

کورتیکواستروئیدها برای IBD

دکتر مرتضی تمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- عوارض جانبی مهم کورتیکواستروئیدها

۶- درمان‌های قدیمی موجود برای IBS

۷- درمان‌های جدید برای IBS

۸- درمان‌های دیگر موجود برای IBD غیر از گلوكورتيكويديدا
بیماری‌های التهابی روده به دو بیماری اصلی دستگاه گوارش یعنی کولیت اولسراتیو (UC) و بیماری کرون (Crohn's disease) تقسیم می‌شود.

هر دو بیماری مزمن بوده و با پریودهای تشديد و ببهودی نسبی همراه هستند. تفاوت اساسی بین این دو بیماری موضع آناتومیک آن‌ها و میزان انتشار آن‌ها می‌باشد. کولیت اولسراتیو در کولون و رکتوم اتفاق می‌افتد در حالی‌که بیماری کرون می‌تواند در سرتا سر دستگاه گوارش ایجاد شود. کولیت اولسراتیو تمایل به تداوم، انتشار و مخاطی بودن دارد ولی بیماری کرون

■ اهداف مقاله

در پرسش و پاسخ آذر ماه ۱۳۸۳ در پاسخ به سؤال یکی از خوانندگان گرامی (سؤال ۴۱۴) مطالبی را درباره IBS (سیندروم روده تحريك‌پذير) به اطلاع خوانندگان ماهنامه رازی رسانديم. در اين شماره نيز در ارتباط با IBD (بیماری التهابی روده) مطالبی تقديم می‌کنيم. با مطالعه هم‌زمان و دقیق اين دو مطلب می‌توان پاسخ‌گوی سؤالات زير شد:

۱- اهداف درمان IBS و داروهایی که در این دو مورد مطرح هستند.

۲- تفاوت بین دو نوع اصلی IBD یعنی کولیت اولسراتیو و بیماری کرون

۳- درمان‌های موجود برای کولیت اولسراتیو با شدت خفیف تا متوسط و کولیت اولسراتیو شدید.

۴- راه‌های مختلف مصرف کورتیکواستروئیدها در IBD

۵-آمینوسالیسیلیک اسید به هم تولید شده و مثل سولفاسالازین از روده کوچک گذشته و در کولون توسط باکتری‌ها شکسته شده و اسید ۵-آمینوسالیسیلیک آزاد می‌کند. شیاف‌های ۵۰۰ میلی‌گرم مزالامین و تنقیه ۴ گرم در ۶۰ میلی‌لیتر مزالامین نیز ساخته شده‌اند که ۵-آمینوسالیسیلیک اسید را با غلظت بیشتر از فرآورده‌های خوارکی در قسمت دیستال کولون فراهم می‌کنند.

هدف درمان کولیت اولسراتیو ایجاد بهبود نسبی در روندهای التهابی دستگاه گوارش، تسکین علائم و ابقاء بهبودی نسبی است. دو دارویی که عمدها برای درمان این بیماری در نظر گرفته می‌شود داروهای ضد التهاب گروه کورتیکواستروئیدها و آمینوسالیسیلات‌ها می‌باشند. انتخاب درمان بر اساس شدت بیماری و نیز محل آناتومیک التهاب می‌باشد (جدول ۱).

کورتیکواستروئیدها باید فقط در موقع شدت یافتن حاد کولیت اولسراتیو مصرف شوند. دوره درمان با آن‌ها نباید از ۴ تا ۸ هفته افزایش یابد. امروزه کورتیکواستروئیدهای مختلف در دسترس هستند که از لحاظ قدرت ضد التهابی و فعالیت میزان الکورتیکوئیدی (احتباس سدیم) با هم متفاوت هستند (جدول ۲).

