

این یاد تو مونس روانم جز نام تو نیست بر زبانم

فارماکولوژی دامپزشکی
سیستم آندوکراین

کورتیکواستروئیدها

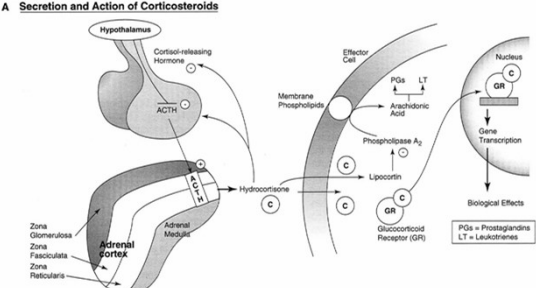


دانشگاه تهران
دانشکده دامپزشکی
پاییز ۱۳۹۷

دکتر گودرز صادقی
استاد فارماکولوژی

مقدمه - ۱

- کورتیکواستروئیدها در غده فوق کلیه و تحت تاثیر و کنترل ACTH ساخته میشوند.



مقدمه - ۲

- کورتیکواستروئید غالب در گردش خون در اکثر گونه های حیوانی: کورتیزول (هیدروکورتیزون)
- کنترل آزاد شدن ACTH در هیپوفیز: توسط CRH آزاد شده در هیپوتالاموس
- عامل اصلی ترشح کورتیزول: استرس
- فیدبک منفی کورتیزول بر ترشح ACTH در سطوح زیر:
 - در سطح هیپوفیز
 - در سطح هیپوتالاموس

اثرات کورتیکواستروئیدها

B Physiological Effects of Corticosteroids

- ↑ Hepatic gluconeogenesis, glycogenesis and protein synthesis
- ↑ Peripheral glucose utilization
- ↑ Proteolysis (mobilization of amino acids from skeletal muscle to liver)
- ↑ Lipolysis in adipose tissue
- ↑ Mineralocorticoid activity (mild) which promotes $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$ retention

Pharmacological Effects of Corticosteroids

- Anti-inflammatory/immune modulation
- ↑ Activation phospholipase A2
- ↑ Macrophage cytokine production/release
- ↑ Endothelial leukocyte adhesion

اثرات ضد التهابی

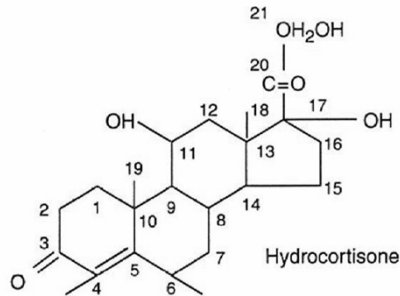
- تجویز به صورت دارو: کاهش پاسخ های آماسی
- مهار فسفولیپاز A2:
 - کاهش متابولیسم اسید آراشیدونیک
 - کاهش تولید پروستاگلاندین ها و لوکوترینها
- مهار تولید یا آزادی سایتوکاین های آماسی از لوکوسیتها:
- سایر اثرات:
 - کاهش مهاجرت لوکوسیتها به محل های التهاب
 - کاهش فعالیت فاگوسیتی سیستم فاگوسیتی مونونوکلیمار (سیستم رتیلولوآندوتلیال)
 - کاهش تکثیر فیبروبلاستها و رسوب کولژن

اثرات تعدیل سیستم ایمنی

- در دوزهای بالاتر: ایمونوساپرسیو (سرکوبگر ایمنی)
- ارتباط اثرات ضد التهابی و تعدیل ایمنی
 - مهار عملکرد لوکوسیتها و ماکروفاژها
- عدم مهار واقعی پاسخهای ایمنی هومورال یا با واسطه ایمنی
 - مهار تظاهرات این واکنشها
- مکانیسم اثرات مهار ایمنی:
 - مهار آزاد شدن و پاسخ به سایتوکاین ها شامل:
 - کاهش آزادی IL-1 و TNF توسط ماکروفاژهای فعال شده
 - کاهش آزادی IL-2 توسط لنفوسیتها
 - مهار عملکرد IL-2 روی لنفوسیتهای T
 - مهار اثرات انترفرون بر ماکروفاژها

