

## مقایسه قدرت اثر استروئیدهای موضعی

ترجمه: دکتر فانک فهیمی: گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
و پریوش افتخاری: دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

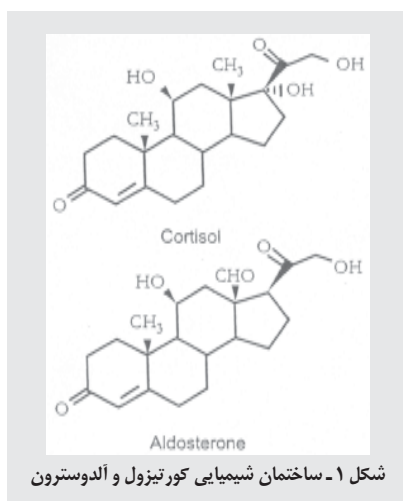
### ■ مقدمه

پوست، وسیع‌ترین ارگان بدن، عملکردهای ضروری مختلفی برای ایجاد حفاظت، تنظیم دما، ایمنی، سنتز بیوشیمیایی و درک حس دارد. درمان موضعی بیماری‌های پوست مزایایی دارد که شامل در دسترس بودن این ارگان و امکان پایش درمان می‌باشد؛ و جذب سیستمیک ناچیز اغلب داروهای موضعی از طبقه شاخی (استراتوم کورنئوم) ایجاد عوارض جانبی و تداخلات دارو-دارو را کاهش می‌دهد.  
با این وجود، میزان جذب پوستی با تغییر

میزان رطوبت پوست یا پوشاندن پوست، سن بیمار، سالم یا آسیب دیده بودن پوست، دمای پوست و محل استفاده تغییر می‌کند.  
به عنوان مثال جذب دارو با هیدراتاسیون (افزایش رطوبت) پوست (با استفاده از یک پماد پوشاننده)، در نوزادان و کودکان (که نسبت سطح بدن به وزن بیشتر است) و سالمندان که پوست نازک‌تری دارند، در محل‌هایی که به طور آناتومیک دارای طبقه شاخی نازک‌تری هستند (صورت، پلک‌ها، زیر بغل، کشاله ران) و در بیماری‌هایی که سد پوستی آسیب دیده باشد مانند اگزما، افزایش می‌یابد.

## ■ تعریف و عملکرد

واژه استروئید تعریف شیمیایی گسترده‌ای شامل استرول‌ها، هورمون‌ها و گلیکوزیدها را در بر می‌گیرد که از یک سیستم ۴ حلقه‌ای ۲۱ کربنه (یک ساختمان ۴ حلقه‌ای سیکلو پنتا فنانترن) تشکیل شده‌اند. تعداد ترکیبات در این تعریف با توجه به این که این ترکیبات هم شامل ترکیبات به دست آمده از منابع طبیعی و هم ترکیبات سنتتیک می‌باشند حیرت آور است. در کل، هورمون‌های طبیعی از کورتکس آدرنال از طریق یک فیدبک ترشح می‌شوند و دارای عملکردهای بیولوژیک گسترده‌ای هستند که منجر به تقسیم آدرنو کورتیکوئیدها به دو دسته می‌شود: مینرالو کورتیکوئیدها که آلدوسترون سردسته آن‌ها و گلوکو کورتیکوئیدها که کورتیزول سردسته آن‌هاست (شکل شماره ۱). عملکرد مینرالو کورتیکوئیدها تنظیم سدیم، پتاسیم و هیدروژن از طریق دفع کلیوی است. گلوکو کورتیکوئیدها در تنظیم بیوسنتز و



بیماری‌های پوستی با علایمی همچون التهاب، تکثیر بیش از حد سلول‌های پوست و رویدادهای ایمنولوژیک و علایمی مانند سوزش و خارش، عموماً به درمان با کورتیکو-استروئیدهای موضعی پاسخ می‌دهند.

هیدروکورتیزون (کورتیزول) در سال ۱۹۵۱ برای اولین بار سنتز شد. اثرات ضدالتهابی غیر اختصاصی (موثر در برابر التهابات ایجاد شده توسط عوامل مکانیکی، شیمیایی، میکروبی و ایمنولوژیک) و اثرات ضدخارش این دارو منجر به استفاده وسیع از این دارو در ناراحتی‌های پوستی گردید.

تغییرات ساختمانی روی ساختمان ۴ حلقه‌ای استروئیدی که برای فعالیت دارو ضروری است، شامل هیدروکسیلاسیون، متیلاسیون، فلئوئردار کردن یا استری کردن می‌باشد و این تغییرات ترکیبات جدید با قدرت اثر بیشتر و حلالیت بیشتر در چربی را ایجاد کرده است. مواد شیمیایی که به فرمولاسیون افزوده می‌شوند (مانند اوره، پروپیلن گلیکول) سبب تقویت و بهبود نفوذ دارو به پوست می‌شوند. طبق بررسی‌های انجام شده، کورتیکواستروئیدهای قوی اثر (کلوبتازول پروپیونات، بتامتازون دی پروپیونات) که در حامل‌های حاوی پروپیلن گلیکول فرموله شده‌اند اثری معادل ۱۰۰۰ برابر اثر هیدرو کورتیزون دارند.

افزایش قدرت اثر، منجر به افزایش سمیت سیستمیک و موضعی ترکیب می‌گردد. بنابراین درک صحیح فارماکو کینتیک پوست و همچنین این دسته دارویی مهم، به منظور بهبود نتیجه درمان اهمیت دارد.

جدول ۱ - قدرت اثر نسبی\* فرآورده‌های کورتیکواستروئیدی موضعی منتخب

| انقباض انحصار   | فرمولاسیون‌های قوی   | نام تجاری      | نام ژنریک                         | قدرت اثر     |
|---|--|----------------|-----------------------------------|--------------|
| انقباض یافته  | پماد و ژل ۰/۰۵ درصد  | Diprolene      | بنامتازون، دیپروپیونات، تقویت شده | ۱ - خیلی قوی |
| انقباض یافته  | کرم و پماد ۰/۰۵ درصد   | Temovate       | کلوبتازول، پروپیونات              | خیلی قوی     |
| انقباض یافته  | پماد ۰/۰۵ درصد   | Psorcon        | دیفلورازون دی‌استات               | خیلی قوی     |
|   | کرم و پماد ۰/۰۵ درصد   | Ultravate      | هالوبیتازول، پروپیونات            | خیلی قوی     |
| انقباض یافته  | کرم و پماد ۰/۱ درصد  | Cyclocort      | آمسینونید                         | ۲ - قوی      |
| ۲۰۰۴/۱۲/۱۴ هر دو  | کرم ۰/۰۵ درصد  | Diprolene      | بنامتازون دی‌پروپیونات، تقویت شده | قوی          |
| انقباض یافته  | کرم و پماد ۰/۰۵ درصد   | Diprosone      | بنامتازون دی‌پروپیونات            | قوی          |
| انقباض یافته  | پماد ۰/۱ درصد  |                | بنامتازون والرات                  | قوی          |
| انقباض یافته  | کرم و پماد ۰/۲۵ ژل ۰/۰۵ درصد   | Topicort       | دزوکسی‌متازون                     | قوی          |
| انقباض یافته  | کرم و پماد ۰/۰۵ درصد (پایه نرم‌کننده)  | Florone        | دیفلورازون دی‌استات               | قوی          |
| انقباض یافته  | کرم ۰/۲ درصد   | Synalar HP     | فلوسینولون استوناید               | قوی          |
| انقباض یافته  | کرم پماد و ژل ۰/۰۵ درصد  | Lidex, Lidex-E | فلوسینونید                        | قوی          |
| انقباض یافته  | کرم و پماد ۰/۱ درصد  | Halog, Halog-E | هالسنونید                         | قوی          |
| انقباض یافته  | کرم و پماد ۰/۵ درصد  | Aristocort A   | تریامسینولون استوناید             | قوی          |
| انقباض یافته  | لوسیون ۰/۰۵ درصد   | Diprosone      | بنامتازون دی‌پروپیونات            | ۳ - متوسط    |
| انقباض یافته  | کرم ۰/۱ درصد   |                | بنامتازون والرات                  | متوسط        |
| انقباض یافته  | کرم ۰/۱ درصد   | Cloderm        | کلوکورتولون پیوالات               | متوسط        |
| انقباض یافته  | کرم ۰/۰۵ درصد  | Topicort       | دزوکسی‌متازون                     | متوسط        |
| انقباض یافته  | کرم و پماد ۰/۰۲۵ درصد  | Synalar        | فلوسینولون استوناید               | متوسط        |
| انقباض یافته  | کرم و پماد ۰/۰۵ و ۰/۰۲۵ درصد، لوسیون ۰/۰۵ درصد، چسب $4\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | Cordran        | فلوراندرونولید                    | متوسط        |
| ۲۰۰۳/۱۱/۱۴<br>(۲۰۰۴/۵/۱۴) ped   | کرم ۰/۰۵ درصد و پماد ۰/۰۰۵ درصد  | Cutivate       | فلوتیکازون پروپیونات              | متوسط        |
| انقباض یافته  | پماد و محلول ۰/۱ درصد  | Locoid         | هیدروکورتیزون بوتیرات             | متوسط        |
| انقباض یافته  | کرم و پماد ۰/۲ درصد  | Westcort       | هیدروکورتیزون والرات              | متوسط        |
| ۰۶/۱۰/۲ Cr<br>۰۷/۴/۲ Cr ped<br>۰۷/۵/۲۱ Oint<br>Oint<br>۰۷/۱۱/۲۱ ped<br>N/A (Lotion) | کرم و پماد و لوسیون ۰/۱ درصد   | Elocon         | مومتازون فوروات                   | متوسط        |

