

کورتیکواستروئیدهای موضعی

کورتیکواستروئیدهای موضعی در درمان بیماری‌های پوستی نظیر اگزما و پسوریازیس بسیار مفید می‌باشند. اثرات ضدالتهابی و ضدتکثیر کورتیکواستروئیدهای موضعی دلیل اثربخشی و کاربرد زیاد آن‌ها در بیماری‌های پوستی است. کورتیکواستروئیدهای موضعی را براساس قدرت می‌توان به گروه‌های مختلفی دسته‌بندی کرد؛ این دسته‌بندی براساس فعالیت ذاتی مولکول کورتیکواستروئید فعال و خصوصیات حامل (کرم، پماد و لوسيون) انجام می‌شود که می‌تواند به صورت مستقیم در پذیرفته شدن دارو توسط بیمار و همچنین بهبود نفوذ به پوست تأثیرگذارد باشد. دستورالعمل ملی بریتانیا کورتیکواستروئیدهای موضعی را به ۴ دسته از نظر قدرت تقسیم می‌کند که شامل دسته‌ی ۱ با بیشترین قدرت (برای مثال کلوبیتازول پروپیونات) و دسته‌ی ۴ با کمترین قدرت (برای مثال هیدروکورتیزون) می‌باشد. در مقابل، دسته‌بندی ایالات متحده‌ی آمریکا در ۷ دسته طبقه‌بندی می‌شود که شامل فوق قوی، قوی، بالاتر از حد متوسط، در حد متوسط، پایین‌تر از حد متوسط، دارای اثر خفیف و دارای کمترین قدرت است.

کلیدواژه‌ها: کورتیکواستروئیدهای موضعی، قدرت، اثر حامل، عوارض جانبی، بیماری‌های پوست

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۴/۲۱ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۵/۰۵

پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۳۹۴، دوره‌ی ۶ (۲): ۱۱۹-۱۲۹

لله وزیری^۱

دکتر سامان احمدنصرالله^۲

دکتر علیرضا فیروز^{۳و۴}

۱. واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲. آزمایشگاه فرمولاسیون فراورده‌های دارویی، آرایشی و بهداشتی، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. مرکز تحقیقات آرایشی – بهداشتی، سازمان غذا و دارو، تهران، ایران.

۴. مرکز کارآزمایی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر سامان احمدنصرالله^۱

تهران، خیابان طالقانی، شماره‌ی ۴۱۵، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام.

پست الکترونیک:
snasrollahi@tums.ac.ir

تعارض منافع: ندارد.

از جمله دلایل اثربخشی آن‌ها در پوست می‌باشد، با این حال استفاده نامناسب از آن‌ها باعث ایجاد عوارض پوستی از جمله آتروفی و تلانژکتازی یا عوارض سیستمیک مانند سرکوب محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال و دیابت شیرین در بیماران شده است.^۳ به منظور جلوگیری از تجویز بی‌مورد و کاهش خطر ایجاد عوارض جانبی، بهره‌مندی از دانشی جامع در مورد کورتیکواستروئیدهای موضعی ضروری است. در دهه‌ی اخیر، مشتقاتی از کورتیکواستروئیدها برای بهبود اثربخشی و همچنین کاهش بروز عوارض جانبی طراحی شده‌اند. در راستای این هدف، توسعه‌ی فرمولاسیون‌های جدید برای نفوذ به پوست و اثر

مقدمه

گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی نقش محوری در درمان بیماری‌های التهابی پوست مانند اگزما و پسوریازیس ایفا می‌کنند.^۱ اثر قابل توجه آن‌ها در درمان درماتوزهای التهابی، بعد از معرفی هیدروکورتیزون در سال ۱۹۵۲ مورد توجه قرار گرفت. امروزه آنالوگ‌های بسیاری از نظر قدرت، غلظت و حامل در بین کورتیکواستروئیدهای موضعی وجود دارند. اثر درمانی کورتیکواستروئیدهای موضعی را براساس فعالیت ضدالتهابی آن‌ها توجیه می‌کنند.^۲ اثرات ضدالتهابی و ضدتکثیر کورتیکواستروئیدهای موضعی

