

# عوارض قابل توجه مصرف داروهای کورتیکواستروئید سیستمیک

دکتر فاطمه خلیلی

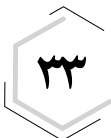
مرکز اطلاع‌رسانی داروپزشکی ۱۳ آبان

می‌باشند. در مطلب پیش رو به شایع‌ترین عوارض ناشی از مصرف داروهای کورتیکواستروئید سیستمیک پرداخته شده است. کاربردهای داروهای کورتیکواستروئید به صورت خلاصه در جدول (۱) ذکر شده‌اند. داروهای کورتیکواستروئید از نظر توان، فعالیت

از زمان کشف داروهای کورتیکواستروئید در سال ۱۹۴۰ تاکنون، این دسته دارویی در درمان بسیاری از اختلال‌های التهابی، آلرژیک، ایمونولوژیک و بدخیم استفاده شده و از جایگاه درمانی بسیار با اهمیتی برخوردار هستند اما باید توجه داشت که عوارض این دسته دارویی بسیار شایع و مهم نیز

جدول ۱ - کاربرد داروهای گلوکوکورتیکوئید و مکانیسم آن‌ها

مکانیسم	اثر درمانی
مسدود نمودن تولید واسطه‌های التهابی یا القای تولید واسطه‌های ضد التهابی	اثرات ضد التهابی
اثر مستقیم مهار روی لنفوسیت‌های T	سرکوب‌کننده سیستم ایمنی
مهار سنتز DNA و جایگزین نمودن سلول‌های اپیدرم	آنتی‌پرولیفراتیو
مهار عملکرد هیستامین به‌عنوان گشادکننده عروق در واکنش‌های بیش حساسیتی	منقبض‌کنندگی عروقی



جدول ۲ - مقایسه کورتیکواستروئیدها

دارو	دوز، میلی گرم	احتباس آب و سدیم	نیمه عمر
کورتیزول	۲۰	۱	۸=۱۲
پردنیزولون	۵	۰/۸	۱۲-۳۶
متیل پردنیزولون	۴	۰/۵	۱۲-۳۶
ترپامسینولون	۴	۰	۱۲-۳۶
دگزامتازون	۰/۷۵	۰	۳۶-۷۲
بنتامازون	۰/۷۵	۰	۳۶-۷۲

در بروز عوارض ناشی از کورتیکواستروئید، مقدار مصرف و دوره مصرف این داروها هستند.

برخی عوارض مانند اکیموز، تظاهرات کوشینگوئید<sup>۷</sup>، ادم ساق و اختلال‌های خواب، از یک الگوی خطی<sup>۸</sup> وابسته به مقدار مصرف برای بروز پیروی می‌کنند، به این معنی که با افزایش مقدار مصرف احتمال بروز این‌گونه عوارض افزایش می‌یابد.

سایر عوارض از الگوی وابسته به مقدار مصرف آستانه<sup>۹</sup> پیروی می‌کنند، به این معنی که با استفاده از میزان مقدار مصرف خاصی احتمال بروز برخی از عوارض افزایش می‌یابند، برای مثال، خطر افزایش وزن و خونریزی بینی در مقدار مصرف روزانه بالاتر از ۵ میلی‌گرم و گلوکوم<sup>۱۰</sup> و هیپرتانسیون و افسردگی در مقدار مصرف‌های روزانه بیش از ۷/۵ میلی‌گرم پردنیزولون یا دارو با مقدار مصرف معادل افزایش می‌یابد. عوامل دیگری نیز در بروز عوارض تأثیرگذار هستند که از جمله این عوامل می‌توان به سن بالا، بیماری‌های همزمان مانند دیابت، مصرف

نسبی مینرالوکورتیکوئیدی و نیمه عمر با یکدیگر واجد تفاوت می‌باشند. داروهای کورتیکواستروئید از نظر مقدار مصرف معادل، نیمه عمر و اثرات مینرالوکورتیکوئیدی در جدول (۲) بر اساس مقدار مصرف فیزیولوژیک روزانه مورد مقایسه قرار گرفته است، اثر ضد التهابی در مقادیر مصرف ۱۰-۳ برابر مقادیر ذکر شده دیده می‌شوند. اگر چه نیمه عمر حذف داروها از ۱ تا ۵ ساعت متغیر است اما اثرات آن‌ها برای مدت طولانی بعد از حذف دارو باقی می‌ماند. برخی اشکال دارویی آهسته رهش که در بافت ذخیره می‌شوند، در برخی موارد تا ۴ هفته ممکن است اثرات دارویی در بدن ایجاد نمایند.