انتخاب کورتیکواستروئیدها و راه مصرف آن بستگی به نمایش بالینی بیماری (clinical presentation) دارد. گرچه استروئیدها با خاصیت ضد التهابی خود باعث ایجاد بهبودی نسبی کولیت اولسراتیو می‌شوند ولی در روند مسئول بیماری تغییری ایجاد نمی‌کنند. به نظر

segmental، ناحیه‌ای و transmural می‌باشد. شقاق (فیسور)، تنگی (stricture) و توهد های شکمی و درد معمولاً همراه با بیماری کرون هستند. علایم کلاسیک کولیت اولسراتیو شامل اسهال مزمن همراه با فشار (tenesmus)، خونریزی رکتال و درد شکم می‌باشند. داروهایی که برای درمان بیماری کرون به کار می‌روند شامل داروهای ضد اسهال مثل دی‌فندوکسیلات، لوپرامید، داروهای ضد اسپاسم مثل دی‌سایکلومین و هیوسین، آمینوسالیسیلات‌ها مثل سولفاسالازین، مزالامین، کورتیکواستروئیدها مثل پردنیزولون، بودزوناید (استروئید فعل از طریق موضعی و با فعالیت سیستمیک کم) و سایر داروهای سرکوبگر اینمی مثل آزاتیوپرین، سیکلوسپورین و متواترکسات و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اینترلوکین ۲ مثل بازیلیکسی ماب و داکلیزوماب می‌باشند.

داروهایی نیز که برای درمان کولیت اولسراتیو مصرف می‌شوند شامل اکثر داروهای یاد شده برای درمان بیماری کرون هستند. یک گرم سولفاسالازین در کولون توسط آنزیم آزوردوکتاز باکتری‌های روده تولید ۴۰۰ میلی‌گرم ۵-آمینوسالیسیلیک اسید می‌کند که به صورت موضعی عمل می‌کند. مزالامین خوارکی در pH برابر ۷، شروع به آزاد کردن ۵-آمینوسالیسیلیک در انتهای روده کوچک و ابتدای کولون می‌کند. تعدادی از بیماران که سولفاسالازین را تحمل نمی‌کنند ۵-آمینوسالیسیلیک اسید را تحمل می‌کنند. اولسالازین (Olsalazine) از اتصال دو ملکول

گرچه تصور می شد که درمان موضعی باعث کم شدن اثرات سیستمیک استروئیدها می شود ولی به علت وجود آناستوموزهای فراوان در ناحیه رکتال، جذب سیستمیک قابل توجه می تواند وجود داشته باشد ولی به هر حال اثرات مرکزی داروها از این راه کمتر است.

عادی ترین اثرات جانبی سیستمیک کورتیکواستروئیدها شامل اختلالات رفتاری، بیخوابی، افزایش اشتها و وزن و سیندرم کوشینگ (صورت ماهی، buffalo hump، آکنه و پرمومی، چاقی و تسهیل پیدایش خونمردگی) می باشد. از واکنش های دیگر مربوط به دوز و مدت درمان با کورتیکواستروئید می توان به هیپرگلیسمی، احتباس مایع، هیپرتانسیون، اختلال الکترولیتی، پوکی استخوان، فعل شدن تبخال و سل و زخم های گوارشی اشاره نمود. وقتی بهبودی نسبی حاصل شد، بایستی دوز آن ها به تدریج کم شود و بیشتر از آمینوسالیسیلات ها مثل مزالامین یا سولفاسالازین برای ابقا بهبودی نسبی استفاده شود. موارد مصرف دیگر کورتیکواستروئید، آسم

می رسد که کورتیکواستروئیدها در مقایسه با سولفاسالازین یا سایر آمینوسالیسیلات ها آغاز اثر سریع تر داشته و در عرض ۲ تا ۴ هفته ایجاد بسیار بودی نسبی (remission) می کند. کورتیکواستروئیدهای پارنترال برای کولیت اولسراتیو شدید مورد مصرف دارند. وقتی پاسخ درمانی ایجاد شد، کورتیکواستروئید داخل وریدی باید با درمان ۷۲ ساعت با کورتیکواستروئید داخل وریدی ایجاد نشود ممکن است جراحی اندیکاسیون داشته باشد.

