

نقش گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی



دکتر مریم روشن پور، دکتر پانته‌آ سیار

شرکت داروسازی جابراین‌حیان

■ مقدمه

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی در کورتکس آدرنال ساخته می‌شوند و در خون ترشح می‌گردند. گلوکوکورتیکوئید طبیعی بدن هیدروکورتیزون (کورتیزول) می‌باشد که از کورتیزون سنتز می‌شود.

تاثیرات مثبت گلوکوکورتیکوئیدها در بیماران آسمی برای اولین بار در سال ۱۹۵۰ بررسی شد. پس از آن مطالعات زیادی بر روی اثرات درمانی گلوکوکورتیکوئیدها انجام گردیده است و گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک متعددی که نسبت به کورتیزول قدرت بیشتر و خواص مینرالوکورتیکوئیدی کمتری دارند، شناخته شده‌اند. اکنون گلوکوکورتیکوئیدها به عنوان

عواملی قدرتمند در درمان بیماری‌های التهابی و موثرترین داروهای ضدالتهاب در درمان آسم مطرح می‌باشند.

با وجود این که از شناسایی گلوکوکورتیکوئیدها زمان زیادی می‌گذرد ولی مکانیسم عمل آن‌ها هنوز کاملاً شناخته شده نیست و مطالعات اخیر نشان دهنده مکانیسم عمل پیچیده آن‌ها می‌باشد.

گلوکوکورتیکوئیدها برای تاثیر، نیازمند اتصال به رسپتور سیتوپلاسمی ویژه‌ای (GR) می‌باشند. تقریباً در تمام سلول‌های بدن رسپتور GR دیده می‌شود ولی تعداد این رسپتورها در سلول‌های مختلف ممکن است متفاوت باشد. رسپتور GR تقریباً از ۸۰۰ آمینواسید تشکیل شده و شباهت زیادی به رسپتورهای استروئیدی، دیگر رسپتورهای

هورمون‌های تیروئیدی و رسپتورهای رتینویک اسید دارد.

دو شکل متفاوت از رسپتور GR انسانی ($GR\alpha$ و $GR\beta$) وجود دارد.

■ تاثیرات سلولی و بالینی گلوکوکورتیکوئیدها در آسم

مطالعات متعددی تاثیر گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی را در التهاب برونش‌ها از طریق بررسی هوای بازدم، بیوپسی برونش و ... نشان داده‌اند. این مطالعات نشان داده‌اند که درمان گلوکوکورتیکوئیدی در بیماران مبتلا به آسم باعث کاهش تعداد سلول‌های التهابی و کاهش دفعات فعال شدن سلول‌های التهابی در راه‌های هوایی شده و همچنین باعث بهبود عملکرد ریه می‌شود. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها نشان داده که این‌ها نه تنها باعث کاهش علائم آسمی می‌شوند بلکه باعث کاهش تحرک‌پذیری برونش هم می‌شوند. برخلاف اثرات سریع مهارری اگونیست‌های β_2 گلوکوکورتیکوئیدهای مصرفی در تک دوز در جلوگیری از اسپاسم برونش ناشی از عوامل آلرژن موثر نیستند ولی در مهار پاسخ تاخیری کاملاً موثر هستند. در مقابل، درمان مزمن با کورتیکواستروئیدهای خوراکی یا استنشاقی حتی باعث تقلیل اسپاسم سریع برونش در مقابل عوامل آلرژن می‌شود که این مساله به اثرات ضدالتهابی گلوکوکورتیکوئیدها مربوط می‌باشد. همچنین گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی شدیداً باعث کاهش تحرک‌پذیری راه‌های هوایی در بیماران آسمی می‌گردد.

به‌طور معمول در بیماران مبتلا به آسم با فعالیت ریه زیر ۹۰ درصد، مواجه شدن با یک عامل محرک، منجر به واکنش آسمی سریع (EAR) با ویژگی کاهش شدید عملکرد راه‌های تنفسی در ۲۰-۱۰ دقیقه و ... می‌شود. علاوه بر این، در بعضی از بیماران واکنش آسمی تاخیری (LAR) که بسیار شدیدتر از واکنش سریع می‌باشد، دیده می‌شود. واکنش تاخیری معمولاً ۴ ساعت بعد شروع شده و در ۶-۸ ساعت به بیشترین شدت رسیده و گاهی تا ۲۴ ساعت به طول می‌انجامد. LAR با افزایش فعالیت نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها همراه می‌باشد و ممکن است یک مکانیسم پاتوفیزیکی برای القا و نگهداری فعالیت بالای برونش‌ها در بیماران آتوپیک باشد.