عوارض جانبی متعددی با استفاده از داروهای کورتیکواستروئید گزارش شده اند که به برخی از این عوارض در جدول (۳) اشاره شده است، با این حال اثبات رابطه علیت با مصرف داروهای کورتیکواستروئید و بروز عوارض جانبی ذکر شده نیاز به تبیین و شفاف‌سازی دارد. مهم‌ترین عامل

**جدول ۳ - عوارض سیستمیک ناشی از مصرف سیستمیک داروهای کورتیکواستروئید بر پایه عضو درگیر شده**

عوارض پوستی	عوارض بر استخوان و عضله
پورپورا، اکیموز و نازک شدن پوست افزایش وزن ظاهر کوشینگ آکنه هیپرسوتیسم اریتم صورت استریا	اوستئوپروز نکروز اواسکولار <sup>۲</sup> میوپاتی
عوارض چشمی	عوارض عصبی روانی
کاتاراکت ساب کپسولار خلفی <sup>۵</sup> گلوکوم / افزایش فشار داخل چشم اگزوفتالموس <sup>۶</sup>	یوفوریا <sup>۳</sup> افسردگی بی‌خوابی آکاتیژیا <sup>۴</sup> مانیا-سایکوز سودوتومور سربری
عوارض قلبی عروقی	عوارض متابولیک و اندوکرین
احتباس مایعات هیپرتانسیون ارتریواسکلروزیس زودرس آریتمی	هیپیرگلیسمی نارسایی هیپوتالاموس هیپوفیز-آدرنال اثرات بر سیستم ایمنی افزایش خطر ابتلا به عفونت
عوارض گوارشی	عوارض هماتولوژیک
گاستریت اولسر پپتیک اوستئوپاتیت پارگی احشاء	لکوسیتوز

همزمان سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، شدت و ماهیت بیماری زمینه‌ای و وضعیت تغذیه‌ای ضعیف اشاره نمود. اثرات سوء داروهای کورتیکواستروئید مورد استفاده در مدیریت بیماری‌های مزمن، مانند پردنیزون یا پردنیزولون، در غالب موارد در اثر مهار عملکرد

محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال<sup>۱۱</sup> و ایجاد سندروم کوشینگ یا تروژنیک<sup>۱۲</sup> رخ می‌دهند و اثرات مینرالوکورتیکوئید<sup>۱۳</sup>، آندروژنی<sup>۱۴</sup> و استروژنی نقش قابل توجهی در بروز این‌گونه عوارض ایفا نمی‌کنند. تعریف بازه‌های مختلف مقدار مصرف داروهای گلوکورتیکوئید در جدول (۴) آورده شده است.

جدول ۴ - تعریف بازه مقادیر مصرفی داروهای کورتیکواستروئید	
تعریف	بازه مقدار مصرف
کمتر یا مساوی ۷/۵ میلی گرم پردنیزون یا معادل آن در روز	مقدار مصرف پایین <sup>۱۵</sup>
بیشتر از ۷/۵ و کمتر و مساوی ۳۰ میلی گرم پردنیزون یا معادل آن در روز	مقدار مصرف متوسط <sup>۱۶</sup>
بیشتر از ۳۰ میلی گرم پردنیزون یا معادل آن در روز	مقدار مصرف بالا <sup>۱۷</sup>
بیشتر و مساوی ۲۵۰ میلی گرم پردنیزون یا معادل آن در روز برای یک یا چند روز	درمان با مقدار مصرف پالس <sup>۱۸</sup>
۳۰۰ میلی گرم هیدروکورتیزون برای چند روز قبل از جراحی	مقدار مصرف استرس

### ۱ - عوارض مرتبط با مقدار مصرف

چندین بررسی گذشته نگر نشان داده اند که استفاده طولانی مدت از داروهای کورتیکواستروئید، حتی در مقادیر مصرف پایین، یک پیش بینی کننده مستقل قابل توجه عوارض جانبی بی شمار می باشد و این خطر به هر دو عامل مقدار مصرف و مدت مصرف وابسته است.

الگوی خطی و آستانه ای از عوارض جانبی مرتبط با مقدار مصرف برای عوارض مختلف توصیف شده است. یک متا آنالیز گذشته نگر بزرگ، که شامل داده های به دست آمده از ۱۰۶۶ بیمار آرتريت روماتوئید بود، در مورد مصرف داروهای کورتیکواستروئید برای بیش از شش ماه نشان داده که یک رابطه خطی با افزایش مقدار مصرف برای بروز عوارض، ظاهر کوشینگوئید، اکیموز، ورم پا، میکوزیس<sup>۱۹</sup>، تنگی نفس و اختلال خواب وجود دارد. الگوی آستانه، که فرکانس بالایی از عارضه را بیشتر از یک مقدار آستانه مشخص توصیف می کند، در مقادیر مصرف پردنیزون بالاتر از ۷/۵ میلی گرم در روز منجر به افزایش گلوکوم،

افسردگی و فشارخون بالا می شود. هم چنین، در مقادیر مصرف پردنیزون بیشتر از ۵ میلی گرم در روز، با افزایش وزن و خونریزی از بینی همراه می باشد. کاتاراکت، که عارضه شایعی در بیماران مصرف کننده داروهای کورتیکواستروئید به شمار می رود، حتی در مقدار مصرف پردنیزون کمتر از ۵ میلی گرم در روز نیز در بیماران مشاهده می شود.

### ۲ - عوارض سیستمیک بر پایه اعضای درگیر

#### ۲ - ۱ - عوارض پوستی

عمده عوارض جانبی داروهای کورتیکواستروئید روی پوست و ظاهر آن، که حتی در مقادیر مصرف پایین تر نیز مشاهده شده اند، شامل نازک شدن پوست و اکیموز، ظاهر کوشینگوئید، آکنه، افزایش وزن، هیرسوتیسم خفیف، اریتم صورت و استریا هستند.

