



کورتیکواستروئیدها

دکتر مجتبی سرکندی

درماتومیوزیت (Dermatomyositis)، التهاب حاد روماتیسمی قلب (Acute rheumatic carditis) لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، پلی میوزیت (Polymyositis) و واسکولیت (Vasculitis) به کار برد.

ح.ر یک خانم ۳۳ ساله آفریقایی - آمریکایی می باشد و اخیراً مشخص گردیده که مبتلا به لوپوس اریتماتوز است، وی دارای تجربه کاهش وزن به میزان ۷ - ۶ کیلوگرم، درد مفاصل، خستگی و بدتر شدن بثورات صورتی می باشد. دمای بدن وی ۴۰/۵ درجه سانتی گراد و میزان کراتینین سرم (SrCr) ۲/۸ میلی گرم بر دسی لیتر، ESR به مقدار ۵۰ میلی متر در ساعت، تیتر ANA به میزان ۱:۳۲۰ anti-Sm و anti-dsDNA مثبت و آنالیز

کورتیکواستروئیدها نقش مهمی در درمان بسیاری از بیماری‌ها بازی می کنند. در مقادیر فیزیولوژیک، به عنوان جانشین برای هورمون‌های داخلی استفاده می گردند. در مقادیر فارماکولوژیک برای درمان (و اغلب درمان حمایتی) تعدادی از بیماری‌ها به کار می روند. در ۴۰ سال گذشته مطالب زیادی در زمینه کورتیکواستروئیدها مشخص گردیده، با این حال، مکانیسم دقیق اثرات ضدالتهابی و سرکوب کننده سیستم ایمنی آنها تعیین نشده است. کورتیکواستروئیدها را می توان برای بسیاری از اختلال‌های روماتولوژیک مانند اسپوندیلیت آنکلیوزان (Ankylosing Spondylitis) بورسیت (Bursitis)، التهاب غلاف تاندون (Teno-synovitis)، آرتریت نقرسی حاد (Acute gouty arthritis)، پوکی استخوان (Osteoarthritis)

ادزار (UA) مقدار ۳ درصد پروتئینوری را مشخص می‌کند، کدام یک از این داده‌ها با تشخیص SLE تطابق دارد و آیا درمان این علائم و نشانه‌ها را برطرف می‌سازد؟

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) یک بیماری خودایمنی مزمن می‌باشد که اندام‌های مختلف مانند پوست، مفاصل، خون و کلیه را درگیر می‌سازد. مزمن بودن SLE به معنی ادامه یافتن بیماری برای مدت‌های طولانی است.

استفاده از نام لوپوس اریتماتوز سیستمیک به اوایل قرن بیستم برمی‌گردد. واژه «سیستمیک» بیانگر درگیر شدن اندام‌های مختلف بدن است. واژه «لوپوس» از یک کلمه لاتین مشتق شده که به معنی «گرگ» می‌باشد و استفاده از واژه مذکور به این دلیل است که در این بیماری، بثورات پوستی مشخصی در صورت بیمار به وجود می‌آید که به شکل بال پروانه می‌باشد و نمایی شبیه گرگ به فرد می‌دهد. واژه «اریتماتوز» در زبان یونانی به معنی سرخ رنگ است که به تظاهرات پوستی قرمز رنگ بیماری دلالت دارد.

علت دقیق SLE مشخص نیست، فقط می‌دانند که SLE یک بیماری خود ایمنی می‌باشد که در آن قابلیت سیستم ایمنی بدن برای افتراق عوامل بیگانه و خارجی از بافت‌ها و سلول‌های خودی از بین می‌رود. سیستم ایمنی دچار اشتباه می‌شود و بر ضد سلول‌های سالم خودی آنتی‌بادی ترشح می‌کند و همانند یک عامل بیگانه، عوامل خودی را نابود می‌سازد. نتیجه این پدیده، به راه افتادن یک سری واکنش‌های خودایمنی است که باعث ایجاد التهاب در اندام‌های خاصی نظیر مفاصل

کلیه‌ها، پوست و غیره می‌شوند. التهاب در بافت بدن با علامت مشخص گرمی، قرمزی، تورم و گاهی اوقات با دردناک بودن در لمس نمایان می‌گردد. اگر نشانه‌های التهاب برای مدت‌های طولانی پابرجا بماند، بافت‌ها دچار آسیب می‌شوند و عملکرد طبیعی آنان مختل می‌گردد. به دلیل وجود این وقایع، هدف درمانی SLE کاهش التهاب ایجاد شده در این بیماری است.

اساس تشخیص بیماری SLE بر پایه وجود مجموعه‌ای از علائم (درد)، نشانه‌ها (تب) و آزمون‌های آزمایشگاهی پس از رد نمودن سایر بیماری‌ها می‌باشد. برای کمک به تشخیص SLE از سایر بیماری‌ها، پزشکان عضو انجمن روماتولوژی آمریکا فهرستی از ۱۱ معیار مختلف را تهیه کرده‌اند که این معیارها در برگیرنده تعدادی از شایع‌ترین علائم و ناهنجاری‌های موجود در SLE است. برای تشخیص SLE، باید حداقل ۴ معیار از ۱۱ مورد مذکور از ابتدا یا در هر زمانی پس از شروع بیماری در فرد وجود داشته باشد. این معیارها عبارتند از:

۱ - **بثورات پوستی «بال پروانه‌ای»:** بثورات پوستی قرمز رنگی است که بر روی گونه‌ها و روی پل بینی ظاهر می‌شود.