## ادامه جدول ۱

| قدرت اثر | نام ژنریک               | نام تجاری                         | فرمولاسیون های قوی                           | انقضای انحصار |
|----------|-------------------------|-----------------------------------|--|---------------|
| متوسط    | تریامسینولون استوناید   | Aristicort, Aristosort A, Kenalog | کرم و پماد ۰/۱ و ۰/۰۲۵ درصد، لوسیون ۰/۱ درصد | انقضا یافته   |
| ضعیف ۴-  | آکلوماتزون دی پروپیونات | Aclovate                          | کرم و پماد ۰/۰۵ درصد                         | انقضا یافته   |
| ضعیف     | دزونید                  | Tridesilon, DesOwen               | کرم و لوسیون ۰/۰۵ درصد                       | انقضا یافته   |
| ضعیف     | دگزامتازون              | Decadron                          | اژوسل ۰/۰۱ و ۰/۰۴ درصد                       | انقضا یافته   |
| ضعیف     | سدیم فسفات              | Decadron                          | کرم ۰/۱ درصد                                 | انقضا یافته   |
| ضعیف     | فلوسینولون استوناید     | Synalar                           | کرم و محلول ۰/۰۱ درصد                        | انقضا یافته   |
| ضعیف     | هیدروکورتیزون           | Hytone, Nutracort, Penecort       | کرم و پماد و لوسیون ۰/۵ و ۱ و ۲/۵ درصد       | انقضا یافته   |
| ضعیف     | هیدروکورتیزون استات     | Cortaid                           | کرم و پماد ۰/۵ و ۱ درصد                      | انقضا یافته   |

\* درجه بندی قدرت اثر نسبی فرآورده های تجاری بر اساس آزمون های تنگ کنندگی عروق (شدت و مدت رنگ پریده ماندن پوست سالم) می باشد. توانایی تنگ کردن عروق همیشه با اثربخشی بالینی همراه نمی باشد. شامپوها و کفها در این جدول قید نشده اند.

دارای اثرات مشابه یکی از دو دسته فوق است که خود را بیشتر نشان می دهد.

اما اکثراً واجد درجاتی از هر دو خاصیت مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی را می باشند که با افزایش جذب سیستمیک، اثرات متفاوتی را نشان می دهند.

چون طبقه بندی فرآورده های استروئیدی در دسترس، اثرات فیزیولوژیک متنوع و گسترده ای را نشان میدهد، لذا در بالغین برای استفاده های متفاوتی به کار می روند.

لازم است پزشک به منظور ایجاد حداکثر اثرات درمانی و حداقل عوارض جانبی چه سیستمیک و چه موضعی، ترکیب صحیح را انتخاب نماید.

نه تنها نحوه و روش استفاده ترکیب باید مشخص باشد (موضعی، خوراکی، چشمی، استنشاقی، تزریقی، رکتال) بلکه حاملی که ماده موثره در آن پخش می شود نیز باید بر حسب

فعالیت متابولیک کربوهیدرات ها، پروتئین ها و لیپیدها، گلوکز خون کبد و متابولیسم گلیکوژن و پاسخ های ضد التهابی و سرکوب کننده سیستم ایمنی دخیل هستند. خواص ضد التهابی این ترکیبات در پزشکی جدید بسیار با اهمیت است تا حدی که سایر عملکردهای این ترکیبات را تحت الشعاع قرار داده و به عنوان عوارض جانبی مطرح می شوند. (به جز خاصیت سرکوب کنندگی سیستم ایمنی) به استثنای هورمون های جنسی که آن ها نیز محصولات قشر فوق کلیه می باشند، این اثرات اصلی تمایل به همپوشانی دارند. به خصوص هنگامی که جذب سیستمیک با استفاده از دوز بالاتر دارو، استفاده از داروی با قدرت اثر بیشتر و دوره درمان طولانی تر، استفاده در محل هایی که جذب بیشتری دارند و افزایش دفعات مصرف، افزایش می یابد.

می توان گفت هر استروئید به طور ذاتی

پاسخ‌های التهابی و ایمنی اثرات تنظیمی خود را اعمال می‌کنند.

کورتیکوستروئیدها مکانیسم‌های ترجمه‌ای و بعد از ترجمه که پروتئین‌ها ساخته، پردازش و از سلول خارج می‌شوند را تحت تاثیر قرار می‌دهند. برخی از این عملکردها وابسته به دوز استروئید است.

ملکول‌های استروئید برای عبور از سد خونی - مغزی به حد کافی لیپوفیل هستند.

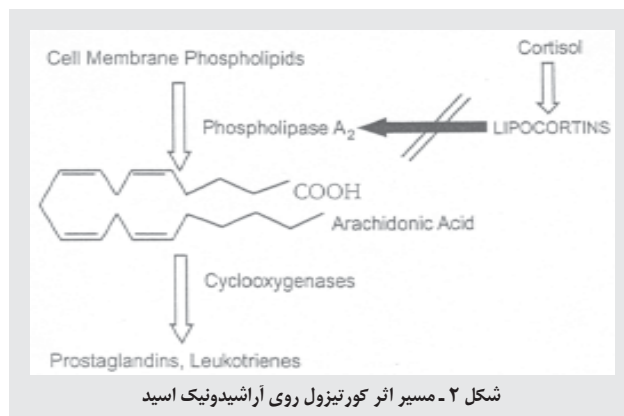
هر چند رسپتورهای آدرنوکورتیکوستروئیدی در اغلب سلول‌ها حضور دارند، اما سلول‌هایی که منشا لنفوئیدی دارند بیشتر تحت تاثیر قرار می‌گیرند. درمان منجر به لنفوپنی شده و عملکردهای سلول‌های T، سلول‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مانند سلول‌های اندوتلیال، میکروگلیا و دندریتیک را متاثر می‌کند. زمانی که گلوکوکورتیکوئیدها رونویسی را افزایش می‌دهند، تولید یک گروه از لنفوکاین‌ها بیشتر می‌شود در حالی که تولید سایر لنفوکاین‌ها کاهش می‌یابد و سرکوب می‌شود.