درمان پیشگیرانه با برونکودیلاتورها بر روی واکنش آسمی سریع (EAR) موثر است ولی این داروها باعث پیشگیری و یا درمان واکنش تاخیری نمی‌شوند. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها تغییری در EAR نمی‌دهد ولی از LAR پیشگیری می‌کند. از آنجایی که نقش التهاب در پاتوژن بیماری آسم بیشتر شناخته شده، گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی به عنوان داروهایی جهت درمان آسم مزمن مورد توجه بیشتری قرار گرفته‌اند. مهم‌ترین مشکل در آسم، راه‌های هوایی ملتهب می‌باشد. دلیل التهاب همیشه مشخص نیست. البته برای بسیاری از افراد، علت التهاب یک واکنش آلرژیکی خفیف دایم می‌باشد. اگر این واکنش شدید باشد، التهاب و تورم راه‌های هوایی، منجر به تنگی نفس، سرفه و احتقان سینه، خس‌خس و گرفتگی قفسه سینه می‌شود.

زیرا در این‌ها عوارض جانبی نامطلوب اساسی دیده نمی‌شود.

گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی در درمان آسم بسیار موثر می‌باشند به گونه‌ای که برای بسیاری از بیماران مبتلا به آسم، کورتیکواستروئیدهای استنشاقی موثرترین درمان ضدالتهابی هستند. مصرف گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی نیاز به گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک و عوارض ناشی از آن‌ها را کاهش داده و در صورتی که در دوزهای بالا استفاده شوند، می‌توانند همانند گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک در درمان بیماران مبتلا به آسم شدید موثر باشند.

استروئیدهای استنشاقی می‌توانند همراه با اشکال سیستمیک در آسم شدید استفاده گردند و ممکن است باعث کاهش و یا قطع دوزهای سیستمیک شوند. کورتیکواستروئیدهای استنشاقی معمولاً زمانی که با دوزهای پایین استفاده می‌شوند داروهای مطمئنی (safe) مد نظر قرار می‌گیرند. در بیمارانی که نیازمند مصرف دوزهای بالای استروئیدهای استنشاقی و برای مدت طولانی هستند، خطر عوارض جانبی سیستمیک شامل سرکوب آدرنال، کاهش میزان دانسیته استخوان کاتاراکت، گلوکوم، کاهش رشد در کودکان و پنومونی در بیماران با بیماری انسداد مزمن راه‌های تنفسی بالا می‌رود.

پنج کورتیکواستروئید استنشاقی در انگلستان وجود دارد: بکلومتازون، بودزوناید، سیکلزونايد فلوئیکازون و مومتازون و زمانی که با دوزهای برابر تجویز شوند، اثربخشی یکسانی دارند. این داروها به شکل تکی و یا ترکیبی و به صورت اینها لرها

مطالعات بیشتر نشان داده‌اند که حتی زمانی که بیمار مبتلا به آسم احساس سلامتی کامل دارد یک التهاب خفیف، راه‌های هوایی را تحریک‌پذیر می‌کند و در واقع این التهاب راه‌های هوایی است که منجر به آسم راه‌های تنفسی می‌شود. شناسایی و اجتناب از عواملی که محرک ایجاد التهاب هستند مانند دود سیگار و آلرژن‌ها (موی حیوانات، گرد و خاک و ...) و همچنین مصرف همزمان داروهای ضدالتهاب می‌تواند باعث کاهش التهاب راه‌های هوایی گردد.

■ داروهای استروئیدی مصرفی در آسم

برای درمان التهاب راه‌های هوایی در بیماری آسم، استروئیدها می‌توانند به شکل قرص یا مایع و یا به شکل استنشاقی مصرف شوند. در بعضی مواقع استروئیدها از طریق تزریق و یا (در بیماران بستری) تزریق مستقیم وریدی (انفوزیون وریدی) مصرف می‌شوند.

استروئیدهای مصرفی از راه قرص، مایع، تزریق و انفوزیون وریدی در خون حرکت کرده و به نقاط مختلف بدن که شامل راه‌های هوایی می‌باشد می‌رسند. به این طریق استروئیدها بیشترین اثر خود، هم مثبت (از بین بردن علائم آسم) و هم منفی (عوارض جانبی نامطلوب) را خواهند داشت. در روش استنشاقی، استروئیدها از کن‌های تحت فشار، مستقیماً به درون راه‌های هوایی فرستاده می‌شوند و دارو وارد جریان خون نمی‌گردد. اگرچه استروئیدهای استنشاقی در اثربخشی سری چندان موثر نیستند، برای مصرف‌های طولانی مدت در درمان راه‌های هوایی ملتهب مناسب‌تر هستند