صرف کورتیکواستروئیدهای موضعی محدود به بیماری منحصر به انتهای کولون و رکتوم می باشد. استروئیدهای موضعی به صورت شیاف، تنقیه یا فوم ها در دسترس هستند. هیدروکورتیزون تنها استروئید است که به صورت شیاف، تنقیه و فوم برای مصرف رکتال وجود دارد. مزیت مصرف استروئیدهای موضعی در بیماری خفیف تا متوسط این است که در ناحیه آزاده غلظت بالاتری ایجاد می کند.

جدول ۱ - درمان بر اساس شدت بیماری

شدید	خفیف تا متوسط	
بیش از ۶ بار تخلیه روده در روز، حضور خون در مدفوع، تب، تاکیکارداری و کم خونی، بالا رفتن ESR	کمتر از ۴ بار تخلیه روده در روز بدون علامت سیستمیک ESR نرمال	مشخصات بیماری
کورتیکواستروئید (خوارکی / رکتال)	آمینوسالیسیلات (خوارکی / رکتال) کورتیکواستروئید (رکتال)	دیستال کولیت تراپی
کورتیکواستروئید (خوارکی / رکتال)	آمینوسالیسیلات (خوارکی)	درمان جامع کولیت

ESR = Erythrocyte sedimentation rate

جدول ۲ - مقایسه کورتیکواستروئیدهای مختلف

فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی	قدرت ضدالتهابی	دوز معادل ضدالتهابی (mg)	راه مصرف	دارو
۱	۱	۲۰	PR, iv	هیدروکورتیزون
۰/۸	۴	۵	iv, po	پردنیزولون
۰/۸	۴	۵	po	پردنیزون*
۰	۵	۴	po, iv	متیلپردنیزولون
۰	۳۰	۰/۷۵	po, iv	دگراماتازون
۱۲۵	۱۰	-	po	فلودروکورتیزون

*پردنیزون در کبد به فرم فعال خود یعنی پردنیزولون تبدیل می‌شود.

دوزهای بزرگ متیلپردنیزولون داخل وریدی آغاز شده و با ایجاد بہبودی نسبی، پس از دو روز فرکانس مدفوع و درد کاهش پیدا کرده و درمان از متیلپردنیزولون وریدی به پردنیزون خوراکی عوض شده و پس از حصول بہبودی نسبی، دوز استروئید به تدریج کاهش داده شده و درمان نگهدارنده با مزالامین آغاز شده است.

حاد، آرتربیت، بیماری‌های کولاژن و به عنوان سرکوبگر اینمی در پیوند اعضا می‌باشد. این داروها آزاد شدن سایتوکین‌های التهابی مثل اینترلوکین ۱ و ۲ و کموتاکسی مدیاتورهای التهابی را کاهش می‌دهند.

با توجه به مطالب فوق الذکر، اکنون به شرح حال یک بیمار و برنامه درمانی او توجه فرمایید: دانشجویی ۲۸ ساله با درد شدید شکم و تب در بیمارستان بستری می‌شود. او اظهار داشته که مدت ۵ ماه است اسهال اپیزودیک با درد شکم داشته که پس از تخلیه روده تسکین می‌یافته است. سه هفته قبل از پذیرش، فرکانس اسهال او به حدود ۱۰ تا ۱۵ بار در روز رسیده و خون روشن در مدفوع او وجود داشته است.

رکتسکوپی (Sigmoidoscopy) وجود موکوس ادماتوز، گرانولار و ترد و شکننده با زخم مداوم در کولون را نشان داده است. کشت مدفوع منفی بوده است.

تشخیص این بیمار، IBD بوده و لذا درمان با

منابع

1. Mach T. The brain - gut axis in irritable bowel syndrome - clinical aspects. Med. Sci Monit, 2004; 10(6): RA 125-131.
2. Rang HP. et al. Monoclonal antibodies, pharmacology, 2003; 259-260.
3. Tierney LM, et al, Diseases of the colon and rectum. Current medical diagnosis and treatment, 1998; 602-614.
4. Yang KY et al. Corticosteroids for inflammatory bowel disease, pharmacology, 2004; 88-89.