#### ✧ اکیموز و نازک شدن پوست

این عوارض در مقادیر مصرف پایین دیده شده و خطر بروز آن ها با افزایش مقدار مصرف افزایش می یابد. در یک مطالعه روی ۸۰ بیمار که تحت

درمان با داروی پردنیزولون با مقدار مصرف ۲۰ میلی گرم روزانه برای مدت ۳ ماه قرار گرفته بودند، در ۴۶ درصد از بیماران این دسته از عوارض گزارش شدند. اکیموز و پورپورا اغلب در نواحی تماس با نور آفتاب پشت سر و بازو ایجاد می‌شوند و با تورم همراه نیستند.

#### تظاهرات کوشینگیوید و افزایش وزن

توزیح مجدد چربی همراه با چاقی تنه‌ای، صورت شبیه ماه<sup>۲۰</sup>، کوهان بوفالو<sup>۲۱</sup> و افزایش وزن، عوارض وابسته به مقدار مصرف و مدت مصرف می‌باشند و ممکن است طی ۲ ماه اول درمان رخ دهند. عوامل دیگری که در افزایش وزن دخیل هستند شامل افزایش اشتها به صورت عارضه مستقیم این داروها و افزایش مصرف غذا برای بهبود عوارض گوارشی داروها هستند. بروز افزایش وزن در افرادی که مقدار مصرف کمتر از ۵ میلی گرم در روز معادل پردنیزون دریافت می‌کنند، شایع نمی‌باشد و در مقدار مصرف‌های بالاتر از ۷/۵ میلی گرم در روز پردنیزون نیز با افزایش بیشتری همراه نیست، از طرفی، تظاهرات کوشینگیوید با افزایش خطی به صورت وابسته به مقدار مصرف دارو افزایش می‌یابد، به صورتی که دیده شده که در بیمارانی که مقادیر مصرف کمتر از ۵/۵ تا ۷/۵ و بیشتر از ۷/۵ میلی گرم در روز پردنیزون یا معادل آن را دریافت کرده‌اند، تظاهرات کوشینگیوید با بروز ۴/۳، ۱۵/۸ و ۲۴/۶ درصد رخ داده است. در افرادی که مقدار مصرف کمتر از ۷/۵ میلی گرم در روز پردنیزون یا معادل را دریافت کرده‌اند، افزایش مدت مصرف به صورت قابل توجهی با افزایش وزن همراه بوده است.

#### ۲-۲ - عوارض چشمی

خطر بروز کاتاراکت و گلوکوم با مصرف داروهای کورتیکواستروئید افزایش نشان می‌دهد و میزان بروز این عوارض وابسته به مقدار مصرف می‌باشد.

#### کاتاراکت

کاتاراکت معمولاً پس از مصرف طولانی مدت داروهای کورتیکواستروئید ایجاد می‌شود و هر دو چشم را درگیر نموده و به کندی پیشرفت می‌نماید. این نوع کاتاراکت غالباً از نوع ساب کیسولار خلفی می‌باشد. اگرچه خطر بروز کاتاراکت وابسته به مقدار مصرف و مدت مصرف می‌باشد و در مقادیر مصرف بالاتر از ۱۰ میلی گرم در روز پردنیزون یا مدت درمان بیشتر از ۱ سال شایع تر است، اما هیچ میزان مقدار مصرف حداقل بی‌ضرر از نظر خطر تشکیل کاتاراکت تعریف نشده است. در یک مطالعه که در جمعیت بیماران آرتریت روماتوئید انجام شد، کاتاراکت در ۱۵ درصد از بیماران با مصرف مقدار ۶ میلی گرم در روز از داروی پردنیزون یا معادل آن برای مدت ۶ سال نشان داده شد در حالی که میزان بروز این عارضه در گروهی که از این داروها استفاده نمی‌کردند، ۴/۵ درصد گزارش گردید.

#### افزایش فشار داخل چشم

افزایش خطر بروز این نوع از گلوکوم اغلب در مصرف کنندگان قطره‌های چشمی کورتیکواستروئید دیده می‌شود، هر چند در مصرف کنندگان طولانی مدت داروهای سیستمیک و با میزان کمتر در استفاده حاد داروی سیستمیک نیز بروز این عارضه گزارش شده است.

#### اگزوفتالموس

بیرون زدگی چشم<sup>۲۲</sup> و تورم پلک‌ها عارضه نادر

داروی پردنیزون یا مقدار مصرف معادل از دیگر داروهای کورتیکواستروئید استفاده می‌کرده‌اند، ۲/۵ برابر بیشتر از گروه دوم دچار حوادث قلبی - عروقی شده‌اند. در این مطالعه و مطالعات مشابه به نقش فعالیت بیماری و داروهای درمان‌کننده بیماری توجه نشده است. همچنین مطالعاتی که در آنها بیماران دچار بیماری‌های روماتیسمی سیستمیک مورد بررسی قرار گرفته‌اند نتایج متناقضی از نظر خطر بروز عوارض قلبی - عروقی با مصرف داروهای کورتیکواستروئید گزارش نموده‌اند.

