرات

۰/۰۵ درصد

بتامتازون دی پروپیونات

۰/۰۵ درصد

فلوسینولون استوناید

۰/۰۲۵ درصد

#### متوسط

تریامسینولون استوناید

۰/۰۲ درصد

بتامتازون والرات

۰/۰۲ درصد

#### ضعیف

هیدروکورتیزون استات

۰/۵ و ۰/۱ درصد

#### حامل ها :

پوست یک عضو نفوذ پذیر است، لذا در صورت استفاده از یک حامل مناسب جذب پوستی داروها تسریع خواهد گشت. هر چه کورتیکواستروئید مصرف شده هیدروفیلیک تر باشد نفوذ آن به لایه شاخی بیشتر خواهد بود اما در اپی درم نفوذ به کراتیوسیتها با فرآورده های لیپوفیلیک سریع تر خواهد بود.

هیدروکورتیزون به طور نسبی غیر محلول در چربی ( هیدروفیلیک ) می باشد در حالیکه کورتیکواستروئیدهای فلوردار لیپوفیل بوده و در نتیجه از نظر بالینی اثربخشی بیشتری دارند.

حامل مصرفی در فرآورده های جلدی کورتیکواستروئیدها از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است و در ساخت این داروها درکارخانه های داروسازی انتخاب حامل مناسب از اهمیت خاصی برخوردار است. در گذشته جهت رقیق کردن دارو از پارافین سفید یا حامل های دیگر استفاده می کردند ولی این کار امروزه منسوخ شده است، زیرا این امر ممکن است به آلودگی میکروبی و مشکلات درمانی منجر شود.

#### ●● هیدروکورتیزون به طور نسبی غیر

محلول در چربی ( هیدروفیلیک ) می باشد، در حالیکه کورتیکواستروئیدهای فلوردار لیپوفیل بوده و در نتیجه از نظر بالینی اثر بخشی بیشتری دارند. ●●

کورتیکواستروئیدهای جلدی به صورت پماد، کرم یا ژل فرموله می شوند. پمادها چرب

تر بوده و لذا در درمان درماتوزهای خشک نظیر پسوریازیس یا درماتیت مزمن ترجیح داده می‌شوند. به لحاظ حالت اتسدادی که ایجاد می‌کنند، پمادها موثرتر از کرمها هستند. البته در مناطق گرم و مرطوب استفاده از پماد، رضایت بخش نبوده و حتی ممکن است موجب بروز فولیکولیت نیز گردد. اصولاً استفاده از کرم برای بیمار راحتتر و قابل پذیرش تر است. ژل و لوسیون برای استفاده در نواحی پرموی بدن نظیر سر مناسب تر می‌باشند.

پانسمان می‌تواند موجب افزایش اثر بخشی فرآورده های جلدی گردد زیرا در این حالت جذب پوستی دارو افزایش خواهد یافت. البته به همین نسبت عوارض جانبی نیز ممکن است افزایش یابد. استفاده از پانسمان در نواحی گرم مناسب نیست.

#### محتویات دیگر:

در بعضی موارد، دیگر محتویات موجود در فرآورده دارویی ممکن است مسئله زا باشد. کرم ها، حاوی مواد محافظ نظیر کلروکرزول، پارابن ها و یا اتیلن دی آمین هستند. ممکن است این ترکیبات خود موجب بروز درماتیت آلرژیک گردند. در عوض پمادها فاقد مواد محافظ بوده ولی حاوی بعضی مواد دیگر نظیر لانولین باشند که این مواد نیز می‌توانند موجب بروز حساسیت شوند. بعضی فرآورده های جلدی علاوه بر کورتیکو استروئید ممکن است حاوی مواد ضد میکروبی نیز باشند. متخصصین پوست این قبیل فرآورده های ترکیبی را خیلی نمی‌پسندند زیرا استفاده از یک داروی ضد میکروبی در حالتی که عفونتی وجود ندارد، کاری منطقی به نظر نمی‌رسد.

علاوه بر این داروهای ضد میکروبی خود ممکن است موجب بروز درماتیت تماسی گردند. البته در مواردی که دلایلی مبنی بر حضور عفونت موجود باشد نظیر راشهای ناشی از پوشک در کودکان که اغلب همراه با کاندیدا آلبیکانز می‌باشد، استفاده از فرآورده های ترکیبی ضرورت خواهد داشت. در این موارد استفاده از کورتیکواستروئید به همراه کلوتریمازول یا نیستاتین می‌تواند انتخابی درست باشد.