بیماری و شدت بیماری به درستی انتخاب شود چون حامل به طور چشمگیری توانایی مواد را برای نفوذ به پوست، دسترسی به گردش خون سیستمیک و تحریک رسپتورهای مرکزی، تحت تاثیر قرار می‌دهد.

### ■ مکانیسم اثر

مکانیسم اثر بیوشیمیایی استروئیدها با توجه به عملکرد کورتیزول بیان می‌شود که تولید لیپوکورتون‌ها را از طریق مکانیسم رسپتور گلوکوکورتیکوئیدی زیاد می‌کند تا فعالیت فسفولیپاز A<sub>2</sub> را مهار کند ( شکل ۲). مهار فسفولیپاز A<sub>2</sub> تولید پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و مدياتورهای التهابی را که از طریق اثر سیکلواکسیژنازها روی آراشیدونیک اسید به دست می‌آیند، مختل می‌نماید.

رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی در غشاء سلول‌های و سیتوپلاسم قرار دارند. کورتیکوستروئیدها با تقویت یا سرکوب رونویسی ژن‌ها در سلول‌های درگیر در



شکل ۲ - مسیر اثر کورتیزول روی آراشیدونیک اسید

مشکل ساز باشد. ترکیباتی که لیپوفیل تر هستند قدرت خروج بیشتری از حامل داشته، نفوذ پوستی بیشتری را نشان می دهند.

### ■ شیمی ترکیبات

ساختمان شیمیایی گلوکوکورتیکوئیدها فعالیت بیولوژیک را نشان می دهد و تنوع ترکیبات با ساختمان های مختلف برای تقویت عملکرد گلوکوکورتیکوئیدی و کاهش اثرات مینرالوکورتیکوئیدی به کرات مطالعه شده اند. چنین تغییرات ساختمانی، طول اثر و قدرت نفوذ پوستی را نیز تغییر می دهد. شکل ۳ ترکیبات متنوعی را نشان می دهد که به نظر می رسد خواص ضد التهابی بیشتری نسبت به اثرات مینرالو کورتیکوئیدی دارند.

چون رسپتور گلوکوکورتیکوئیدی هم اثرات ضد التهابی و هم اثرات متابولیک گلوکوکورتیکوئیدها را واسطه گری می کند، مشتقات ساختمانی مختلف نمی توانند به طور کامل اثرات ضد التهابی را جدا از اثرات متابولیک یا مهار محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال را نشان دهند.

این ارتباطات و سایر مطالعات نشان می دهند برای این که گلوکوکورتیکوئیدها عملکرد ضد التهابی بیشتری داشته باشند ساختمان آن ها چه تغییراتی می بایستی داشته باشد:

- ساختمان استروئیدی ترانس
- حضور  $\Delta^4$  - ۳ - کتو،  $11\beta$  هیدروکسیل،  $17\beta$  هیدروکسیل
- مسطح بودن حلقه A بدون از دست دادن گروه متیل ۱۹

در حالی که سلول های B و لنفوسیت های T شدیداً تحت تاثیر کورتیکواستروئیدها قرار می گیرند، رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی ماکروفاژها سه برابر می شود. سلول های Scavenger یا ماکروفاژها اکنون به عنوان سلول های پیش التهابی اولیه تشخیص داده شده اند به خصوص وقتی آنتی بادی ها و کمپلمان در پیام رسانی آسیب درگیر هستند. بنابراین گلوکوکورتیکوئیدها بدون توجه به روش تجویز، هم موضعی (در صورت تزریق) و هم سیستمیک پاسخ های ایمنی را کاهش می دهند به گونه ای که مقداری از دارو که در هر روش جذب سیستمیک می یابد به تنهایی مساله دردسرساز در نفوذ و تماس با این داروهاست. همواره در تجویز و استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها می توان درجاتی از جذب مرکزی را انتظار داشت.

### ■ قدرت اثر، اثر بخشی و فراهمی

#### زیستی

در ابتدا ضروری است فرق میان قدرت اثر (جدول ۱) و اثر بخشی را برای بیماری یا محل خاصی، بدانیم. ماده ای که قدرت اثر کمتری دارد می تواند اثر بخشی خوبی داشته باشد در حالی که عوارض جانبی (جدول ۲) کمتری دارد. مساله اصلی در مورد استفاده از کورتیکواستروئیدها حول ایجاد تعادل میان ایجاد اثر مطلوب و اثر بخشی و قدرت نسبی دارو و به طور هم زمان کاهش جذب سیستمیک و نهایتاً عوارض جانبی، می گردد هر چند عوارض جانبی موضعی (جدول ۳) نیز می تواند

□ جاننشینی هالوژن ها در موقعیت های  $9\alpha$ ،  $6\alpha$ ،  $16\alpha$  ( $F > Cl > Br$ )

نه تنها شیمی دارویی ماده فعال و محل گیرنده ها و واکنش آن ها با لیگاند بایستی در نظر گرفته شود بلکه اثر حامل یا ماده سوسپانسیون کننده نیز به همان اندازه می تواند موثر باشد همان طور که محل استفاده، نفوذ پذیری پوست و محل تجمع رسپتورها اهمیت دارند.

### ■ حامل دارو

از آنجایی که حامل بخش عمده فرمولاسیون های موضعی را تشکیل می دهد، انتخاب حامل در فرآورده های موضعی بسیار مهم است. حامل ایده آل می بایستی به راحتی استفاده و به راحتی پاک شود، از نظر آرایشی قابل قبول باشد، محرک نبوده، با مواد موثره سازگار باشد و به راحتی ماده موثره را آزاد نماید.

طبق یک قاعده کلی، پمادها و ژل ها از کرم ها و لوسیون ها قدرت اثر بیشتری دارند. مع هذا، برخی حامل های کرم به منظور افزایش قدرت اثر به اندازه حامل های پوشاننده، تقویت شده اند. (جدول ۱)

مایعات به عنوان حلال دارو به کار رفته و اثر خنک کنندگی و خشک کنندگی را ایجاد می نمایند. لوسیون ها به عنوان یک ماده سوسپانسیون کننده با چربی دوستی کم در نظر گرفته می شوند که برای استفاده در مقادیر حداقل روی قسمت وسیع یا مو دار یا برای درمان زخم های ترشح دار کاربرد دارند.

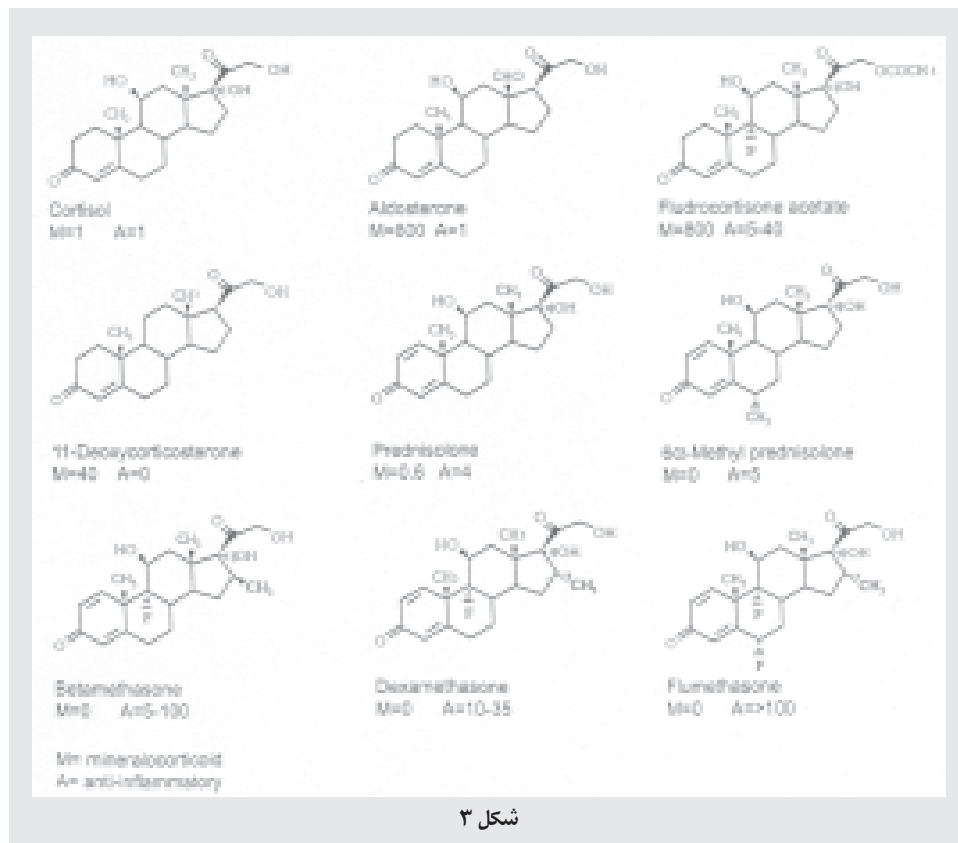
با افزایش وسعت موضع مصرف و یا دوره مصرف، خطر بروز عوارض جانبی افزایش می یابد.