۲ - **ازدیاد حساسیت به نور خورشید:** یک واکنش ازدیاد حساسیتی پوست به آفتاب است. معمولاً بخشی از پوست که در معرض نور خورشید قرار می‌گیرد، مبتلا می‌شود و در نواحی پوشیده بدن رخ نمی‌دهد.

۳ - **لوپوس دیسکوئید:** بثورات پوستی دایره‌ای و سکه مانند با سطوح برجسته و پوسته‌ریزی دهنده می‌باشد که در نواحی صورت، پوست سر، گوش‌ها

به آسیب جدی کلیه‌ها مبتلا می‌گردند، دچار خون‌ادراری و تورم، به ویژه در نواحی دست‌ها و پاها، می‌شوند.

۸ - درگیری سیستم عصبی مرکزی: این درگیری‌ها شامل سردرد، تشنج و تظاهرات عصبی - روانی مانند اختلال در تمرکز و حافظه، اختلال‌های خلقی، افسردگی و روان‌پریشی می‌باشند.

۹ - اختلال‌های سلول‌های خونی: توسط آنتی‌بادی‌های ضد عوامل خودی ایجاد می‌شوند که به سلول‌های خونی حمله می‌کنند. فرآیند تخریب گلبول‌های قرمز (که مسؤو‌ولیت حمل اکسیژن از ریه‌ها به بافت‌ها را بر عهده دارند) «همولیز» نامیده می‌شود و می‌تواند باعث ایجاد کم‌خونی ناشی از همولیز گردد. این تخریب سلولی ممکن است آهسته و خفیف باشد یا بسیار سریع و موجب به‌وجود آمدن شرایط اورژانس شود. کاهش تعداد گلبول‌های سفید خون «لکوپنی» نام دارد و وقوع آن در SLE معمولا خطرناک نیست. به کاهش تعداد پلاکت‌های خون «ترومبوسیتوپنی» اطلاق می‌گردد. کودکانی که دچار کاهش تعداد پلاکت شده‌اند، به‌راحتی دچار خون‌مردگی زیر پوستی و خون‌ریزی در بخش‌هایی نظیر دستگاه گوارش دستگاه ادراری، رحم، و مغز می‌شوند.

۱۰ - اختلال‌های سیستم ایمنی: به علت حضور آنتی‌بادی‌های ضدخودی موجود در گردش خون در بیماری SLE می‌باشد:

■ **anti-dsDNA:** آنتی‌بادی‌هایی هستند که علیه مواد ژنتیک موجود در سلول‌های بدن اثر می‌کنند. ارزیابی این آنتی‌بادی‌ها باید به صورت مرتب انجام گیرد، زیرا افزایش سطوح آن در خون دلیل بر فعال

قفسه سینه یا بازوها مشاهده می‌گردند. جای این ضایعات پس از بهبود باقی می‌مانند. ضایعه‌های دیسکوئید بیش از سایر نژادها، در کودکان سیاه پوست دیده می‌شوند.

۴ - زخم‌های مخاطی: زخم‌های کوچکی هستند که در داخل دهان یا بینی ایجاد می‌گردند. معمولا دردناک نیستند اما زخم‌های بینی موجب خونریزی بینی می‌شوند.

۵ - آرتریت (التهاب مفصلی): اکثر کودکان مبتلا به SLE را گرفتار می‌سازد. آرتریت موجب درد و تورم در مفاصل دست، مچ، آرنج، زانو و سایر مفاصل می‌گردد. درد ممکن است مهاجر باشد یعنی از یک مفصل به مفصل دیگر تغییر مکان دهد. درد ممکن است دو مفصل مشابه را در دو طرف بدن درگیر نماید. آرتریت SLE موجب تغییرات پایدار و در نتیجه، تغییر شکل اندام‌ها نمی‌شود.

۶ - پلوریت و پریکاردیت: به التهاب پلور که پرده احاطه‌کننده ریه‌ها است، و پریکاردیت به التهاب پریکاردیوم که پرده احاطه‌کننده قلب می‌باشد، اطلاق می‌گردد. التهاب این بافت‌های ظریف و نازک موجب تجمع مایع در اطراف قلب و ریه‌ها می‌شود. پلوریت نوع خاصی از درد قفسه سینه را به وجود می‌آورد که با تنفس و دم عمیق تشدید پیدا می‌کند.