ایجاد سندروم کوشینگ یا تروژنیک به‌عنوان یک نشانه از افزایش خطر بروز حوادث قلبی - عروقی در بیماران تحت درمان با داروهای کورتیکواستروئید به‌شمار می‌رود. در یک مطالعه کوهورت روی ۵۴۷ بیمار نشان داده شد که بیماران دچار سندروم کوشینگ یا تروژنیک به‌دلیل استفاده از داروهای کورتیکواستروئید در مقایسه با بیماران مصرف‌کننده این دسته دارویی و فاقد علائم سندروم کوشینگ و بیمارانی که تحت درمان با داروهای کورتیکواستروئید قرار نداشتند، به‌صورت قابل توجهی با افزایش خطر بروز عوارض قلبی عروقی مواجه بودند.

#### ❖ آریتمی

در مطالعات متعدد ارتباط بین مصرف داروهای کورتیکواستروئید و خطر بروز فیبریلاسیون و فلاتر دهلیزی<sup>۳۳</sup> گزارش شده است. این خطر در مصرف‌کنندگان جدید و مصرف‌کنندگان طولانی‌مدت داروهای کورتیکواستروئید افزایش نشان داده است. سمیت جدی قلبی عروقی، از جمله مرگ ناگهانی، در بیمارانی که مقادیر مصرف پالس

این مصرف سیستمیک داروهای کورتیکواستروئید به‌شمار می‌رود.

#### ۲ - ۳ - عوارض قلبی - عروقی

مصرف داروهای کورتیکواستروئید با طیف گسترده‌ای از عوارض قلبی - عروقی مانند احتباس مایعات، بیماری اترواسکلروتیک زودرس و آریتمی همراه می‌باشد. خطر بروز عوارض قلبی - عروقی وابسته به مقدار مصرف می‌باشد و ممکن است در بیمارانی که مقدار مصرف پایینی از این داروها را استفاده می‌کنند، مشاهده نشود.

#### ❖ افزایش فشارخون و احتباس مایعات

مقادیر مصرف بالای داروهای کورتیکواستروئید با احتباس مایعات همراه هستند و این امر در بیماران دچار بیماری‌های زمینه‌ای قلبی یا کلیوی از اهمیت و شدت بالاتری برخوردار می‌باشد. افزایش فشارخون نیز از دسته عوارض وابسته به مقدار مصرف تلقی می‌شود و انتظار بروز این عارضه در مقادیر مصرف پایین، کم می‌باشد.

#### ❖ بیماری‌های اترواسکلروتیک زودرس

استفاده از داروهای کورتیکواستروئید با افزایش خطر سکنه‌های قلبی و مغزی، نارسایی قلبی و دیگر علل مرگ و میر همراه است، البته خطر نسبی عوارض قلبی - عروقی ناشی از مصرف داروهای کورتیکواستروئید ممکن است با نقش بیماری التهابی زمینه‌ای اندوتلیوم عروق اشتباه گرفته شود. در یک مطالعه بزرگ ۶۸۷۸۱ بیمار که داروهای کورتیکواستروئید استفاده می‌کرده‌اند، با ۸۲۳۰۳ بیمار که از این داروها استفاده نمی‌کرده‌اند مورد مقایسه قرار گرفته‌اند و دیده شد بیمارانی که مقادیر مصرف بالاتر از ۷/۵ میلی‌گرم در روز از

سن بیش از ۶۰ سال) همراه بوده است. مطالعات انجام شده در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک<sup>۲۴</sup> نشان دادند که اثرات منفی داروهای کورتیکواستروئید بر پروفایل لیپید بیماران وابسته به مقدار مصرف است و تنها در مقادیر مصرف معادل بیش از ۱۰ میلی‌گرم در روز از داروی پردنیزون اتفاق می‌افتد. تفسیر این داده‌ها به دلیل دشواری تشخیص اثرات ناشی از فعالیت بیماری زمینه‌ای از اثرات مستقیم داروها پیچیده می‌باشد.

## ۲-۴ - عوارض گوارشی

درمان با داروهای کورتیکواستروئید با افزایش خطر بروز عوارض جانبی دستگاه گوارش مانند گاستریت، ایجاد زخم و خونریزی دستگاه گوارش همراه می‌باشد. میزان افزایش خطر نسبی تخمین زده شده با درمان با داروهای کورتیکواستروئید به تنهایی برای عوارض جانبی دستگاه گوارش از ۱/۱ تا ۱/۵ متفاوت است، با این حال، درمان با ترکیبی از داروهای کورتیکواستروئید و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی<sup>۲۵</sup> منجر به افزایش هم‌افزایی در بروز حوادث دستگاه گوارش می‌شود و این مورد در یافته‌های زیر از دو متآنالیز نشان داده شده است:

✧ مصرف داروهای کورتیکواستروئید با افزایش تقریبی دو برابری خطر عوارض جانبی دستگاه گوارش در میان بیمارانی که داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی را نیز مصرف می‌کردند در مقایسه با افرادی که به تنهایی از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی استفاده می‌کرده‌اند، همراه بوده است.