ژل ها پلیمرهای نیمه جامد حاوی آب، هستند که اجازه نفوذ بیشتری را نسبت به لوسیون ها داشته و قابل استفاده در مناطق مو دار بدن نیز می باشند.

کرم های قابل اختلاط با آب (هم امولسیون آب در روغن و هم روغن در آب) شاید برای زخم های مرطوب یا ترشح دار یا در مناطق چین دار ملتهب مناسب تر بوده و اغلب از نظر زیبایی مقبول تر هستند.

در استفاده از کرم های روغن در آب، آب تبخیر می شود و لایه نازکی از دارو روی پوست باقی می ماند ولی این عمل می تواند منجر به خشکی پوست شود. استفاده از مرطوب کننده ها می تواند این اثر را کاهش دهد. محافظت کننده هایی که در این کرم ها به منظور جلوگیری از رشد میکروبی مصرف می شوند، می توانند منجر به درماتیت تماسی آلرژیک شوند. امولسیون های آب در روغن، آب کمتری داشته و خاصیت نرم کنندگی و مرطوب کنندگی بیشتری دارند.

پمادها به طور کلی به خاطر ماهیت پوشانندگی که به طور طبیعی دارند قوی تر و موثرتر از سایر حامل ها هستند. پمادها ندرتاً در کشاله ران، زیر بغل یا چین خوردگی های پوست، مناطقی که پوست نازک و حساس به خیس شدن است و در فولیکولیت، به خاطر ترس از عوارض سیستمیک متعاقب استفاده می شوند. پایه پماد هم می تواند چرب و نامحلول در آب



شکل ۳

سالیسیلیک به حامل می تواند منجر به افزایش نفوذ پذیری شود.

سایر ادوات افزایشده جذب با سیستم پوشانندگی که شاید در شرایط خاص مناسب باشند شامل خیساندن محل مورد نظر در آب قبل از استفاده، مالیدن دارو در محل مورد نظر، پوشانیدن محل با یک پوشش پلاستیکی و یا حتی استفاده از دستکش پلاستیکی برای دست ها، کیسه پلاستیکی برای پاها یا کلاه های شنا برای پوست سر می باشند. به منظور اطمینان از پوشانندگی کامل، می توان لبه های ادوات

مانند وازلین و هم محلول در آب مانند پلی اتیلن گلیکول باشد.

پمادهای چرب هر چند در هیدراتاسیون پوست دخالتی ندارند، از تبخیر آب پوست جلوگیری کرده، طبقه شاخی را مرطوب نگه می دارند، بنابراین در کل برای استفاده در زخم های خشک و پوسته دار ترجیح داده می شوند.

هر گاه اثر پوشانندگی موضعی بیشتری لازم باشد، در محل هایی با پوست ضخیم مانند کف پا و دست، به کار بردن نایلون پوشاننده یا پانسمان هیدروکلوئید یا افزودن اوره و اسید



مذکور را کاملاً محکم کرد.

ادوات پوشاننده مناسب می‌توانند در طول شب مصرف شوند ولی نباید بیشتر از ۱۲ الی ۲۴ ساعت مصرف شوند و نیز نباید با کورتیکواستروئیدهای موضعی بسیار قوی اثر استفاده کردند.

هر عملی جهت افزایش نفوذ دارو منجر به افزایش جذب سیستمیک شده، عوارض جانبی را قابل توجه مینماید. افزایش جذب دلیل واضحی برای احتیاط و کوتاه کردن دوره درمان است.

## ■ بیمار

به وضوح می‌توان فهمید که با افزایش طول درمان و وسعت محل تحت درمان میزان جذب دارو افزایش می‌یابد. این امر خطر ویژه‌ای را متوجه کودکان می‌نماید که اثرات هورمونی آن‌ها بایستی دقیق‌تر ارزیابی گردد و به علاوه سطح بدن نیز می‌تواند تا اندازه‌ای در بزرگسالان با چته کوچک مورد توجه قرار گیرد. نوزادان نارس پوست نازکی دارند که جذب را تسهیل می‌نماید. سالمندان نیز پوست نازکی دارند که با استروئیدهای خیلی قوی نازک‌تر شده، منجر به آتروفی بیشتر و پورپورا می‌شود.

داروهایی که از پوست سالمندان با تاخیر پاک می‌شوند، اثرشان تشدید می‌شود. در این دسته از بیماران استروئیدهایی با قدرت اثر کمتر استفاده می‌شوند.

در حالی که استفاده از فرآورده‌های با قدرت اثر کم یا متوسط در کل منجر به ایجاد عوارض

جانبی سیستمیک نمی‌شود، استفاده این فرآورده‌ها در کودکان جذب سیستمیک را افزایش می‌دهد و به علاوه منجر به افزایش احتمال بروز عواقب هورمونی نابجا می‌گردد. هنگام استفاده از استروئیدها در نوزادانی که دچار ادرار سوختگی شده اند، می‌بایستی احتیاط‌های خاصی صورت گیرد. عموماً کورتیکواستروئید درمانی نوزادان و کودکان بایستی با فرآورده‌های ضعیف‌تر و بدون فلوئور باشد و ضمناً تحت نظر پزشک متخصص کودکان صورت گیرد.

لازم به یادآوری می‌باشند که کورتیکواستروئیدهای موضعی از غشاهای سلولی عبور می‌کنند و با رسپتورهای سیتوپلاسمی پوست و زیر جلد واکنش می‌کنند که بدین ترتیب اثرات درون سلولی مشابه با کورتیکواستروئیدهای مصرف شده به طور سیستمیک دارند.

## ■ زخم

به عنوان یک راهنمایی کلی می‌توان گفت زخم‌های پوستی با ضخامت زیاد، هیپرکراتینیزه، ترک خورده و سخت شده، با کورتیکواستروئیدهای قوی و خیلی قوی که به فرم پماد هستند به خوبی درمان می‌شوند. زخم‌های پوستی باریک، عمیق و التهاب‌دار اغلب به کورتیکواستروئیدهای ضعیف تا متوسط پاسخ می‌دهند. برای صورت و نواحی چین‌دار ملتهب و نیز در استفاده برای منطقه وسیعی از پوست، فرآورده‌های با قدرت اثر کم ترجیح دارند.

این امر می تواند عواقب زیر را به دنبال داشته باشد.

#### □ سندروم کوشینگ

سندروم کوشینگ مجموعه ای از اختلالات بالینی است که توسط تماس طولانی بافت ها با مقادیر زیادی کورتیزول ایجاد می شود به طور طبیعی هیپوتالاموس هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH) را آزاد می کند که منجر به ترشح ACTH از غده هیپوفیز می شود. ACTH غده فوق کلیه را تحریک می کند که سبب آزاد شدن کورتیزول به گردش خون می شود. آزاد شدن مقادیر معین و تنظیم شده کورتیزول برای عملکردهای طبیعی پایه ضروری می باشد که به حفظ فشار خون و اعمال قلبی عروقی، کاهش پاسخ های التهابی سیستم ایمنی، متعادل کردن اثرات انسولین در تجزیه قند برای کسب انرژی، تنظیم متابولیسم پروتئین ها، کربوهیدرات ها و چربی ها کمک می نماید.