۷ - درگیری کلیه‌ها: تقریبا در همه کودکان مبتلا به SLE مشاهده می‌شود که می‌تواند از درگیری خیلی خفیف تا شکل بسیار شدید تغییر یابد. در ابتدا، بیماری معمولا بدون علامت است و تنها در آزمایش ادرار و آزمایش‌های خون منعکس‌کننده عملکرد کلیه قابل شناسایی است. کودکانی که

بودن بیماری است و اندازه‌گیری سطوح آن می‌تواند شدت فعال بودن بیماری را نشان دهد.

■ **anti-Sm:** اسم آن از نام نخستین بیماری (اسمیت) که این آنتی‌بادی در خون وی کشف گردید، گرفته شده است. این آنتی‌بادی‌های ضدخونی به‌طور انحصاری در SLE دیده می‌شوند و اغلب در تایید تشخیص کمک‌کننده هستند.

■ وجود آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید

۱۱ - آنتی‌بادی ضدهسته‌ای (ANA):

آنتی‌بادی‌هایی ضدخودی هستند که علیه هسته سلول فعالیت می‌کنند. تقریباً در همه موارد SLE یافت می‌شوند. با این وجود، مثبت بودن آزمایش ANA و یافتن آن در خون بیمار دلیلی بر اثبات بیماری SLE نیست، زیرا این آزمایش می‌تواند در بیماری‌های غیر از SLE و حتی ۵ درصد از کودکان سالم نیز مثبت شود.

آزمون‌های آزمایشگاهی به تشخیص SLE و کشف درگیری یا عدم درگیری اندام‌های داخلی در این بیماری کمک می‌کنند. انجام آزمایش‌های منظم خون و ادرار برای پیگیری فعالیت و شدت بیماری و همچنین تعیین میزان موفقیت درمان دارویی الزامی است. آزمون‌های آزمایشگاهی مورد استفاده برای ارزیابی SLE عبارتند از:

آزمون‌های آزمایشگاهی رایج که در بیماری سیستمیک فعال توام با گرفتاری اندام‌های مختلف کاربرد دارند، عبارتند از: میزان رسوب گلبول‌های قرمز (ESR) و پروتئین C-واکنشی (CRP) که در حضور التهاب، مقدار آن‌ها افزایش می‌یابد. CRP می‌تواند در SLE طبیعی باشد ولی ESR افزایش می‌یابد. CRP افزایش یافته می‌تواند دلیل بر اضافه

شدن یک عفونت بر بیماری SLE باشد. شمارش کامل سلول‌های خونی می‌تواند کم‌خونی، کاهش پلاکت‌ها و کاهش گلبول‌های سفید خون را نشان دهد.

پروتئین‌های سرم خون و الکتروفورز آنان افزایش گاماگلوبولین (بیانگر افزایش التهاب) و کاهش مقدار آلبومین (بیانگر درگیری کلیوی) را نشان می‌دهند.

آزمایش‌های متداول شیمی خون مشخص‌کننده گرفتاری کلیوی هستند (در این حالت، نیتروژن اوره خون و کراتینین افزایش می‌یابد و غلظت یون‌های خونی تغییر می‌کند). در صورتی که گرفتاری بافت عضلانی وجود داشته باشد، در آزمایش‌های عملکرد کبدی و آنزیم‌های عضلانی اختلال به‌وجود می‌آید. آزمایش ادرار یک آزمایش بسیار مهم است که در ابتدای تشخیص و در طول سیر بیماری برای پیگیری شدت درگیری کلیوی انجام می‌گیرد. بهتر است که این آزمایش در فاصله‌های زمانی مشخص حتی در صورت فروکش کردن بیماری صورت پذیرد. آنالیز ادرار می‌تواند نشانه‌های مختلف التهاب در بافت کلیوی نظیر وجود گلبول‌های قرمز یا حضور پروتئین بیش از اندازه را در ادرار نشان دهد. گاهی اوقات، نیاز به جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته بیمار می‌باشد این کار ممکن است به تشخیص زود هنگام درگیری کلیوی کمک نماید. بنابراین، در پاسخ به سوال باید گفت که بر اساس علائم مذکور، ح.ر مبتلا به SLE می‌باشد و بیماری وی در حال شدت یافتن است. سه‌الگوی عمده برای SLE وجود دارد که یکی از آن‌ها تشدید یا شدت فعالیت بیماری می‌باشد. لوپوس بیماری

برای بشورات التهابی، تزریق‌های داخل آسپیسی برای لوپوس دیسکوئید، درمان با داروی خوراکی که مقدار مصرف آن کم باشد، جهت بیماری فعال و خفیف و مقدار مصرف خوراکی زیاد یا انفوزیون داخل وریدی منفرد برای اشکال حاد و شدید بیماری می‌باشند.

همان‌گونه که ذکر شد، ارزیابی علایم بیماری خانم ح.ر بیانگر آن است که بیماری وی احتمالاً یک مشکل تشدید یافته SLE می‌باشد. چنانچه بیماری کنترل گردد، می‌تواند باعث ناتوانی و به‌خطر افتادن زندگی شود. بنابراین، نیاز به یک مداخله سریع و اثربخش می‌باشد. در نتیجه، استفاده از یک دوره کوتاه‌مدت کورتیکواستروئید با مقدار مصرف زیاد برای درمان منطقی می‌باشد.