✧ استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در همراهی با داروهای کورتیکواستروئید

از داروهای کورتیکواستروئید (به‌عنوان مثال، ۱ گرم در روز متیل‌پردنیزولون برای تزریق‌های متعدد) را دریافت نموده بودند نیز گزارش شده است، با این حال، در بسیاری از این موارد تشخیص رابطه علت از نظر مصرف داروهای کورتیکواستروئید و یا بیماری‌های زمینه‌ای فرد و بروز این نوع از عوارض دشوار است. به این دلیل ارزیابی نمودن سیستم قلبی - عروقی بیماران دچار بیماری‌های قلبی قابل توجه که تحت درمان با مقادیر مصرف پالس داروهای کورتیکواستروئید قرار می‌گیرند و به‌خصوص بیمارانی که تحت درمان با داروهای مدر می‌باشند و ممکن است در اثر این گونه درمان‌ها با اختلال‌های الکترولیتی از قبیل هیپوکالمی مواجه شوند، الزامی می‌باشد.

## ✧ هیپرلیپیدمی احتمالی

تصور می‌شود اثر کورتیکواستروئیدها بر بیماری عروقی آترواسکلروتیک با واسطه افزایش سطح لیپوپروتئین‌های غیر کاربردی می‌باشد. با این حال، تجزیه و تحلیل این موضوع نتایج مختلفی را به‌دست داده و در برخی از موارد اثرات مفید با استفاده از داروهای کورتیکواستروئید بر دیس لیپیدمی نیز مشاهده شده است. در یک مطالعه، پردنیزون با مقدار مصرف متوسط تا کم (۲۰ میلی‌گرم در روز که طی بیشتر از ۳ ماه به ۵ میلی‌گرم در روز کاهش داده شد) در صورتی که سایر عوامل خطر در نظر گرفته شود، تأثیر سوء معنی داری بر میزان لیپوپروتئین‌ها نشان نداده است. نتایج حاصل از یک مطالعه مشاهده‌ای بیانگر آن بود که استفاده از داروهای کورتیکواستروئید با پروفایل لیپید مطلوب‌تر در بزرگسالان مسن (با

با افزایش چهار برابری میزان خطر بروز عوارض گوارشی در مقایسه با عدم به کارگیری این ترکیب دارویی همراه بوده است.

این مطلب که جایگزین نمودن مهارکننده انتخابی سیکلوکسیژناز COX-2 به جای یک NSAID غیر انتخابی ممکن است منجر به کاهش این خطر شود، در حال حاضر مشخص نمی‌باشد.

علاوه بر عوارض دستگاه گوارش فوقانی، سایر عوارض مرتبط با استفاده از داروهای کورتیکواستروئید شامل پارگی احشایی و استئاتوز کبدی (کبد چرب) می‌باشند که به ندرت ممکن است منجر به آمبولی چربی سیستمیک یا سیروز شود.

اگرچه مصرف داروهای کورتیکواستروئید با ایجاد پانکراتیت حاد نیز در ارتباط بوده است، مطالعات دیگر، به ویژه در بیماران مبتلا به لوپوس، نشان داده‌اند که این بیماری بیشتر از مصرف این داروها با بروز پانکراتیت در ارتباط بوده است و درمان با داروهای کورتیکواستروئید ممکن است از نظر درمانی مفید باشند.

استخوانی و افزایش خطر شکستگی استخوان طی ۳ تا ۶ ماه از شروع درمان، بدون توجه به سن و جنس و بیماری‌های زمینه‌ای همراه بوده است.

➤ اوستونوکروز که غالباً با استفاده از مقادیر مصرف بالای دارو گزارش شده است، به دنبال مصرف مقادیر مصرف پایین و مدت کوتاه درمان نیز ممکن است رخ دهد. مصرف الکل به میزان زیاد، وضعیت بیش انعقادی<sup>۲۷</sup>، بیماری سلول‌های داسی<sup>۲۸</sup>، قرار گرفتن در معرض اشعه و عفونت با ویروس HIV با پیشرفت استئونوکروز همراه بوده‌اند.

➤ میوپاتی عارضه نادر دارو به شمار می‌رود و با ضعف حرکتی بدون درد قدامی، در اندام‌های تحتانی و فوقانی بروز پیدا می‌کند. با این که رابطه قطعی میان مقدار مصرفی و بروز این عارضه اثبات نشده است، اما معمولاً در مقادیر مصرف مساوی و بالاتر از ۱۰ میلی گرم روزانه و معادل آن از داروی پردنیزون، این عارضه گزارش شده است و با کاهش مقدار مصرف، شدت علائم کاهش یافته و با قطع دارو کاملاً بهبود می‌یابد.