با مقادیر طبیعی کورتیزول خون، هیپوتالاموس و هیپوفیز مقادیر کمتری CRH و ACTH آزاد می کنند تا به تنظیم دقیق مقدار



شکل ۴- چربی نیمه فوقانی بدن در بیماری کوشینگ

پایه های کرم در این درماتوزهای حاد یا تحت حاد ارجحیت دارند. برای زخم هایی که روی پوست سر و یا سایر نواحی مودار بدن هستند، محلول ها، ژل ها، امولسیون ها یا اسپری ها حامل های مقبول تری هستند.

#### ■ عوارض جانبی استروئیدهای موضعی

##### □ عوارض جانبی سیستمیک در درمان با استروئیدهای موضعی

عوارض جانبی ناخواسته زیر به دنبال مصرف کورتیکواستروئید های سیستمیک گزارش شده اند و عموماً در استفاده سیستمیک و طولانی مدت رخ می دهند. به علاوه هم اکنون به وضوح می توان گفت استفاده از هر کورتیکواستروئیدی روی پوست توانایی جذب سیستمیک را دارد.

کاهش تماس و کاهش قدرت اثر دارو، در صورت امکان، به طور کلی عوارض سیستمیک فرآورده های موضعی را کاهش می دهد ولی انتظار می رود حتی حداقل تماس هم قدرت ایجاد عوارض سیستمیک را داشته باشد.

تقویت اثر، افزایش سطح مورد درمان و یا افزایش طول درمان و استفاده از کورتیکواستروئیدها در محل هایی که جذب بالا دارند منجر به افزایش احتمال بروز اختلالات سیستمیک می شود و هر گاه نیمه عمر پلاسمایی توسط اثرات فیزیولوژیک افزایش یابد، تجویز گلوکوکورتیکوئید های اگزوزن از هر طریقی می تواند تولید اندوژن کورتیزول طبیعی (۱۰ میلی گرم در روز) را سرکوب کند.



شکل ۶- شیارهای عمیق یا استریا (Striae)

تحریک پذیری، اضطراب و افسردگی عمده ترین عوارضی هستند که بیماران از آن شکایت دارند.

#### □ سوء جذب کلسیم

به خاطر کاهش در جذب کلسیم، کاهش تولید هورمون های جنسی و کاهش تشکیل استخوان، استفاده از کورتیکواستروئیدهای سیستمیک عامل اول مستعد کننده پوکی استخوان به شمار می روند. تخمین زده می شود که ۵۰-۳۰ درصد بیماران که گلوکوکورتیکوئید دریافت می کنند متحمل شکست استخوان های اسکلتی می شوند و این خطر در سنین بالای ۵۰ سال و زنان یائسه که به طور طبیعی تولید هورمون های جنسی در آن ها کاهش یافته، کسانی که تحرک کمی دارند و توانایی ورزش کردن را ندارند، افزایش می یابد.

افراد سیگاری و الکلی نیز در معرض این خطر هستند. درمان های جدیدتر برای کاهش تشکیل استخوان مانند بی فسفونات ها جهت این بیماران ممکن است مناسب باشد، همچنین کلسیم با دوز روزانه ۱۵۰۰ میلی گرم و ویتامین D به میزان ۴۰۰ واحد مصرف می شوند. متاسفانه، تدبیر استفاده منقطع کورتیکواستروئیدها از پوکی استخوان در

کورتیزول ترشح شده توسط غده آدرنال کمک نمایند که به مقادیر مورد نیاز روزانه بدن برسد. علائم بالینی سندروم کوشینگ شامل چاقی نواحی فوقانی بدن (شکل ۴)، صورت گرد (Moon face) و تجمع چربی زیاد در اطراف گردن (شکل ۵) و دست و پای لاغر می باشد. کودکانی که دچار این عارضه هستند چاق بوده، کاهش رشد نشان می دهند. پوست شکننده و نازک می شود و به راحتی کبود می شود و بهبود زخم روند کندی را در پیش



شکل ۵- صورت گرد و چربی گردن در بیماری کوشینگ پیشرفته

می گیرد. شیارهای صورتی (شکل ۶) روی شکم، باسن، ران ها، بازوها و سینه ظاهر می شود. استخوان ها ضعیف شده و حتی فعالیت های عادی منجر به درد پشت و شکستن دنده ها و ستون مهره ها می شود. اکثر قربانیان خستگی شدید، ضعف عضلانی، افزایش فشار خون و قند خون (که هر دو به سختی کنترل می شوند) و افزایش کاتابولیسم پروتئین ها را تجربه می کنند که تمامی این اثرات منجر به اختلالات متابولیک می شود.

بیماران مستعد جلوگیری نمی‌کند.  
می‌باشد. این مشکل در بیمارانی که سابقه فشار خون دارند و یا سن بیشتری دارند شایعتر است.

#### □ مشکلات پوستی

توزیع مجدد چربی زیر پوست، خونریزی و کبودی زیر جلدی، شکاف‌های آتروفیک، آکنه، هیرسوتیسم و افزایش حساسیت به عفونت، مشکلات محتمل استفاده طولانی مدت از گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند.

#### □ مشکلات متابولیکی

تغییر متابولیسم لیپیدها و کربوهیدرات‌ها ممکن است منجر به افزایش قند خون گردد که این عمل با افزایش گلوکونئوز صورت می‌گیرد. با قطع مصرف دارو این عارضه از بین می‌رود ولی دیابت و عدم تحمل گلوکز از عواقب این مسئله هستند. به همین صورت افزایش چربی خون همراه با افزایش کلسترول و تری‌گلیسریدها دیده می‌شود. تغییرات حجم مایعات بدن و کنترل الکترولیت‌ها منجر به آلکالوز هیپوکالمیک، ادم و افزایش فشار خون می‌شود.

#### □ مشکلات CNS

ناراحتی‌هایی که سیستم اعصاب مرکزی را درگیر می‌کنند شامل دسته وسیعی از اختلالات رفتاری مانند عصبی بودن، بی‌خوابی، ناپایداری خلقی، تغییرات روان و حتی سایکوز استروئیدی و تمایل به خودکشی می‌باشد.

قطع ناگهانی در مصرف با دوزهای بالا، با علائم سندروم محرومیت همراه است که شامل تب، درد عضلانی، درد مفاصل و کسالت می‌باشد. اغلب مشکلات CNS برگشت پذیر

بیماران مستعد جلوگیری نمی‌کند.

#### □ مشکلات چشمی

با استفاده طولانی مدت از کورتیکواستروئیدها احتمال بروز کاتاراکت پیش می‌آید و افزایش فشار داخل چشم می‌تواند ایجاد گلوکوم را تسریع کند. در این مقوله کودکان در معرض خطر بیشتری هستند.

در حالی که قطع مصرف گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند فشار داخل چشم را کاهش دهد، پیشرفت کاتاراکت اغلب پس از قطع گلوکوکورتیکوئیدها ادامه می‌یابد.

#### □ مشکلات معده‌ای - روده‌ای

مشکلات معده‌ای روده‌ای هنگام درمان با گلوکوکورتیکوئیدها خیلی ناشایع نیست. به خصوص اگر درمان با دوزهای بالا و به مدت طولانی صورت گیرد. اما این ارتباط هنوز به طور کامل کشف نشده است. بیماری اولسر پپتیک، زخم‌های ایجاد شده توسط گلوکوکورتیکوئیدها، افزایش ترشح اسید معده و مهار سنتز پروستاگلاندین همگی رخداد‌های معمول در ارتباط با درمان گلوکوکورتیکوئیدی هستند. تا انجام مطالعات بیشتر، پیشگیری و رعایت احتیاط در بیماران در معرض خطر مانند کسانی که سابقه PUD (Peptic Ulcer Disease) دارند یا به طور همزمان NSAID مصرف می‌کنند، لازم است.