دوزهای مشخص و یا پودر برای استنشاق وجود دارند. بودزوناید و فلوتیکازون به صورت ترکیبی با یک داروی β_2 -آگونیست طولانی اثر برای درمان بیماری انسداد مزمن راه‌های تنفسی وجود دارند. اطلاعات محدودی مبنی بر مقایسه ایمن بودن انواع مختلف کورتیکواستروئیدهای استنشاقی وجود دارد. بکلومتازون و بودزوناید تقریباً برابر نشان داده شده‌اند، فلوتیکازون ممکن است اثرات کمتری بر روی رشد نسبت به سایر گلوکوکورتیکوئیدها داشته باشد که هنوز اثبات نشده است. در مصرف سیکلزونااید در مقایسه با فلوتیکازون، کاندیدیازیس کمتری دیده شده و این ممکن است برای افرادی که با این مساله درگیر هستند، حایز اهمیت باشد. بکلومتازون دی‌پروپیونات با نام‌های متعددی مانند Vanceril, Beclovent و ... در بازار دارویی جهان وجود دارد و اکنون با تغییر پروپیلانت از گاز CFC به HFA، بکلومتازون دی‌پروپیونات با پروپیلانت HFA فرموله شده است.

فلوتیکازون پروپیونات یک گلوکوکورتیکوئید سنتتیک می‌باشد که دارای اثرات ضدالتهابی بالایی بوده و با نام‌های Flohale و Flovent وجود دارد و به اشکال MDI و DPI موجود می‌باشد. MDI در سه دوز ۵۰، ۱۲۵، ۲۵۰ میکروگرم در بازار دارویی وجود دارد.

بودزوناید (Pulmicort Respules, Pulmicort) به شکل DPI یا به شکل محلول استنشاقی (Pulmicort Repules) وجود دارد. Turbuhaler در هر پاف، دارای ۲۰۰ میکروگرم بودزوناید می‌باشد، در حالی که Pulmicort Respules در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم

موجود می‌باشد.

تریامسینولون استوناید غیرقطبی و نامحلول در آب می‌باشد. بنابراین، قدرت کمتری نسبت به بکلومتازون دی‌پروپیونات دارد. در آسم شدید دوز شروع‌کننده تریامسینولون ممکن است ۱۶-۱۲ پاف در روز باشد. فلونیزولاید از نظر قدرت شبیه تریامسینولون می‌باشد ولی طول اثر بیشتری دارد. این دارو به صورت MDI همراه با گاز CFC به نام Aerobid و همراه گاز HFA به نام Aerospan وجود دارد.

Aerobid همان‌طور که از نامش مشخص است دو بار در روز تجویز می‌شود و ۲۵۰ میکروگرم را در هر پاف منتقل می‌کند. Aerospan هم ۲ بار در روز تجویز می‌شود و در هر پاف ۸۰ میکروگرم را منتقل می‌کند که به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از Aerobid می‌باشد.

Aeraspon دارای یک spacer می‌باشد که به اکچواتور آن متصل می‌شود.

مومتازون فوروات با نام Asmanex Twisthaler به شکل DPI و دوز ۲۲۰ میکروگرم در هر پاف وجود دارد. Asmanex می‌تواند روزانه ۱ یا ۲ بار تجویز گردد. مصرف ۱ بار در روز مزیت مهمی است که می‌تواند منجر به استفاده مکرر کورتیکواستروئیدهای استنشاقی گردد.

تجویز کورتیکواستروئیدها برای هر بیمار باید به صورت اختصاصی صورت گیرد، زیرا بیماری آسم در هر بیمار با دیگری متفاوت می‌باشد. هر یک از این داروها در میزان اثربخشی و قدرت با یکدیگر متفاوتند و میزان ماده موثره در هر پاف در هر یک از این داروها متفاوت می‌باشد. بهترین راه تجویز استروئیدهای استنشاقی، مصرف ۲ بار در روز و

تازه تشخیص داده شده دارای ارزش بیشتری از مصرف با دوزهای پایین نمی‌باشد مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بعضی از بیماران مبتلا به آسم دوزهای بسیار بالاتری از مقدار مورد نیاز (تا حدود ۳۰ درصد بیشتر) را دریافت می‌کنند.

جداول (۱) و (۲) داروهای استروئیدی استنشاقی و دوزهای مصرفی آن‌ها را نشان می‌دهند.