یک دوره کوتاه از استروئیدها یا حتی یک درمان منفرد کورتیکواستروئیدی با مقدار مصرف بالا معمولاً می‌تواند منجر به رفع کامل و سریع تظاهرات SLE گردد. درمان متناوب با روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم متیل‌پردنیزولون به‌صورت داخل وریدی برای ۳-۱ روز می‌تواند جهت درمان SLE، واسکولیت و آرتریت روماتوئید اثربخش باشد. تناوب مصرف دارو باید براساس فرد در نظر گرفته شود که به علت بروز عوارض جانبی همراه با مصرف این داروها می‌باشد. به‌طور طبیعی، درمان متناوب با روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم متیل‌پردنیزولون به‌مدت ۳ روز نباید در ماه بیش از یک بار تکرار گردد، زیرا مقدار مصرف بالای گلوکوکورتیکوئیدها سمی هستند. مصرف پردنیزولون خوراکی (۲۰۰ - ۱۰۰ میلی‌گرم در روز) طی چند روز ممکن است در کمک به کنترل بیماری مفید باشد. در

می‌باشد که تمایل به شدت و نقصان دارد و میزان درمان باید بر اساس این تغییرات تنظیم گردد.

□ آیا می‌توان از کورتیکواستروئیدها در درمان خانم ح.ر استفاده کرد؟

خانم ح.ر به‌طور قطع دچار SLE در مرحله شدید می‌باشد و برای کنترل علایم نیاز به درمان دارد. بنابراین، به‌طور معمول، او باید با داروهای NSAID (شامل مهارکنندگان COX-2) برای دردهای مفصلی و احتمالاً یک سرکوبگر سیستم ایمنی مانند هیدروکسی‌کلروکین معالجه شود. تب، دردهای مفصلی، خستگی و تشدید بشورات همگی بیانگر پاسخ ضدالتهابی به بیماری SLE هستند. این علایم همراه نتایج آزمون‌ها (افزایش ESR، ANA، کراتینین سرم) توسط لوکوترین‌ها پروستاگلاندین‌ها، لنفوسیت‌ها و دیگر پاسخ‌های التهابی میانجی‌گری می‌شوند. بنابراین، می‌توان از کورتیکواستروئیدها برای درمان وی استفاده کرد.

□ مقدار و شکل مصرف منطقی برای خانم ح.ر چیست؟

به‌خاطر کاربرد بالینی وسیع، تنوع گسترده و مقادیر متفاوت مصرف کورتیکواستروئیدها، انتخاب مقدار مصرف مقتضی یک کورتیکواستروئید به همان اندازه که نیاز به دانش دارد، یک هنر است. به‌طور کلی، مقادیر مصرف بالاتر و فواصل مصرف کوتاه‌تر کورتیکواستروئیدها معادل با افزایش اثر ضدالتهابی و عوارض جانبی می‌باشند. بنابراین نیاز به درمان بیماری، باید با نیاز به سمیت کمتر متوازن گردد.

چند شکل دارویی کورتیکواستروئیدها در SLE استفاده می‌شود که شامل فرآورده‌های موضعی

برخی شرایط، افزودن یک داروی سرکوب کننده ایمنی قوی مانند سیکلوفسفامید در ترکیب با درمان متناوب کورتیکواستروئیدها ممکن است برای تحت کنترل گرفتن بیماری ضروری باشد. در برخی موارد، بسته به مقدار مصرف بالای گلوکوکورتیکوئید، کاهش تدریجی باید طی ۱-۲ هفته پس از درمان اولیه آغاز گردد. با توجه به این که خانم ح.ر. پردنیزولون خوراکی با مقدار مصرف زیاد استفاده کرده بود، درمان متناوب داخل وریدی برای او قابل قبول است.

ج.ل. یک مرد ۶۲ ساله می باشد که یک سال است مبتلا به اسکلرودرما (Scleroderma) می باشد. درمان او با پردنیزون به میزان ۶۰ میلی گرم در روز و روزانه ۵۰ میلی گرم آزاتیوپورین صورت می پذیرد. در یک ویزیت بالینی، علایم حیاتی و نتایج آزمون های آزمایشگاهی عبارتند از: ۱۳۲/۵ کیلوگرم وزن، فشار خون ۱۸۰ بر ۱۲۰ میلی متر جیوه، ۶۲ نبض در دقیقه و به طور منظم، میزان قند خون ۱۹۶ میلی گرم در دسی لیتر. وی از سردردهایی که گه گاه او را آزار می دهند، صورت باد کرده، افزایش متوسط وزن و بالا رفتن تعداد موارد دفع ادرار شکایت دارد. آیا هیچ کدام از این علایم به داروهای مورد استفاده وی مربوط هستند؟

اسکلروزیس سیستمیک (Systemic Sclerosis) یا اسکلرودرما (Scleroderma) یک اختلال چند سیستمی بافت های همبند می باشد که با التهاب فیبروز و تغییرات دژنراتیو در عروق خونی، پوست عضله اسکلتی و برخی اعضای داخلی (دستگاه