#### □ مشکلات قلبی - عروقی

افزایش فشار خون یک رویداد نسبتاً شایع در بیمارانی که گلوکوکورتیکوئیدهای آندوزن آنها بیش از حد است و یا در بیمارانی که گلوکوکورتیکوئید‌هایی با فعالیت

**جدول ۲ - عوارض جانبی سیستمیک استروئیدهای موضعی**

- سرکوب غده فوق کلیه (محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - فوق کلیه)
- آب مروارید و گلوکوم (با استفاده در چشم)
- اثرات روی سیستم اعصاب مرکزی
- سندروم کوشینگ
- مشکلات معده‌ای - روده‌ای
- مهار رشد
- افزایش قند خون و حضور قند در ادرار
- افزایش فشار خون
- پوکی استخوان

هستند ولی علائم سندروم محرومیت سبب می‌شود از روش قطع آرام آرام و تدریجی استفاده شود.

**□ سایر موارد**

مصرف گلوکوکورتیکوئیدها توسط کودکان منجر به بروز کوتولگی (کاهش رشد) می‌شود. کورتیکواستروئیدهای موضعی سبب ایجاد اختلالات آدرنال می‌شوند که پس از استفاده منقطع و نامنظم از کورتیکواستروئیدهای قوی اثر دیده می‌شوند. علائم این اختلال مشابه بیماری آدیسون (ضعف، کاهش وزن، افت فشار خون و اختلالات معده‌ای، روده‌ای) است.

**■ عوارض جانبی موضعی در درمان با کورتیکواستروئیدهای موضعی:**

عوارض جانبی سیستمیک با استفاده صحیح از کورتیکواستروئیدهای موضعی نادر هستند. عوارض جانبی موضعی بیشتر رخ می‌دهند و با استفاده از کورتیکواستروئیدهای قوی اثر شایع‌تر هستند.

**□ آکنه**

استفاده از استروئیدهای موضعی به مدت بیش از یک ماه منجر به تشدید آکنه و یا بروز آکنه استروئیدی، پاپول‌های ملتهب یا پوسچول‌هایی روی فولیکول‌های موهای بازو و تنه می‌گردد.

**□ درماتیت تماسی آلرژیک**

آلرژی تماسی نسبت به کورتیکواستروئیدهای موضعی بیشتر از قبل مشاهده می‌شود. شیوع این آلرژی ۵ - ۲ درصد بیمارانی است که با درماتیت تماسی به بیمارستان مراجعه می‌کنند. هنگامی که بیمار بهبود نمی‌یابد یا درمان با کورتیکواستروئید موضعی درماتیت وی را تشدید می‌کند می‌بایستی به آلرژی مشکوک شد. همچنین می‌توان به منظور پیش‌بینی آلرژی قبل از مصرف کورتیکواستروئید آزمون پوستی انجام داد.

**□ آتروفی**

فرآورده‌های موضعی این دسته، تمایل به نازک کردن اپیدرم و درم دارند. نازک شدن پوست منجر به تاندنژکتازی، ایجاد ترک پوست و پورپورا می‌شود. فیبرهای کلاژن آتروفیک پوست پاره شده، مقاومت رگ‌ها از بین می‌روند که این امر سبب شکنندگی پوست شده و سهولت پارگی رگ و یا کبودی را به دنبال دارد. این تغییرات در محل‌های تا شونده بدن بیشتر مشهود است.

**□ پرمویی**

در استفاده مزمن و طولانی از استروئیدها پرمویی صورت و بدن مشاهده می‌شود.

## ■ استفاده از استروئیدهای موضعی

### روی صورت

کورتیکواستروئیدها با سرعت‌های مختلفی از نواحی مختلف بدن جذب می‌شوند. صورت به دلیل طبقه شاخی نازکی که دارد، در پاسخ به استروئیدهای قوی که علیرغم مصرف زیاد در نواحی دیگر بدن بی‌خطر باشند، غیر عادی عمل می‌کند. هیدروکورتیزون و ترکیبات معادل آن قوی‌ترین استروئیدهایی هستند که می‌توانند روی صورت مصرف شوند. اما ناحیه مورد درمان، دوز نهایی و دوره مصرف همگی بایستی کاهش یابند.

استفاده از فرآورده‌های قوی‌تر روی صورت منجر به ایجاد درماتیت اطراف دهان (شکل ۷) و سندروم روزاسه (iatrosacea) می‌شود که می‌تواند به زخم‌های آکنه‌ای شکل تبدیل شود.

جدول ۳- عوارض جانبی موضعی استروئیدهای موضعی

|                                  |
|----------------------------------|
| ■ آکنه، فولیکولیت، روزاسه        |
| ■ تشدید عفونت‌های پوستی          |
| ■ آتروفی اپیدرم و درم            |
| ■ درماتیت تماسی آلرژیک           |
| ■ تأخیر در بهبود زخم             |
| ■ گرانولومای گلوئیتال            |
| ■ پرمویی                         |
| ■ هیپوپپیگمانتاسیون              |
| ■ درماتیت اطراف دهان و چشم       |
| ■ پورپورا                        |
| ■ عفونت‌های ثانویه               |
| ■ ترک خوردن و ایجاد شیار در پوست |
| ■ اریتم و تاننژ اکتازی           |

## □ هیپوپپیگمانتاسیون

استفاده از استروئیدهای موضعی به مدت بیش از یک ماه منجر به دپیگمانتاسیون پوستی می‌شود. پیگمان معمولاً پس از ۲-۱ ماه از قطع مصرف مجدداً ظاهر می‌گردد.

## □ گرانولوم گلوئیتال نوزادی

استفاده از استروئیدهای موضعی در ادرار سوختگی نوزادان (که پوششی از پلاستیک روی آن را می‌گیرد) ندول‌های قرمز-بنفش با زخم‌های دائمی ایجاد می‌نماید.

## □ درماتیت اطراف دهان

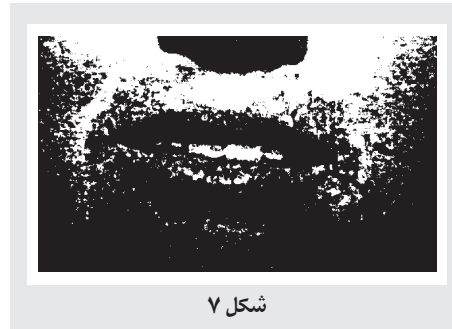
این دسته از پاپول‌های خارش‌دار یا کوچک و یا پوستول‌های قرمز پوسته‌دار در ناحیه اطراف دهان اغلب در خانم‌هایی که استروئیدهای موضعی مصرف می‌کنند، دیده می‌شود.

## □ افزایش حساسیت به عفونت‌های

### پوستی

واضح است که هر ترکیبی منجر به کاهش فعالیت سیستم ایمنی در بافت‌های موضعی شود، ابتدا به عفونت را تسهیل می‌نماید. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها منجر به پوشاندن علائم عفونت و کاهش مقاومت به عفونت می‌شود. عفونت‌های فرصت طلب شامل فولیکولیت استافیلوکوکی، کاندیدیاز و درماتوفیتوز است. استفاده در محل‌های چین‌دار بدن و نیز پوشاندن محل با پانسمان پلی‌اتیلنی از فاکتورهای تشدیدکننده عفونت هستند.

استفاده استروئیدهای موضعی در عفونت‌های قارچی منجر به ضایعات عجیب و وسیع در پوست می‌شود.



شکل ۷

استروئیدی یا به کارگیری فرآورده های قوی تر که شرایط را بدتر می کنند، می گردد.

استروئیدهای قوی تر برای درمان کلونید و اسکسارهای هیپرتنسیو فیک پس از هیپرپیگمانتاسیون التهابی شدید متعاقب ضربه (تروما)، یا پیلینگ های شیمیایی مناسب هستند. ولی لازم است تمام پارامترهای استفاده کاملاً و به درستی اندازه گیری شوند تا از بروز روزاسه استروئیدی، عود بیماری و وابستگی جلوگیری کرده و یا آن را درمان نمایند.