■ روش مصرف استروئیدهای استنشاقی

کورتیکواستروئیدها جهت اثربخش بودن باید روزانه مصرف شوند. این داروها اثربخشی سریع ندارند و پس از مصرف روزانه، بیمار نباید انتظار داشته باشد که احساس بهتری نسبت به قبل از استنشاق دارو داشته باشد. اثرات مثبت استروئیدها به تدریج و معمولاً بعد از ۲ هفته بروز می‌کند. آن‌گاه بیماری فرد (آسم) به تدریج قابل تحمل تر خواهد

دوز شروع کننده ۴۰۰-۱۰۰ میکروگرم می‌باشد. دوزهای بالا (۲۰۰۰-۶۰۰ میکروگرم) ممکن است جهت کنترل آسم شدید مصرف شوند. درمان معمولاً با دوزهای پایین شروع شده و به تدریج دوز را افزایش می‌دهند تا جایی که آسم کنترل شود اما در صورتی که بیمار در اثر آسم بستری گردد درمان با دوزهای بالا شروع شده و طی یک دوره زمانی به تدریج دوز را کاهش می‌دهند تا به حداقل دوزی که آسم با آن کنترل می‌شود، برسند.

بعضی از مطالعات جدید بیان می‌کنند که درمان آسم باید بلافاصله با دوزهای بالای استروئیدها آغاز شود. اگرچه آغاز درمان با دوز بالای استروئیدها (و کاهش تدریجی تا رسیدن به دوز مطلوب) نسبت به شروع درمان با دوز پایین (و بالا بردن تدریجی دوز تا میزان لازم) کاملاً منطقی به نظر می‌رسد، مصرف دوز بالای استروئیدی در آسم‌های

جدول ۱- دوزهای مصرفی داروهای استروئیدی استنشاقی در بزرگسالان

استروئیدهای استنشاقی	دوز پایین	دوز متوسط	دوز بالا
Beclomethasone 42mcg/puff 84mcg/puff	168-504mcg 4-12 puff 2-6 puff	504-840mcg 12-20 puff 6-10 puff	>840mcg >20 puff >20 puff
Budesonide DPI 200mcg/dose	200-400mcg 1-2 inhalations	400-600mcg 2-3 inhalations	>600mcg >3 inhalations
Flunisolide 250mcg/puff	500-1000mcg 2-4 puff	1000-2000mcg 4-8 puff	>2000mcg >8 puff
Fluticasone MDI: 44, 110, 220mcg/puff	88-264mcg 2-6puffs-44mcg	264-660mcg 2-6puffs-110mcg	>660mcg >6puffs-110mcg or >3puffs-220mcg
DPI: 50, 100, 250mcg/dose	2puffs-110mcg 2-6 inhalations-50mcg	3-6inhalations-100mcg	>4inhalation-100mcg or >2inhalations-250mcg
Triamcinolone 100mcg	400-1000mcg 4-10puffs	1000-2000mcg 10-20puffs	>2000mcg >20puffs

جدول ۲ - دوزهای مصرفی داروهای استروئیدی استنشاقی در کودکان

استروئیدهای استنشاقی	دوز پایین	دوز متوسط	دوز بالا
Beclomethasone 42mcg/puff 84mcg/puff	84-336mcg 2-8 puffs 1-4 puffs	336-672mcg 8-16 puffs 4-8 puffs	>672mcg >18 puffs >8 puffs
Budesonide DPI 200mcg/dose	100-200mcg 1 inhalations	200-400mcg 1-2 inhalations	>400mcg >2 inhalations
Flunisolide 250mcg/puff	500-750mcg 2-3 puffs	750-1250mcg 4-5 puffs	>1250mcg >5 puff
Fluticasone MDI: 44, 110, 220mcg/puff	88-176mcg 2-3puffs-44mcg	176-440mcg 4-10puffs-44mcg	>440mcg >4puffs-110mcg or >2puffs-220mcg
DPI: 50, 100, 250mcg/dose	2-4 inhalations-50mcg	2-4inhalations-100- mcg	>4inhalation-100mcg or >2inhalations-250mcg
Triamcinolone 100mcg	400-800mcg 4-8puffs	1000-2000mcg 8-12puffs	>2000mcg >12puffs

Based on the Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (NHLBI)

ریه خود برساند. برای این منظور می‌توان قبل از مصرف استروئیدها، از برونکودیلاتورهای استنشاقی استفاده کرده، یک دقیقه صبر نموده و سپس استروئیدها را استنشاق نمود البته در بیشتر مواقع توصیه به استفاده از spacer همراه با استروئید استنشاقی می‌شود.