## ۲- ۵- عوارض بر سیستم عضلانی اسکلتی

➤ اوستئوپوروز به عنوان یک عارضه شناخته شده این دسته از داروها مطرح می‌باشد. مصرف این داروها، در ۱۲-۶ ماه ابتدایی درمان با تحریک فعالیت سلول‌های استئوکلاست<sup>۲۶</sup> و در ادامه کاهش تشکیل بافت استخوانی با سرکوب فعالیت سلول‌های استئوبلاست همراه است. در یک متآنالیز که روی ۶۰ مطالعه صورت گرفت، دیده شد که استفاده از داروهای کورتیکواستروئید با مقدار مصرف‌های ۵ میلی گرم و بالاتر، از داروی پردنیزون و معادل، آن با کاهش قابل توجه چگالی

## ۳- عوارض عصبی روانی

این عوارض وابسته به مقدار و مدت مصرف داروهای کورتیکواستروئید می‌باشند. در اغلب بیماران این علائم خفیف و قابل برگشت هستند، اما عدم ثبات احساسی، هیپومانیا، مانیا، افسردگی، سایکوز، دلیریوم، گیجی و اختلال درک زمان - مکان - شخص خصوصاً در سالمندان و تغییرات شناختی مانند اختلال حافظه ممکن است در بیماران مشاهده شوند. اختلال خواب، به خصوص در موارد استفاده از مقادیر مصرف منقسم و مقدار



سایکوز ناشی از کورتیکواستروئیدها با اختلال عصبی روانی لوپوس واجد اهمیت می‌باشد اما با دشواری مواجه است، زیرا سایکوز ناشی از لوپوس به درمان با مقدار مصرف بالای داروهای کورتیکواستروئیدی نیاز دارد.

### ۳-۳ - اختلال حافظه

نتایج حاصل از یک مطالعه بیانگر آن بودند که دریافت داروی پردنیزون، در بازه مقدار مصرف ۵ تا ۴۰ میلی‌گرم روزانه، برای مدت حداقل یک سال، با بروز اختلال حافظه در بیماران همراه بوده است. افراد سالمند به بروز اختلال حافظه حتی با مدت مصرف کوتاه‌تر داروهای کورتیکواستروئید مستعدتر هستند. تأثیر این داروها روی حافظه طی ۳ ماه بعد از شروع درمان قابل مشاهده می‌باشد.

### ۴ - عوارض متابولیک و اندوکراین

#### ۴-۱ - هیپرگلیسمی

علت این عارضه به دلیل تشدید گلوکونئوز کبدی، مهار جذب گلوکز در بافت چربی و تغییر عملکرد گیرنده‌ها می‌باشد. این عارضه وابسته به مقدار مصرف و اغلب خفیف بوده و سبب افزایش سطح قند ناشتا و افزایش بیشتر قند بعد از غذا در بیمارانی می‌شود، که دیابت نداشته‌اند. خطر نسبی از ۱/۸ در بیمارانی که کمتر از ۱۰ میلی‌گرم در روز پردنیزون و یا معادل آن را دریافت می‌کنند به ۱۰/۳ در بیماران دریافت‌کننده ۳۰ میلی‌گرم در روز و بالاتر از داروی پردنیزون و یا معادل آن افزایش می‌یابد. در بیمارانی که از قبل مبتلا به دیابت باشند و یا عدم تحمل گلوکز در ایشان مشاهده شده باشد، به دنبال مصرف داروهای کورتیکواستروئید،

مصرف‌های زمان‌بندی شده برای عصر، که با الگوی تولید روزانه کورتیزول تداخل می‌کنند، مشاهده می‌شوند. آکاتیزی یا<sup>۳۹</sup> (بی‌قراری حرکتی) نیز با مصرف این داروها دیده می‌شود. بروز عوارض عصبی روانی در پی مصرف داروهای کورتیکواستروئید، در بیماران واجد سابقه این‌گونه بیماری‌ها بالاتر می‌باشد.

### ۳-۱ - اختلال خلق

در بیماران دریافت‌کننده داروهای کورتیکواستروئید اغلب در ابتدای درمان احساس حال خوب و اوفوریا خفیف یا اضطراب مشاهده می‌شود، اما با ادامه درمان، در درمان درازمدت حتی با مقدار مصرف پایین تا متوسط افسردگی به‌عنوان عارضه غالب‌تر مشاهده می‌شود. علائم شدید مشکلات روانپزشکی، غالباً در بیماران تحت درمان با مقادیر مصرف بالای این داروها بروز پیدا می‌کنند.

### ۳-۲ - سایکوز

این عارضه غالباً در مقادیر مصرف بالاتر از ۲۰ میلی‌گرم در روز یا معادل آن از داروی پردنیزولون و برای مدت طولانی دیده می‌شود. در ۱۰ درصد بیماران، علی‌رغم کاهش مقدار مصرف داروی کورتیکواستروئیدی، بهبود علائم مشاهده نمی‌شود و نیاز به درمان ایجاب می‌شود، این عارضه به درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک پاسخ کامل می‌دهد. هیپوآلبومینمی به‌عنوان یک عامل خطر بروز سایکوز ناشی از مصرف داروهای کورتیکواستروئید در بیماران مبتلا به لوپوس مطرح می‌باشد. در بیماران مبتلا به لوپوس که تحت درمان با پردنیزولون با مقدار مصرف بالا قرار دارند و دچار علائم سایکوز می‌شوند، افتراق

به عفونت شامل بیماری‌های زمینه‌ای، سایر درمان‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، بستری در بیمارستان، لنفوپنی و دیابت می‌باشند. بیماران دریافت‌کننده داروهای کورتیکواستروئید ممکن است علائم و نشانه‌های عفونت را به دلیل مهار آزادسازی سایتوکین‌ها و کاهش پاسخ التهابی و تب مخفی نمایند.