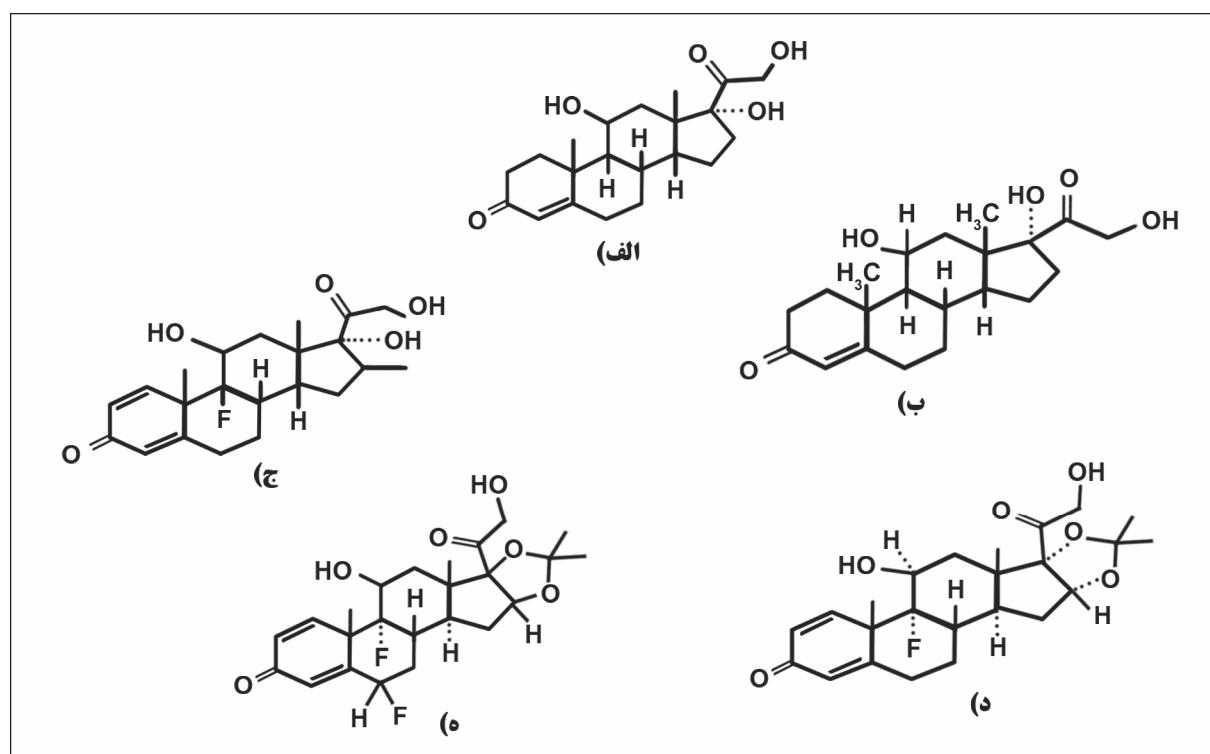
در سطح غشا سلولی عمل می‌کند (مسیر غیر ژنومیک). مسیر غیر ژنومیک نیازی به سنتز پروتئین ندارد و مسئول ایجاد نتایج سریع‌الاثر کورتیکواستروئیدها می‌باشد. این مکانیسم دوگانه فعالیت کورتیکواستروئیدها را به سمت اثرات ضدالتهابی، ضدمیوتیک، آپوپتوتیک، انقباض عروقی (vasoconstrictive) و تنظیم/تعديل سیستم ایمنی (immunomodulatory) پیش می‌برد.^۴

سه مکانیسم مختلف غیر ژنومیک برای اثرات سریع ضدالتهابی و سرکوب‌کننده سیستم ایمنی کورتیکواستروئیدهای موضعی مطرح شده است: ۱) واکنش اختصاصی با گیرنده‌ی گلوکورتیکوئید سیتوزولیک (cytosolic)، ۲) واکنش‌های غیراختصاصی با غشاء سلولی و واکنش اختصاصی با گیرنده‌ی گلوکورتیکوئیدی متصل به غشاء، با درنظرگرفتن مکانیسم اول، اتصال استروئید به

بیولوژیک ترکیب فعال از یکسو و برآوردن نیازهای بیمار (برای مثال حامل‌هایی با چربی کمتر) برای بهبود پذیرش درمان موضعی از سوی دیگر، باعث شده‌اند که مطالعات به سمت اثربخشی حداکثر درمان پیش روید.^۵

مکانیسم اثر

کورتیکواستروئیدها مکانیسم دوگانه‌ای (مسیر ژنومیک یا کلاسیک و غیر ژنومیک یا غیرکلاسیک) در سطح سلولی ایفا می‌کنند به‌گونه‌ای که از یک طرف به‌وسیله متصل شدن به گیرنده‌ی گلوکورتیکوئیدی باعث نسخه‌برداری از چند ژن با فعالیت ضدالتهابی شده و موجب کاهش بیان ژن‌های ایجادکننده‌ی التهاب می‌شود (مسیر ژنومیک). از طرف دیگر به‌وسیله تعديل سطح فعال سازی سلول‌های هدف مثل سلول‌های T و پلاکت‌ها به عنوان پیام‌رسان ثانویه



شکل ۱: ساختار شیمیایی برخی از کورتیکواستروئیدهای معروف؛ (الف) کورتیزول، (ب) هیدروکورتیزون، (ج) بتاماتازون، (د) تریامسینولون، (ه) فلوسینولون.