گوارش، ریه، قلب، کلیه) مشخص می گردد. اسکلروزیس سیستمیک یک اختلال غیرمسمری و نادر می باشد که تمام نژادها را درگیر می سازد. شیوع این بیماری در آمریکا، ۲۰-۱۹ فرد در هر میلیون نفر طی سال می باشد. به طور کلی، میزان شیوع زنان سه برابر مردان است و نسبت زنان به مردان طی دوران بارداری افزایش پیدا می کند به گونه ای که این نسبت به ۷:۱ تا ۱۲:۱ می رسد. بیماری معمولاً در سن ۵۰-۳۰ سال آغاز می شود. این بیماری در کودکان و افراد با سن بیشتر از ۸۰ سال نادر است. عوامل محیطی شامل سیلیس و حلال های آلی موجود در محیط کار در مستعد کردن فرد در ابتلا به اسکلروزیس سیستمیک نقش بازی می کنند. علت این بیماری مشخص نیست اما اغلب محققان اعتقاد دارند که عوامل مهم در آن عبارتند از: سلول های اندوتلیال، سلول های ایمنی فعال شده و فیبروبلاست ها. پژوهشگران چنین فرض می کنند که فرآیند بیماری با حمله سیستم ایمنی به اندوتلیوم شروع می شود که منجر به فعال سازی سلول اندوتلیوم و یا آسیب می گردد. سپس، فعال سازی فیبروبلاست ها باعث تکثیر بافت همبند ساب اندوتلیال، باریک شدن عروق و پدیده رینود (Raynaud's phenomenon) می شود. آن گاه، سلول های T به صورت انتخابی فعال می گردند و در مناطق تحت تاثیر مانند پوست و ریه تجمع می یابند. این سلول ها با تولید سایتوکین ها باعث تحریک فیبروبلاست ها به تولید مقادیر بیش از حد پیش ساز کلاژن می شود که در خارج از سلول به کلاژن تبدیل می گردند. هنگامی که فرآیند التهابی کاهش یافت، فیبروبلاست ها به

حالت طبیعی بازمی‌گردند.

اسکلروزیس سیستمیک بر اساس میزان درگیری پوست به دو دسته درگیری منتشر و محدود پوستی تقسیم‌بندی می‌گردند. دوره بیماری متغیر و غیرقابل پیش‌بینی است. با این حال، پس از بهبودی، عود بیماری به‌ندرت دیده می‌شود. درمان خاصی برای اسکلروزیس سیستمیک وجود ندارد و از درمان حمایتی جهت اعضای درگیر استفاده می‌شود. با توجه به سمیت بالقوه کورتیکواستروئیدها از جمله نارسایی کلیوی حاد، این داروها معمولاً در اسکلروزیس سیستمیک استفاده نمی‌شوند مگر در موارد محدودی مانند بیماران مبتلا به میوپاتی التهابی یا التهاب پرده سروزی سیستمیک که با داروهای NSAID به‌میزان کافی کنترل نمی‌گردند. د - پنی‌سیلامین به‌صورت معنی‌داری باعث بهبود علائم اسکلروزیس سیستمیک منتشر پوستی در بیماران دچار پوست ضخیم می‌شود و درگیری کلیوی را کاهش می‌دهد. داروهای گشادکننده عروق مانند مسدودکننده کانال کلسیمی (نیفدپین) و مسدودکننده گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (لوسارتان) در کاهش پدیده رینود مفید به نظر می‌رسند. مهارکنندگان آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) داروی انتخابی برای درمان عواقب کلیوی و هیپرتانسیون همراه با اسکلروزیس سیستمیک می‌باشند. متوکلوپرامید، اریترومايسين، نیفدپین مهارکنندگان پمپ پروتونی و مسدودکننده H_2 می‌توانند علائم گوارشی را تسکین دهند.

صورت باد کرده می‌تواند بیانگر یک حالت شبه کوشینگ (Cushingoid) ناشی از مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئید باشد. افزایش