مصرف کوتاه مکمل های استروئیدی سیستمیک می تواند ترک تدریجی آن استروئید را تسهیل نماید.

استروئیدهای قوی در بیماری هایی مانند دیسکوئید لپوس اریتماتوز، مناطق کوچکی از ویتیلیگو، لیکن اسکروز و آلوپشی آراتا موثر هستند. البته بیماری های شدیدتر درمان جدی تر با کورتیکواستروئید خوراکی و یا تزریقی را می طلبند.



جدول ۴ - جذب نسبی استروئیدهای موضعی

| مقدار جذب | ناحیه مصرف |
|-----------|------------|
| ۳۰ درصد   | پلک        |
| ۳۰ درصد   | واژن       |
| ۷ درصد    | صورت       |
| ۴ درصد    | زیر بغل    |
| ۱ درصد    | ساعد       |
| ۰/۱ درصد  | کف دست     |
| ۰/۰۵ درصد | کف پا      |



تلانژکتازی، اریتم، اندوراسیون و آتروفی شدید قابل برگشت از سایر عوارض مصرف این داروها روی صورت است.

درمان روزاسه، کاهش تدریجی قدرت اثر استروئید همراه با تجویز تتراسایکلین خوراکی و فرآورده های غیر استروئیدی موضعی می باشد. برای درمان و از بین رفتن زخم ها چندین ماه زمان لازم است.

همچنین استفاده از ترکیبات قوی تر روی صورت همراه با پدیده تاکی فیلاکسی می باشد که بهبود بالینی پس از یک دوره درمان به ظاهر موثر کاهش یافته، عود بیماری رخ می دهد.

استفاده منقطع استروئید، از تاکی فیلاکسی جلوگیری می کند. منظور از عود، وخیم تر شدن درماتوز اولیه است که به دلیل قطع ناگهانی کورتیکواستروئیدهای موضعی قوی رخ داده و معمولاً شدیدتر از نوع قبل از درمان با استروئید است.

اریتم بازگشتی به عنوان پیامدی از گشاد شدن بیش از حد رگ ها پس از قطع مصرف استروئیدها می باشد. این رخداد منجر به استفاده های نامناسب بیشتر، وابستگی

موضعی افزون بر ماده موثره باید ارزیابی شوند. قبلاً راجع به اثر حامل بحث شد. محافظت کننده‌ها نیز بایستی مورد ملاحظه قرار گیرند.

### ■ ترکیبات محافظت کننده

#### (Preservative)

هر فرآورده‌ای که حاوی آب باشد مستعد رشد میکروب بوده و نیازمند مواد محافظت کننده می‌باشد که از رشد میکروب جلوگیری کند. مگر این‌که فرآورده در ظروف یک‌بار مصرف باشد. کرم‌ها نیز نیازمند محافظت کننده‌ها (مانند: متیل و پروپیل پارابن، ایمیدازولیدینیل و دیازولیدینیل اوره، فنل‌ها) هستند که متاسفانه حساسیت‌زا هستند. فرآورده‌های تجویز شده در شرایط خاص مانند زمانی که فرآورده ظرف چند روز مصرف می‌شود، بدون محافظت کننده هم می‌توانند ساخته شوند.

چنین فرآورده‌هایی که حاوی آب هستند و برای مدتی می‌مانند، به سهولت آلوده و فاسد شده و منبع ایجاد عفونت می‌گردند. علاوه بر قدرت اثر ساده و تخریب کنترل شده مواد موثره و افزودنی، سازگاری این اجزا با حامل و مواد نگهدارنده ارزیابی شود و پذیرش بیمار برآورد گردد.

پایداری و عمر قفسه‌ای، به عدم تغییرات محسوس در مواد موثره در طول زمان بستگی دارد که این عمر منوط به عملکرد حامل و مواد مختلفی است که به منظور کاهش اکسیژناسیون، هیدروکسیلاسیون، تشکیل رادیکال آزاد و آلودگی به فرآورده افزوده می‌شوند.

### ■ فراتر از کورتیکواستروئیدهای

#### موضعی

در کنار کورتیکواستروئیدها، درماتیت آلرژیک اتوپیک به درمان با دسته جدیدی از داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی موضعی مهارکننده‌های کلسی نورین (Calcineurin) جواب می‌دهد.

پیکرولیموس و تاکرولیموس موضعی در مهار سلول‌های T، سلول‌های دندریتیک، مست سل‌ها و کراتینوسیت‌ها به اندازه کورتیکواستروئیدهای متوسط‌ال‌اثر موثرند. این ترکیبات آتروفی ایجاد نکرده و نیاز به مصرف کورتیکوستروئید را کاهش می‌دهند.

به علاوه می‌توان سرکوب‌گرهای تزریقی سیستم ایمنی که برای بزرگسالان با بیماری پسوریازیس که زخم‌های پلاکی مزمن و شدید دارند و علیرغم مصرف کورتیکواستروئیدهای موضعی پیشرفت کرده است و کاندیدای درمان سیستمیک یا فتوتراپی هستند، استفاده نمود. چندین فرآورده جدید بیولوژیک نیز می‌توانند در دوره‌های استراحت دارویی به طور سیستمیک استفاده شوند. برای درمان پسوریازیس خفیف تا متوسط هنوز نیاز به فرآورده‌های موضعی بهتر و بدون عارضه عود بیماری، تاکی فیلاکسی و بدون عوارض جانبی سیستمیک و پوستی از دسته کورتیکواستروئیدها وجود دارد.

### ■ سایر اجزای فرآورده‌های موضعی

در بررسی قدرت اثر، اثربخشی و عوارض جانبی فرآورده، سایر اجزای فرآورده‌های



عمر قفسه ای فرآورده های موضعی باید بازتابی از تخمین تخریب ماده موثره باشد که به طور رسمی در USP ذکر شده است؛ که می تواند تا ۱۰ درصد بالاتر از عمر قفسه ای اغلب فرآورده های تولیدی باشد. نوع ظرف نیز روی عمر قفسه ای تاثیرگذار است. قوطی نسبت به تیوب بخش زیادی از فرآورده را در معرض اکسیژن و آلاینده ها قرار می دهد و یک تیوب در باز نسبت به تیوب در بسته به تخریب و آلودگی حساس تر است. تمام مواد افزودنی عوامل خاص خود را دارند که کیفیت نهایی و عمر قفسه ای فرآورده های موضعی را تحت تاثیر قرار می دهند.

در این راستا اولین میزگرد Nordic به ریاست پروفسور Jan Walhberg اوایل سال ۲۰۰۳ در گوتنبرگ تشکیل شد تا راجع به مزایا و خطرات استفاده از محافظت کننده ها در فرآورده های آرایشی، بحث کنند و در پایان این جلسه نتایج زیر به دست آمد:

□ حضور محافظت کننده ها در فرآورده های آرایشی ضروری است مگر این که طراحی فرآورده و یا بسته بندی به گونه ای باشد که این نیاز را نفی کند.

□ از ایمنی استفاده از فرآورده های آرایشی در سطح جمعیت بایستی اطمینان حاصل شود.

□ جلب نظر افراد با استفاده از نام دقیق اجزا فرآورده بر روی بر چسب باشد.

□ مهارت های خاص سازندگان، ناظرین، محققین علوم پایه و بهداشت کاران باید به طور هماهنگ به کار گرفته شود تا اطمینان کافی از استفاده صحیح از محافظت کننده ها حاصل شود.

□ نیاز به پیشرفت مداوم ابزار، برآورد ریسک مصرف، پایش و آموزش مصرف کننده درباره مصرف مناسب محافظت کننده ها در فرآورده های آرایشی وجود دارد.