● اثرات فارماکولوژیک کورتیکو - استروئیدهای موضعی همانند اثرات این ترکیبات بعد از مصرف سیستمیک می‌باشد. این اثرات به دنبال ترکیب کورتیکواستروئید با گیرنده اختصاصی آن صورت می‌گیرد. علاوه بر دیگر نواحی بدن، وجود این گیرنده ها در درم واپی - درم به اثبات رسیده است. 66

#### عوارض جانبی:

کثرت و شدت عوارض جانبی بستگی به پوتنسی کورتیکواستروئید به کار گرفته شده دارد. بنابراین در مورد ترکیبات فلوردار عوارض شدیدتر خواهد بود. به طور کلی عوارض فرآورده های جلدی کورتیکو - استروئیدی را می‌توان به صورت زیر خلاصه نمود:

کاهش ساخت اپی درم و نازک شدن این لایه و کاهش رنگدانه های پوست نیز ممکن است مشاهده شود، درماتیت اطراف دهان، عفونتهای قارچی پوست، پسوریازیس عمومی پوستولار، درماتیت تماسی، کاهش ساخت کلاژن،

خونریزی زیر جلدی و ....

در صورت مصرف دراز مدت یا گسترده کورتیکواستروئیدهای فلور دار ، جذب سیستمیک و عوارض جانبی ناشی از آن بسیار محتمل خواهد بود که در این مورد قبلاً توضیح داده شد . قابل ذکر است که عوارض جانبی ناشی از جذب سیستمیک در سالمندان شایع تر می باشد . البته در کودکان به دنبال جذب سیستمیک به مقدار قابل توجه ، امکان وقفه رشد وجود دارد .

به دلیل عوارض جانبی گسترده این داروها ، توصیه شده است که درمان را با فرآورده‌ای که پوتنسی بیشتری دارد شروع کرده ولی به تدریج با پیشرفت درمانی و بهبود ، فرآورده‌ای ضعیف تر جایگزین فرآورده قوی تر شود . در بعضی موارد نیز بیماری ممکن است به فرآورده ضعیف تر پاسخ مناسبی دهد . علاوه بر این پیشنهاد شده است که از فرآورده‌های قوی بر روی پوست صورت و نواحی پرچین و چروک حتی الامکان خودداری شود زیرا در این نواحی احتمال بروز درماتیت و روزاسه بیشتر است .

#### مکانیسم اثر :

اثرات فارماکولوژیک کورتیکواستروئیدهای موضعی همانند اثرات این ترکیبات بعد از مصرف سیستمیک می باشد . این اثرات به دنبال ترکیب کورتیکواستروئید با گیرنده اختصاصی آن صورت می گیرند .

علاوه بر دیگر نواحی بدن ، وجود این گیرنده ها در درم و اپی درم به اثبات رسیده است . سه اثر عمده کورتیکواستروئیدها بر پوست ، اثر ضد التهابی ، تضعیف کننده سیستم ایمنی و اثرات کاتابولیک می باشد . این ترکیبات همچنین موجب وقفه سنتز کلاژن توسط درم می شوند . در اختلالاتی که با ازدیاد تکثیر سلولهای پوستی همراه است نظیر پسوریازیس ، کورتیکواستروئیدها احتمالاً از طرق گوناگون از جمله از طریق اثر ضد میتوزی خود مؤثر واقع می شوند . اما بدون شک مهمترین اثر این ترکیبات در پوست همچون سایر نواحی بدن ، اثر ضدالتهابی آنها می باشد .

#### نتیجه گیری :

علیرغم داشتن طیف وسیعی از عوارض جانبی ، کورتیکواستروئیدها پیشرفتی بزرگ در جهت کنترل بیماریهای پوستی به خصوص درماتیت به شمار می آیند . در بیماریهایی چون درماتیت حساسیتی که دوره‌ای طولانی دارد ، کورتیکواستروئیدهای جلدی رکن اصلی درمان به حساب می آیند و استفاده درست از این ترکیبات می تواند با نتایج درمانی خوبی همراه باشد . در درمان اختلالات پوستی توجه به دو مسئله ، انتخاب داروی مناسب با قدرت مناسب و شیوه صحیح استفاده از دارو توسط بیمار ، اهمیت زیادی در درمان خواهد داشت .

#### منابع :

1. Barmetson , R . & White , A . D : The Use of Corticosteroids in dermatological Practice . Med j Aust. 156 : 428 - 431 , 1992 .

2. Laurema , A . I . & Reitano , S . : Contact allergy to Corticosteroids . J Am Acad Dermatol . 28 : 618 - 622 , 1993 .