کورتیزول خون توزیع چربی در بدن را تغییر می‌دهد و در نتیجه، باعث صورت ماه‌مانند، قوز بوفالویی (Buffalo hump)، چاقی تنه و تجمع‌های موضعی چربی در مناطق دیگر می‌شود. شکایت ج.ل از سردردهایش می‌تواند به افزایش فشار خون (۱۸۰ بر روی ۱۲۰ میلی‌متر جیوه) مربوط باشد که به نوبه خود از احتباس مایعات ناشی از مصرف کورتیکواستروئید نشأت می‌گیرد، اگر چه افزایش فشار خون معمولاً بدون علامت است. کورتیکواستروئیدهایی که فعالیت زیاد مینرالوکورتیکوئیدی دارند، احتمالاً باعث احتباس مایعات و افزایش فشار خون می‌شوند. حتی آن دسته‌ای که خاصیت مینرالوکورتیکوئیدی ندارند، نیز می‌توانند منجر به افزایش فشار خون گردند. مصرف مقادیر زیاد گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند باعث القای هیپرتانسیون به‌خاطر اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر عمل مواد وازاکتیبو (آنژیوتانسین II، کاتکول آمین‌ها) روی دیواره عروق میوکاردیوم شوند که منجر به افزایش مقاومت عروقی سیستمیک و انقباض‌پذیری قلب می‌گردند. سابقه هیپرتانسیون و سن زیاد فرد را مستعد افزایش فشار خون ناشی از کورتیکواستروئیدها می‌کند. این موضوع که هیپرتانسیون با مقدار مصرف یا مدت درمان در ارتباط می‌باشد، مشخص نیست. هیپرتانسیون معمولاً بعد از قطع استروئید برطرف می‌گردد. با این حال، در مورد آقای ج.ل ممکن است هیپرتانسیون به دلایل دیگر (اسکلرودرما) باشد. وی، تکرار ادرار نیز دارد و همین امر قند خون ناشتا را بالا می‌برد که می‌تواند به استفاده از مقدار مصرف زیاد گلوکوکورتیکوئیدها نسبت

به خوبی به پردنیزون جواب می‌داد اما علی‌رغم افزایش مقدار مصرف دارو، دیگر در درمان موثر نیست. چرا به نظر می‌رسد که اثربخشی پردنیزون متوقف شده است؟ برای در نظر گرفتن یک کورتیکواستروئید جایگزین باید به چه عواملی در خانم م.ح توجه کرد؟

اگر چه کورتیکواستروئیدهای خوراکی به خوبی جذب می‌شوند، کورتیکواستروئیدهای تجویز شده ترکیبات ۱۱ - کتو هستند و تا در بدن به ترکیبات ۱۱ - بتا - هیدروکسیل تبدیل نشوند، فاقد خواص کورتیکواستروئیدی هستند. کورتیزون و پردنیزون باید به ترکیبات فعال (کورتیزول و پردنیزولون) در کبد تبدیل گردند. خانم م.ح ظرفیت کبدی اندکی دارد و قادر نیست که پردنیزون را به متابولیت فعال پردنیزولون تبدیل کند. برای رفع این مشکل، باید برای وی پردنیزولون یا یک کورتیکواستروئید دیگر (متیل پردنیزولون) تجویز شود. اگر چه این توضیح جهت بیماری مثل وی با بیماری کاملاً پیشرفته کبدی منطقی به نظر می‌رسد. تنظیم مقدار مصرف برای داروهایی که به‌طور کبدی متابولیزه می‌شوند، در بیماران مبتلا به اختلال‌های کبدی، به سختی قابل پیش‌بینی است، زیرا متابولیسم کبدی مجموعه‌ای از مسیرهای اکسیداتیو و کونژوگاتیو متعدد می‌باشد که در این بیماران به‌صورت گوناگون تحت تاثیر قرار می‌گیرند. توانایی خانم م.ح برای رعایت رژیم داروی به‌خاطر تغییرات انسفالوپاتی و متغیرهای بالقوه دیگر، باید به‌عنوان توضیحی جهت کاهش پاسخ به پردنیزون در نظر گرفته شود. تقریباً ۹۵ درصد میزان کورتیزول به α - گلوبولین ترانس کورتین یا گلوبولین که کورتیزول به آن‌ها

داده شود، افزایش قند به‌صورت عمده از طریق کاهش مصرف محیطی قند و القای گلوکونئوز در کبد میانجی‌گری می‌گردد. در بیمارانی که سطح قند خون آن‌ها بالا باقی می‌ماند و ادامه مصرف گلوکوکورتیکواستروئید مجاز شمرده می‌شود ممکن است درمان با داروهای کاهنده قند خون آغاز گردد.

کورتیکواستروئیدها به‌طور عمده به‌خاطر اثر ضدالتهابی، سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی یا ضدآلرژیک مصرف می‌گردند. کورتیزون و هیدروکورتیزون بیشترین میزان احتباس سدیم را دارا می‌باشند و بنابراین، به‌ندرت برای درمان ضدالتهابی طولانی مدت تجویز می‌گردند. هنگامی که به خواص احتباس مایعات و سدیم نیاز باشد این داروها به‌کار می‌روند. تمام کورتیکواستروئیدها مولکول‌های استروئیدی ۲۱ کربنه هستند. ساختار شیمیایی کورتیکواستروئیدها اصلاح گردیده که این امر باعث اختلاف زیاد در طول مدت عمل توان ضدالتهابی و خاصیت مینرالوکورتیکوئیدی آن‌ها شده است. بدن از طریق تبدیل کلسترول به پرگننولون (Pregnenolone) و تبدیل آن به پروژسترون باعث ساخت کورتیزول (مهمترین کورتیکواستروئید در بدن انسان) می‌شود.