از میان محافظت کننده هایی که در فرآورده های پوستی به کار می روند می توان موارد زیر را نام برد:

بوتیل پارابن، دیازولیدینیل اوره، ایمیدازولیدینیل اوره، متیل پارابن، ارتو فنیل فنل، پروپیل پارابن، الکل های چوب، لانولین و آنتی بیوتیک های خاص.

غلظت های اندکی از این مواد را می توان به منظور بهبود خواص ممانعت کنندگی از رشد باکتری، پایداری فرآورده و افزایش عمر قفسه ای با هم مخلوط نمود.

چنین ترکیباتی از علل عمده ایجاد التهاب، خارش و درماتیت آلرژیک محسوب می شوند که مستقل از مواد موثره عمل می کنند.

برخی از این ترکیبات در حقیقت محصول متابولیسم پروتئین ها هستند که از طریق ادرار دفع می شوند و آکادمی درماتولوژی آمریکا آن ها را به عنوان علت اصلی درماتیت معرفی می کند.

ویتامین های آنتی اکسیدان مختلفی به وفور در فرآورده ها به عنوان جایگزین این ترکیبات استفاده می شوند تا ایمنی فرآورده را بیشتر نمایند و سازنده بتواند ادعا کند فرآورده طبیعی بوده و بدون استفاده از مواد سنتتیک تهیه شده است.

ویتامین A، ویتامین C، ویتامین E، روغن گریپ فروت، گام بنزوئین و پیکنوژنول

بوده و با قطع دارو سریعاً بهبود یابد یا شدید و تصادفاً کشنده باشد.

هنگام نسخه کردن دارو نه تنها بایستی داروی مصرفی و قدرت اثر آن مورد ملاحظه قرار گیرد، بلکه خصوصیات حامل، طول دوره درمان و محل مورد استفاده نیز می‌تواند درصد جذب سیستمیک و شدت عوارض جانبی را تحت تاثیر قرار دهد. در حالیکه انتظار می‌رود موادی با چربی دوستی کمتر، در استفاده معمولی حداقل ناراحتی را برای بیمار ایجاد نمایند، هیچ کدام از این فرآورده‌ها، ایمنی لازم را تحت تمام شرایط ندارند.

قدرت اثر کورتیکواستروئید مصرفی باید بر اساس وضعیت پاسخ درماتولوژیک بیمار انتخاب شود. در کل، از فرآورده با قدرت اثر کمتر که موثر باشد و در کوتاه‌ترین زمان ممکن استفاده نمایید.

مثال‌هایی از این مواد هستند که اغلب در فرآورده‌هایی که در بچ‌های کوچک و با عملیات تولیدی محدود به کار می‌روند و عمر قفسه‌ای فرآورده را کاهش می‌دهند.

در حالی که انتخاب مواد طبیعی در شرایط خاص به خصوص زمانی که بیمار نسبت به یک یا چند محافظت‌کننده موجود و قدیمی حساس است، مطلوب می‌باشد، ولی این مواد به دلیل طبیعی بودن عموماً عمر قفسه‌ای فرآورده را کم می‌کنند.

### نتیجه‌گیری

در حالی که ارزش گلوکوکورتیکوئیدها در درمان انواع مختلف حالات التهابی پوست اثبات شده است، بایستی در بیماران با احتیاط مصرف شود تا از اثرات نامناسب دارو جلوگیری شود. این اثرات ممکن است خفیف

#### جدول ۵- راهنمایی جهت نسخه کردن کورتیکواستروئیدهای موضعی

- ▶ اثر بخشی و عوارض جانبی کورتیکواستروئیدهای موضعی وابسته به قدرت اثر، مقدار مورد مصرف، دفعات مصرف، طول دوره درمان، حامل، محل استفاده، سن بیمار و وضعیت پوست در موضع استفاده دارد. لذا هنگام نسخه کردن کورتیکواستروئیدها این نکات بایستی مورد توجه قرار گیرد. در صورت تجویز این فرآورده‌ها برای استفاده روی صورت، محل‌های تاشونده، محل‌های با پوشش و در کودکان بایستی ملاحظات خاصی صورت گیرد.
- ▶ چند بار مصرف در روز به منظور بهبود ناراحتی پوستی لازم نمی‌باشد. فرآورده‌های قوی اثر یک بار در روز استفاده می‌شوند و در این صورت احتمال بروز تاکی فیلاکسی و عوارض جانبی موضعی کاهش می‌یابد. کورتیکواستروئیدهای موضعی به آرامی روی پوست به کار می‌روند و نیاز به ماساژ نیست.
- ▶ به‌طور کلی تا زمانی که مقدار کمتر از ۵۰-۴۵ گرم در هفته در بزرگسالان و کمتر از ۱۵ گرم در هفته در کودکان مصرف شود، سرکوب محور HPA رخ نخواهد داد. ولی چون این مقادیر در افراد متفاوت است، لذا باید هر فرد به‌طور جداگانه نسبت به بروز این عوارض ارزیابی شود. باید در صورت مصرف سیستمیک و یا بیشتر از ۵۰ گرم در هفته نسبت به سرکوب محور HPA توجه داشت.
- ▶ بهتر است از اختلاط استروئیدهای موضعی با سایر مواد خودداری شود.
- ▶ باید به بیمار آموزش داد تا از مصرف خودسرانه دارو پرهیز نماید.
- ▶ بیمار باید در زمینه مقدار استفاده از فرآورده و نحوه مصرف در موضع آموزش ببیند.

بیمار خود را در زمینه روش استفاده مناسب از فرآورده، مقادیر مورد استفاده و طول درمان راهنمایی کنید. اغلب یک یا دو بار استفاده در روز کافی است. درمان کوتاه مدت و منقطع با فرآورده‌های قوی اثر نسبت به درمان طولانی با فرآورده‌های ضعیف مفیدتر بوده، و سمیت کمتری به دنبال دارد.

پس از ۱۴ روز استفاده مداوم فرآورده‌های خیلی قوی یک هفته استراحت دارویی لازم است. پس از استفاده طولانی یا مصرف داروی قوی اثر، دارو را کم کم به سمت فرآورده ضعیف‌تر هدایت نموده یا با یک نرم کننده (emullient) جایگزین نمایید.

در کودکان، زمانی که استفاده از دارو در محل وسیعی صورت می‌گیرد و در محل‌هایی که به آسیب با استروئید حساس هستند مانند صورت، زیر بغل، محل‌های تاشونده، چین‌های پوستی و بیضه، از فرآورده‌های ضعیف استفاده نمایید.

کورتیکواستروئیدهای قوی اثر را برای زمانی که نسبت به مواد ضعیف‌تر مقاومت ایجاد شده نگه دارید. این فرآورده‌ها نباید بیش از ۲ هفته مداوم مصرف گردند و دوز مصرفی آن‌ها از هفته‌ای ۵۰ گرم بیشتر نشود. روی موضع استفاده را نپوشانید و بیمار را به طور دوره‌ای از نظر بروز سرکوب محور هیپوتالاموس - هیپوفیز-آدرنال (HPA) ارزیابی کنید (جدول ۵). به دلیل اثربخشی بی‌مناقشه و پیشرفت‌های جدید، کورتیکواستروئیدها به عنوان بزرگ‌ترین گروه دارویی مورد مصرف در درماتولوژی، جا باز کرده‌اند.

هنوز استروئید موضعی ایده‌آل با توانایی نفوذ در طبقه شاخی، اثر ضدالتهابی قوی محدود به پوست که سریع متابولیزه گردد یا علاوه بر این قدرت کمی برای رسیدن به غلظت‌های خونی بالا داشته باشد و عوارض جانبی کمی ایجاد نماید، مورد انتظار است. علیرغم این مساله، باید به بیمار اطمینان داد در صورت مصرف استروئیدهای ضعیف و متوسط‌الایثر و در مصرف کوتاه مدت بروز عوارض جانبی به ندرت خواهد بود و نیز فرآورده‌های قوی اثر باید تحت نظر پزشک و با احتیاط مصرف شوند.

#### منبع

L.Kendall shaw, pharmd - PDQ communication, inc. POBOX 3427-2003.