اکثر استروئیدهای استنشاقی به صورت ۲-۴ پاف در روز تجویز می‌گردند. در آسم‌های شدید ابتدا از دوزهای بالاتر استفاده کرده و زمانی که علائم آسم بهتر شد، به تدریج دوز دارو کاهش می‌یابد. پیدا کردن دوز مناسب که آسم را تحت کنترل قرار دهد نیاز به آزمون و خطا دارد. دوز مناسب استروئیدهای استنشاقی ممکن است در زمان‌های مختلف متغیر باشد. به عنوان مثال، در فصل‌های مختلف (در افراد

بود، به‌عنوان مثال، کاهش سرفه، کاهش حملات کاهش دفعات بیدار شدن شبانه در اثر آسم و احتیاج کمتر به استفاده از داروهای برونکودیلاتور برای برطرف شدن سریع علائم. زمانی که بیمار به این مرحله می‌رسد مساله مهم ادامه مصرف روزانه استروئید استنشاقی می‌باشد، در غیر این صورت اثرات مثبت استروئیدها معمولاً خیلی سریع از بین رفته و مجدداً آسم شدید می‌شود. پزشک ممکن است از بیمار بخواهد که استروئیدهای استنشاقی را ۱، ۲، ۳ و یا ۴ بار در روز مصرف نماید ولی معمولاً مصرف ۲ بار در روز توصیه می‌گردد.

در استروئیدهای استنشاقی، مساله مهم این است که بیمار با روش مناسبی این داروها را به عمق

بکلومتازون دی‌پروپیونات دریافت می‌کنند، باید در طول درمان تحت مراقبت شدید متخصص قرار گیرند.

ترکیب یک آگونیست گیرنده‌های β_2 طولانی اثر و استروئید استنشاقی می‌تواند در درمان آسم مورد استفاده قرار گیرد. داروهای ترکیبی که در حال حاضر وجود دارند عبارتند از:

seretide (fluticasone and salmeterol)
symbicort (budesonide and formoterol)

افزودن یک آگونیست گیرنده‌های β_2 طولانی اثر به ترکیب استروئیدی باعث بهبود علائم آسم و عملکرد ریه و کاهش بیدار شدن شبانه در اثر آسم شده و بر افزایش دادن دوز استروئید ارجح می‌باشد.

عوارض جانبی این فرم‌های ترکیبی مانند هر کدام از داروهای تشکیل دهنده می‌باشد.

اشکال ترکیبی، موثرتر و ایمن‌تر از اشکال دارویی جداگانه نمی‌باشند. افزایش تدریجی میزان استروئیدها در اشکال ترکیبی ممکن است دشوار باشد و ممکن است نیاز به استفاده از اشکال جداگانه هم باشد که قیمت دارو درمانی را بالاتر می‌برد.

با سابقه حساسیت) و یا در صورتی که بیمار آسمی دچار عفونت راه‌های تنفسی شده است.

■ کاهش خطر و عوارض جانبی استروئیدهای استنشاقی

استفاده از spacer، غرغره و شستن گلو با یک لیوان آب و سپس خارج کردن آن از دهان می‌توانند از برفک دهانی و گرفتگی صدا که در مصرف استروئیدهای دهانی شایع است جلوگیری کند.

اگر استروئیدها به فرم نبولایزر استفاده می‌شوند باید صورت فرد بلافاصله بعد از مصرف شسته شود و در طول زمان استفاده از عینک استفاده گردد، زیرا در صورت عدم رعایت این موارد احتیاط احتمال گلوکوم و آسیب پوستی وجود دارد. افراد مسنی که از استروئیدهای استنشاقی استفاده می‌کنند، خطر ابتلا به کاتاراکت در آن‌ها افزایش می‌یابد. افراد جهت اجتناب از مواجهه با امواج ماورا بنفش باید از عینک آفتابی استفاده کنند و مولتی ویتامین روزانه مصرف کرده و سیگار نکشند.

مصرف میوه و سبزیجات تازه، خطر ابتلا به کاتاراکت را کاهش می‌دهد.

استئوپورز ناشی از کورتیکواستروئیدها می‌تواند با مصرف oestrogen و یا داروهای بیفسفونات کاهش یابد. نگهداشتن دوز گلوکوکورتیکوئیدها در حداقل دوز لازم برای کنترل موثر آسم باعث کم شدن عوارض جانبی سیستمیک می‌شود. در کودکان و بزرگسالان که دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی را دریافت می‌کنند، افزودن آگونیست‌های β_2 لازم می‌باشد. کودکانی که ۸۰۰ میلی‌گرم و یا بالاتر در روز

منابع

1. Gardenhire D. Steroid Rage: Inhaled Corticosteroids, Focus J 2008; 62-64.
2. British National Formulary 55, 2008.
3. Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years, NICE technology appraisal 131, 2007.
4. Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over, NICE technology appraisal guidance 138, 2008.