م.ح یک زن ۳۴ ساله مبتلا به آرتریت روماتوئید می‌باشد که در انتظار پیوند کبد است. میزان بیلی روبین تام او ۳/۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، آسپارات آمینوترانسفراز (AST) ۹۳ واحد بر لیتر، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) ۶۵ واحد بر لیتر می‌باشد. وی تا این اواخر برای درمان آرتریت روماتوئید

است. او با دستور مصرف ۱۵ میلی گرم پردنیزون چهار بار در روز از بیمارستان مرخص شد، تقریباً یک ماه از رژیم دارویی خود پیروی کرد و علائم وی به خوبی کنترل شدند. اکنون آقای ر.س در حال برنامه‌ریزی برای یک جراحی بزرگ است. نتایج آزمون آزمایشگاهی او عبارتند از: کراتینین سرم ۱/۴ میلی گرم بر دسی لیتر، نیتروژن اوره خون (BUN) ۱۷ میلی گرم بر دسی لیتر، تعداد گلبول‌های سفید ۱۱۲۰۰ سلول در میلی متر مکعب و ESR ۲۹ میلی متر در ساعت. چرا باید مقدار مصرف کورتیکواستروئید برای وی تنظیم شود؟

محور هیپوتالامیک - هیپوفیز - آدرنوکورتیکال (HPA) میزان کورتیزول جریان خون را تنظیم می‌کند. عامل آزادکننده کورتیکوتروپین، هورمونی که توسط هیپوتالاموس ترشح می‌شود، آزادسازی آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) از قسمت قدامی هیپوفیز را تحریک می‌کند. ACTH، به نوبه خود، محرک قشر آدرنال برای ترشح کورتیزول می‌باشد. با بالا رفتن میزان کورتیزول سرم، یک مکانیسم پس‌خور منفی ترشح عامل آزادکننده کورتیکوتروپین و ACTH را مهار می‌کند و منجر به کاهش ترشح کورتیزول می‌گردد. در شرایط طبیعی روزانه در حدود ۳۰-۱۰ میلی گرم کورتیزول، در تطابق با چرخه سیرکادین، توسط قشر آدرنال ترشح می‌شود. در حالت استرس و بیماری، میزان کورتیزول به تقریباً ۱۰ برابر یا روزانه ۳۰۰-۲۵۰ میلی گرم می‌رسد.

مقدار مصرف کورتیکواستروئیدها را می‌توان در دو گروه فیزیولوژیک (جانشینی) و فارماکولوژیک

متصل می‌شود (CBG)، اتصال پیدا می‌کنند و ۵ درصد بقیه، پس از اشباع شدن این حامل به آلبومین متصل می‌گردند. با این حال، اتصال بین آلبومین و کورتیزول ضعیف است و در حدود ۲۵ درصد استروئیدها از آلبومین جدا می‌شوند و در گردش خون آزاد هستند. اگر چه مقدار مصرف کورتیکواستروئیدها خیلی دقیق نیست، توجه به تنظیم مقدار مصرف برای بیمارانی که میزان غلظت آلبومین سرمی آن‌ها کاهش پیدا کرده، مهم می‌باشد. در این بیماران میزان هورمون آزاد بیشتر است که منجر به افزایش اثرات فارماکولوژیک می‌گردد. از آنجایی که آلبومین توسط کبد سنتز می‌شود، احتمالاً میزان غلظت سرمی آلبومین در خانم م.ح کاهش یافته و وی بیشتر مستعد اثرات فارماکولوژیک استروئیدها در هنگام دریافت یک کورتیکواستروئید فعال می‌باشد. به هنگام انتخاب یک کورتیکواستروئید دیگر برای خانم م.ح، پزشک نباید فاصله مصرف را بر اساس نیمه عمر دارو حساب کند. کورتیکواستروئیدها دارای نیمه عمر بیولوژیک می‌باشند که ۲-۳۶ برابر نیمه عمر پلاسمایی آن‌ها است. به علاوه، شروع اثرات بیولوژیک تا پس از حداکثر غلظت سرمی به تأخیر می‌افتد. متخصصان همیشه باید مراقب باشند که نیمه عمر پلاسمایی یا سرمی یک دارو معادل نیمه عمر بیولوژیک آن‌ها نیست. به عنوان مثال، پردنیزون با نیمه عمری در حدود یک ساعت می‌تواند برای برخی اختلالات، طی چند روز مصرف گردد.

آقای ر.س یک مرد ۴۸ ساله با وزن ۶۱/۲ کیلوگرم و قد ۱/۶۵ متر می‌باشد و اخیراً تشخیص داده‌اند که وی مبتلا به پلی‌آرتریت

طبقه‌بندی کرد. مقدار مصرف فیزیولوژیک برابر با میزان کورتیکواستروئیدی است که معمولاً توسط قشر آدرنال هر روز ترشح می‌گردد و معادل روزانه ۵ میلی‌گرم پردنیزون است.