فرمولاسیون شیمیایی - ۱

- مشابهت کورتیکواستروئیدها در داشتن ساختمان استروئیدی پایه



فرمولاسیون شیمیایی - ۲

Drug	Glucocorticoid Potency	Substitution	Mineralocorticoid Potency
Hydrocortisone	1	-	1
Prednisone	4	Double Bond C1-2	0.8
Prednisolone	4	Double Bond C1-2	0
Methylprednisone	5	6α Methylation	0.5
Triamcinolone	5	Double Bond C1-2 9 Fluorination 16α Hydroxylation	0
Dexamethasone	25	Double Bond C1-2 9 Fluorination 16α Methylation	0

**کاربردهای بالینی کورتیکواستروئیدها
(Replacement Therapy) جایگزین درمانی**

- مورد مصرف جایگزین درمانی فیزیولوژیک: در بیماران مبتلا به هیپوآدرنوکورتیسیسم (کم کاری بخش قشری فوق کلیه)
- نیاز روزانه به کورتیزول: برابر مقدار تولیدی در حالت عادی (1 mg/kg در یک شبانه روز)
- دوز پردنیزون به جای کورتیزول: 0.1-0.2 mg/kg در یک شبانه روز
- دوز فیزیولوژیک کورتیکواستروئیدها در زمان استرس: ۵-۲ برابر دوز معمولی

**کاربردهای بالینی کورتیکواستروئیدها
درمان شوک**

- در بعضی انواع شوک: جای مناقشه و شک و تردید
- انواع شوک پاسخ دهنده به کورتیکواستروئیدها:
 - شوک سپتیک (عفونی)
 - شوک اندوتوکسیک
- درمان موثرتر شوک: مایع درمانی تهاجمی (مقادیر زیاد و تجویز سریع)
- داروهای مناسب برای درمان شوک (تزریق، 30-50 mg/kg):
 - متیل پردنیزولون سدیم سوکسینات
 - هیدروکورتیزون سدیم سوکسینات

**کاربردهای بالینی کورتیکواستروئیدها
درمان التهاب**

- رایج ترین مورد مصرف کورتیکواستروئیدها در دامپزشکی
- درمان اختلالات التهابی و آلرژیک به ویژه در پوست و دستگاه تنفسی
- لزوم رعایت نکات خاص:
 - ابتدا عامل ایجاد کننده التهاب پیش از مصرف دارو شناسایی و حذف گردد.
 - این داروها غیر اختصاصی هستند: کاهش التهاب ناشی از هر عاملی
 - لزوم تعیین یک هدف برای درمان و تلاش برای استفاده از کمترین دوز با کمترین مدت ممکن
 - حتی الامکان از داروهای کوتاه اثر خوراکی استفاده شود.
 - در صورت امکان تجویز یک روز در میان برای جلوگیری از سرکوب هیپوتالاموس و هیپوفیز
- Alternate-Day Therapy (ADT)

**کاربردهای بالینی کورتیکواستروئیدها
سرکوب سیستم ایمنی بدن**

- داروهای خط اول در درمان اختلالات سیستم ایمنی از جمله:
 - آنمی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی، پلی آرتریت و لوپوس اریتماتوس سیستمیک
- شروع با دوز بالا - انتظار برای تخفیف بیماری - کاهش تدریجی دوز دارو به حداقل دوز سرکوب کننده بیماری (ترجیحاً ADT)
- در صورت نیاز به حفظ تجویز دارو برای مداومت در سرکوب بیماری:
 - ترجیحاً درمان متناوب با داروهای دیگر سرکوب کننده ایمنی
 - مزیت: استفاده از مقادیر کمتر کورتیکواستروئیدها و جلوگیری از عواقب سوء آنها