#### ۶ - عوارض هماتولوژیک

مقادیر مصرف فارماکولوژیک داروهای کورتیکواستروئید اغلب منجر به افزایش تعداد گلبول‌های سفید خون (لکوسیتوز) می‌شود، که در درجه اول به دلیل افزایش تعداد نوتروفیل‌ها می‌باشد و این پدیده به دلیل کاهش نسبت نوتروفیل‌های چسبنده به اندوتلیوم می‌باشد.

#### ۷ - جمعیت خاص

##### ۷ - ۱ - کودکان

اختلال رشد به صورت شایع در کودکانی که از داروهای کورتیکواستروئید استفاده می‌کنند، دیده می‌شود. این عارضه در مصرف روزانه دارو اغلب دیده می‌شود و با مصرف یک روز در میان دارو احتمال بروز کمتری دارد. همچنین کودکان نسبت به بالغان برای بروز کاتاراکت حساس‌تر هستند.

##### ۷ - ۲ - خانم‌های باردار

باید سعی شود در دوران بارداری کمترین مقدار مصرف داروهای کورتیکواستروئید مصرف شود و قبل از جراحی، استفاده از مقدار مصرف استرس از داروهای کورتیکواستروئیدی مد نظر

به دلیل مشکل در کنترل قندخون، افزایش قندخون رخ می‌دهد.

#### ۴ - ۲ - سرکوب محور هیپوفیز - هیپوتالاموس آدرنال

تجویز داروهای کورتیکواستروئید سبب سرکوب محور هیپوفیز - هیپوتالاموس آدرنال می‌شود و بنابراین، قطع ناگهانی و سریع این داروها می‌تواند علائم مشابه نارسایی آدرنال در بیمار ایجاد نماید. مقدار مصرف دارو و مدت درمان، عوامل پیش‌بینی‌کننده از نظر این که کدام بیمار دچار نارسایی آدرنال می‌شود، نمی‌باشند و حتی با مصرف داروهای استنشاقی و موضعی نیز ممکن است این عارضه ایجاد شود. درمان با فرومولاسیون‌های طولانی‌اثر مانند داروهای دکزامتازون و بتامتازون با خطر بیشتری از نظر بروز نارسایی آدرنال همراه هستند، در حالی که مصرف داروها در صبح با کاهش احتمال سرکوب محور هیپوفیز - هیپوتالاموس آدرنال همراه است.

#### ۵ - عوارض ایجاد شده بر سیستم ایمنی

کورتیکواستروئیدهای سیستمیک می‌توانند روی ایمنی ذاتی و اکتسابی اثر گذاشته و به صورت وابسته به مقدار مصرف سبب افزایش خطر ابتلا به عفونت‌های باکتریایی، ویروسی و قارچی شوند. درمان با داروهای کورتیکواستروئید در بیماران آرتریت روماتوئید با خطر بالاتر از نظر ابتلا به عفونت نسبت به درمان با داروهای مهارکننده TNF alpha<sup>30</sup> همراه می‌باشند. علاوه بر مقدار مصرف این داروها، سایر عوامل دخیل در ابتلا

نشده بود. درمان با داروهای کورتیکواستروئید در دوران بارداری ممکن است خطر پارگی زودرس غشاها<sup>۳۲</sup> و محدودیت رشد داخل رحمی را افزایش دهد و همچنین در مادر باردار ممکن است خطر فشار خون ناشی از بارداری، دیابت بارداری، استئوپروز و عفونت افزایش نشان دهند. برای جلوگیری از این خطرات، توصیه می‌شود از کمترین مقدار مصرف ممکن از داروهای کورتیکواستروئید، در دوران بارداری برای کنترل فعالیت بیماری استفاده شود.

### ۷-۳ - خانم‌های شیرده

مصرف دارو در دوران شیردهی، طبق نظر انجمن اطفال آمریکا و انجمن روماتولوژی انگلستان سازگاری دارد. در صورت مصرف بیشتر و مساوی ۲۰ میلی‌گرم پردنیزون در روز یا معادل آن، توصیه می‌شود ۴ ساعت بعد از مصرف دارو، شیر دوشیده شده و دور ریخته شود.

### ۸ - واکسیناسیون

واکسن‌های ویروس زنده در موارد زیر اجازه تجویز دارند:

✧ دریافت داروی پردنیزون یا معادل آن با مقادیر مصرف کمتر از ۲۰ میلی‌گرم در روز برای ۱۴ روز یا کمتر

✧ استفاده از کورتیکواستروئیدها برای جایگزینی فیزیولوژیک دراز مدت

✧ تجویز داروها بصورت استنشاقی، داخل

چشمی یا تزریق داخل مفصل

که در این حالت‌ها سبب سرکوب سیستم ایمنی نمی‌شود.