مدت کوتاهی پس از مصرف بالینی کورتیزون و ACTH، در افرادی که کورتیکواستروئید اگزوزن به مقدار بیش از نیاز برای جانشین درمانی استفاده کرده بودند، عدم کفایت آدرنو کورتیکال و آتروفی آدرنال مشاهده گردید. هنگام قطع ناگهانی درمان با کورتیکواستروئیدها در بیمارانی که مقدار مصرف دارو برای آن‌ها بیش از مصرف فیزیولوژیک (۰/۲۵ - ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز) طی مدت طولانی بود، محور HPA به شرایطی که در آن احتیاج به افزایش کورتیزول (استرس، بیماری، جراحی) است، پاسخ نمی‌دهد. ارزیابی حداقل مقدار مصرف، فاصله مصرف و مدت درمانی لازم برای محور HPA مشکل می‌باشد. بهترین پیش‌بینی‌کننده برای مهار محور HPA، مقدار مصرف کورتیکواستروئید فعلی بیمار و طول مدت درمان وی می‌باشد. یک ارتباط قوی بین مقدار مصرف نگهدارنده پردنیزون (کمتر از ۵ میلی‌گرم در روز) و نتیجه آزمون محرک ACTH وجود دارد. پس از درمان طولانی مدت، این مهار می‌تواند به مدت یک سال دوام داشته باشد. مدت مهار آدرنال پس از یک دوره کوتاه درمان با کورتیکواستروئید مشخص نیست. حتی اگر در درمان کوتاه مدت یک هفته‌ای یا کمتر از آن، مهار محور HPA وجود داشته باشد، شواهد بالینی عدم کفایت آدرنال احتمالاً بسیار نادر است و مهار فقط چند روز دوام دارد.

آقای ر.س میزان ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز پردنیزون دریافت می‌کند (مقدار مصرف فارماکولوژیک بیش از حد) که قادر است ترشح کورتیزول اندوژن را مهار کند. جراحی یک واقعه پر از استرس است و مقدار مصرف تکمیلی کورتیکواستروئید با خواص مینرالوکورتیکوئید احتمالاً برای ر.س مجاز می‌باشد، زیرا احتمالاً تا حدی دچار مهار محور HPA است. اگر چه کورتیکواستروئیدها می‌توانند بهبود زخم را کاهش دهند، این موضوع در مقایسه با مهار محور HPA از اهمیت کمتری برخوردار است.

□ چگونه می‌توان در آقای ر.س میزان مهار آدرنال را تعیین کرد؟

متخصصان بالینی به هنگام مهار محور HPA دو انتخاب دارند. انتخاب اول درمان فرد مشکوک به گونه‌ای که عدم کفایت آدرنو کورتیکال وجود داشته باشد و دومین انتخاب تلاش برای تعیین میزان منابع آدرنو کورتیکال هیپوفیز و هیپوتالاموس می‌باشد. در شرایط کنونی، معمولاً از روش اول استفاده می‌شود. در حال حاضر پنج روش آزمون تحریکی عملکرد محور HPA وجود دارد. شایع‌ترین آزمون برای عدم کفایت آدرنال آزمون تحریکی ACTH ۲۵۰ میکروگرمی سریع است. این آزمون پاسخ آدرنال به ACTH اگزوزن را به‌طور مستقیم تعیین می‌کند. این آزمون میزان پایه غلظت‌های پلاسمایی کورتیزول قبل از تزریق سریع یک دوز فارماکولوژیک بالای آنالوگ سنتتیک ACTH و ۳۰-۶۰ دقیقه بعد از تزریق را تعیین می‌کند. در افرادی که عملکرد طبیعی آدرنال دارند، باید میزان کورتیزول بعد از تحریک به ۲۰ میکروگرم

ACTH ۲۵۰ میکروگرمی هستند، زیرا محور HPA کاملاً دست نخورده باقی می‌ماند و نتایج طبیعی هستند. به غیر از آزمون تحریکی ACTH دوز کم سه آزمون دیگر نیاز به تلاش زیاد دارند و گران قیمت می‌باشند. آزمون تحریکی ACTH با دوز کم نه تنها میزان پاسخ‌دهی آدرنال را تعیین می‌کند بلکه ممکن است قادر باشد تا میزان نامحسوس آتروفی آدرنال ناشی از عدم کفایت آدرنال مرکزی را تشخیص دهد.

بر دسی لیتر برسد و میزان کورتیزول پلاسمایی کمتر از ۱۸ میکروگرم بر دسی لیتر، بیانگر عدم کفایت آدرنال می‌باشد.

مهار آزمون دیگر عبارتند از:

- کاهش قند خون ناشی از انسولین
 - متی راپون (Metyrapone) در طول شب
 - تحریک CRH
 - تحریک ACTH با دوز کم (۱ میکروگرم)
- این چهار آزمون حساس‌تر از آزمون تحریکی

منابع

1. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med* 2013; 368:1477-1488.
2. Venkatesh B, Mortimer RH, Couchman B, Hall J. Evaluation of random plasma cortisol and the low dose corticotropin test as indicators of adrenal secretory capacity in critically ill patients: a prospective study. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33:201-209.
3. McKinley PS, Ouellette SC, Winkel GH. The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. A proposed model. *Arthritis Rheum* 1995; 38:826-834.
4. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. *J Rheumatol* 1991; 18:1180-1184.
5. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35:75-93.
6. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37:223-235.
7. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010; 152:456-464.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569-2581.