اثرات سوء - ۱

- افزایش حساسیت به عفونت
- پلی اورى همراه با پرنوشى ثانویه
- پرخوری (پلی فاژی)
- تغییرات رفتاری و خلقی
 - افسردگی
 - له له زدن
 - بیحالی
- اسهال
- ایجاد پانکراتیت

اثرات سوء - ۲

- افزایش ریسک پرفوراسیون (سوراخ شدگی) کولون
- افزایش آنزیمهای کبدی در خون در سگ
- افزایش رسوب (تجمع) گلیکوژن در کبد و تولید هپاتوپاتی استروئیدی
 - به ندرت ایجاد نارسایی عملکردی کبدی
 - ولی: بغرنج کردن ارزیابی بیوشیمیایی عملکرد کبدی

اثرات سوء - ۳

- سقط جنین در حیوانات آبستن
- تراتوژن (ناقص الخلقه زایی) در اوایل آبستنی
- التهاب تیغه های سم در اسبها
- تغییرات در شمارش گلبولهای خونی
- لوکوسیتوز نوتروفیلی همراه با مونوسیتوز و ائوزینوفیلی ولی لنفوپنی
- افزایش حجم گلبولهای قرمز
- علت: تقویت تولید اریتروپویتین

اثرات سوء - ۴

- اثرات گلوکوکورتیک: انهدام سلولهای بتای پانکراس و القاء دیابت شیرین
- مهمترین اثر سوء در تجویز طولانی مدت: سرکوب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-قشر فوق کلیه
 - آتروفی قشر فوق کلیه: کمبود ثانویه کورتیزول
 - سندروم کوشینگ ناشی از دارو (یاتروژنیک)

اثرات سوء - ۵

- علایم آدرنوکورتیسسیسم ناشی از دارو:
 - از دست رفتن موها
 - نازک شدن پوست
 - تحلیل و ضعف عضلانی
 - توزیع مجدد ذخایر چربی شکم: ایجاد ظاهر خیکی (شکم گنده)
 - عفونتهای رایج زیاد
 - اختلالات تولید مثلی

اثرات سوء - ۶

- اختلالات در ترک کورتیکواستروئیدها:
 - پس از قطع ناگهانی دارو به دنبال مصرف طولانی مدت
 - عدم امکان بازسازی بموقع فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه
 - علایم قطع ناگهانی:
 - عقب افتادگی ذهنی
 - ضعف عمومی
 - بی اشتها
 - استفراغ
 - تغییرات رفتاری

D Physiological Effect/Pharmacological Manifestations of Corticosteroid Use

Effect	Due to:
Polyuria/polydipsia	Mineralocorticoid action
Increased susceptibility to infection	Anti-inflammatory/immune modulation
Gastrointestinal ulceration	Inhibition of GI prostaglandin production
Pancreatitis	?Change in viscosity pancreatic secretion
Laminitis (horses)	?Potentiation of catecholamine-mediated vasoconstriction
Steroid hepatopathy (dogs>>>cats)	↑ Hepatic glycogen production
Increased serum Alkaline phosphatase (dog)	Induction of corticosteroid isoenzyme
Mild polycythemia	↑ Erythropoietin
Mature neutrophilia	↑ Release from bone marrow ↓ Marginization
Lymphopenia/eosinopenia	Redistribution away from periphery
Polyphagia, mood alteration	? CNS effects of corticosteroids
Hyperglycemia/glucose intolerance/diabetes mellitus	Acute: ↑hepatic gluconeogenesis with ↑peripheral utilization of glucose Chronic: pancreatic β cell exhaustion
Iatrogenic Hyperadrenocorticism	Chronic suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis with adrenal atrophy

My Website

<http://www.gsadeghi.ir>

My E-Mail

gsadeghi@ut.ac.ir

خدا یا چنان کن سرانجام کار تو خشنود باشی و ما رستگار