قرار گیرد. داروهای کورتیکواستروئید کوتاه اثر مانند پردنیزون و پردنیزولون از جفت عبور می‌کنند اما به مقدار کمی در خون جفت دیده می‌شوند، اما کورتیکواستروئیدهای طولانی اثر مانند بتامتازون و دکزامتازون به غلظت بالاتری در جنین می‌رسند، زیرا به میزان کمتری توسط جفت متابولیزه می‌شوند. خانم‌هایی که به مدت ۶ ماه قبل از زایمان ۵ میلی‌گرم پردنیزون در روز برای بیشتر از ۳ هفته دریافت کرده باشند، باید از نظر احتمال سرکوب عملکرد هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال مونیتور شده و در صورت نیاز تحت درمان قرار گیرند. بررسی داده‌های موجود نشان می‌دهد که بعید است که قرار گرفتن در معرض زود هنگام کورتیکواستروئیدها در دوران بارداری خطر شکاف کام<sup>۳۱</sup> را افزایش دهد. شکاف‌های دهانی (شکاف لب و/یا کام) تقریباً با میزان بروز ۱/۷ در ۱۰۰۰ زایمان زنده در جمعیت عادی رخ می‌دهد. شواهد اولیه نشان می‌دهد که قرار گرفتن در معرض داروهای کورتیکواستروئید در سه ماهه ابتدایی دوران بارداری، خطر ایجاد شکاف کام در جنین‌های در معرض دارو را افزایش می‌دهد. به‌عنوان نمونه، یک مطالعه کوهورت و متآنالیز از سال ۲۰۰۰ در زنانی که در دوران بارداری از داروهای کورتیکواستروئید استفاده کرده بودند، از افزایش خطر ابتلای جنین به شکاف کام گزارش داد. با این حال، بر خلاف این مشاهدات، در یک مطالعه کوهورت در سال ۲۰۱۱ از ۸۳۲۶۳۶ تولد زنده و ۱۲۳۲ مورد شکاف کام هیچ‌گونه افزایش خطر از نظر بروز این عارضه در جنین مادران مصرف‌کننده داروهای کورتیکواستروئید دیده

از شروع درمان با این داروها درمان باید به صورت بهینه مدیریت شوند.

❖ عوامل خطر افزایشده میزبان عوارض باید در بیماران مورد بررسی قرار گیرند، از جمله این عوارض می توان به موارد زیر اشاره نمود:

❖ دیابت

❖ افزایش فشارخون کنترل نشده

❖ نارسایی قلبی و ادم محیطی

❖ کاتاراکت و گلوکوم

❖ پیتیک اولسر

❖ عفونت

❖ استوپروز

❖ مصرف همزمان داروهای ضد التهابی

غیراستروئیدی یا داروهای ضد انعقادی

در صورتی که مقدار مصرف بالا از داروهای کورتیکواستروئید تجویز گردد، واکسن سرخک - سرخجه - اوریون<sup>۳۳</sup> و سایر واکسن های ویروسی زنده نباید تا یک ماه پس از قطع این داروها مورد استفاده قرار گیرند.

## ۹ - ملاحظات قبل از درمان

برای کاهش بروز عوارض ناشی از داروهای کورتیکواستروئید اقدامات زیر ممکن است پیشنهاد گردند.

❖ کمترین مقدار مصرف مؤثر از داروی مد نظر برای کوتاه ترین زمان ممکن در نظر گرفته شود.

❖ سایر مشکلات بیمار که خطر بروز عوارض داروهای کورتیکواستروئید را افزایش می دهند قبل

## زیرنویس

1. Turnover
2. Avascular necrosis
3. Euphoria
4. Akathisia
5. Posterior sub-capsular cataracts
6. Exophthalmia
7. Cushing
8. Linear pattern
9. Threshold dose
10. Glaucoma
11. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis
12. Iatrogenic
13. Mineralocorticoid
14. Androgenic
15. Low dose
16. Medium dose
17. High dose
18. Pulse therapy
19. Mycosis
20. Moon face
21. Buffalo hump
22. Exophthalmos
23. Atrial fibrillation or flutter
24. Systemic Lupus Erythematosus
25. NSAID
26. Osteoclast
27. Hyper coagulation
28. Sickle cell disease
29. Akathisia
30. Tumor necrosis factor
31. Cleft palate
32. PROM
33. MMR

منابع

1. Kenneth G Saag, MD, MSc. Daniel E Furst, MD. Major side effects of systemic glucocorticoids. This topic last updated: May 12, 2020. Accessed on July 16, 2020 via <https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids>
2. Buttgereit F. Da Silva JAP. Boers M. Burmester G. Cutolo M. Jacobs J. Kirwan J. Kohler L. van Riel P. Vischer T. and Bijlsma J. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current

questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002 Aug; 61(8): 718–722. doi: 10.1136/ard.61.8.718

3. Dora Liu, Alexandra Ahmet, Leanne Ward, Preetha Krishnamoorthy, Efrem D Mandelcorn, Richard Leigh, Jacques P Brown, Albert Cohen, and Harold Kim. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013; 9(1): 30. Published online 2013 Aug 15. doi: 10.1186/1710-1492-9-30.