به ساخت ترکیبی ۳۰۰ بار فعال تر از هیدروکورتیزون برای مصرف موضعی می‌شود؛ بنابراین واکنش جابه‌جایی شیمیایی در موقعیت‌های کلیدی می‌تواند باعث بهبود قدرت کورتیکواستروئید شود. فلوسینونید مشتق فلوسینولون (مشتق ۲۱ - استات از استونید) می‌باشد که فعالیت موضعی آن ۵ برابر فلوسینولون است^{۱۲}. کلوبتاژول که از مشتقات پردنیزولون می‌باشد دارای فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی بالا در عین حال فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی پایین و نسبت به فلوسینولون جذب پوستی سریع‌تری دارد. دسونید از نظر شیمیایی جزء مشتقات غیر فلورینه استروئیدها می‌باشد.^{۱۳}

برای ارزیابی قدرت و اثربخشی کورتیکواستروئیدهای موضعی یکسری آزمون‌های بالینی از جمله آزمون قابلیت انقباض عروق، آزمون اریتم بهوسیله‌ی پرتوهای فرابینفشن و آزمون اریتم ناشی از افزایش دمای بدن وابسته به تزریق لیپوپلی‌ساکارید خالص باکتری *S. almonela* تعریف شده است^{۱۴}. علاوه‌بر تست‌های ضدالتهابی، انجام تست‌های آتروفی پوست برای ارزیابی درجه‌ی اثر ضدتکثیری کورتیکواستروئیدها ضرورت دارد. با توجه به خواص انقباض عروقی کورتیکواستروئیدهای موضعی، ارزیابی قابلیت انقباض عروق برای اندازه‌گیری قدرت نسبی آن‌ها انجام می‌شود. این آزمایش، میزان سفیدکنندگی پوست که بر اثر استعمال رقت‌های مختلف کورتیکواستروئیدها روی پوست به وجود می‌آید را اندازه‌گیری می‌کند^{۱۵}. قابلیت کورتیکواستروئیدهای موضعی در انقباض عروق (اثر سفیدکنندگی) در ارتباط با خواص ضدالتهابی آن‌ها می‌باشد. بنابراین استفاده از این روش برای پیش‌بینی اثربخشی کورتیکواستروئیدهای موضعی در بالین نیز می‌تواند کارساز باشد^{۱۶}. البته بروز اثرات ضدالتهابی کورتیکواستروئیدهای موضعی دراستفاده‌ی بالینی، نه تنها به دلیل قدرت فرمولاسیون بلکه به موجب عوامل دیگری چون محل آناتومیک، مدت زمان و میزان

گیرنده‌ی سلولی گلوکوکورتیکوئیدی وابسته به کمپلکس پروتئینی باعث القای فرایندهای مسیر ژنومیک می‌شود. هم‌چنین کنترل پیغام‌های (signaling) سریع داخل سلولی توسط سایر اجزاء کمپلکس پروتئینی نیز از دیگر اثرات این روش است. در مورد مکانیسم دوم باید گفت که واکنش‌های غیر اختصاصی فیزیکوشیمیایی با غشاء سلولی به‌واسطه مولکول‌های گلوکوکورتیکوئید، در وهله‌ی اول باعث تغییر عملکرد سلولی با انتقال کاتیون‌ها (مثل سدیم و کلسیم) از طریق غشاء پلاسمایی و هم‌چنین موجب افزایش نشت‌پذیری غشاء میتوکندریایی نسبت به پروتون می‌شود که proton leak نام دارد. به‌طور خلاصه این روند اثر سریعی روی مسیرهای مصرف اثری و تنفس سلولی در سلول‌های ایمنی دارد. با توجه به مکانیسم سوم، اتفاقی که رخ می‌دهد بیان فیزیولوژیک گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی متصل به غشاء بروی سلول‌های انسانی می‌باشد که درنتیجه‌ی پیغام‌های داخل سلولی باعث القای آپوپتوز می‌شود^{۷-۱۱}.

مقایسه‌ی قدرت استروئیدهای موضعی

هیدروکورتیزون گلوکوکورتیکوئید موضعی اصلی است. دگزاماتازون و بتامتازون (استروئیدهای α -۹ فلورورینه) هیچ مزیتی بر هیدروکورتیزون ندارند، ولی تریامسینولون و فلوسینولون (مشتقان استونید از استروئیدهای فلورورینه) برتری مشخصی در درمان موضعی دارند، چون هالوژنه‌کردن در موقعیت α -۹ باعث افزایش قدرت بهوسیله‌ی بهبود فعالیت در سلول هدف و کاهش تبدیل به متابولیت‌های غیرفعال می‌شود. هم‌چنین پوشاندن یا حذف کردن قسمت هیدروفیل در موقعیت ۱۷- دی هیدروکسی استونید یا α -۱۶ هیدروکسی باعث افزایش چربی‌دوستی مولکول می‌شود و بدین‌گونه موجب افزایش نفوذ به لایه‌ی شاخی پوست می‌گردد. برای مثال بتامتازون با وجود این که از نظر موضعی بسیار فعل نیست اما اتصال یک زنجیره‌ی والرات به موقعیت ۱۷ - هیدروکسیل، منجر

در دسته‌ی در حد متوسط پماد فلوسینولون استونید ۰/۰۲۵٪، کرم ولوسیون مومنتاژون فورات ۰/۱٪ (که شکل پماد آن در دسته‌ی بالاتر از حد متوسط قرار گرفته است)، پماد تریامسینولون استونید ۰/۱٪، کرم آمسینونید ۰/۰۱٪، پماد پردنی کربات ۰/۱٪، فوم بتامتاژون والرات ۰/۱۲٪، کرم، پماد دزوکسی متازون ۰/۰۰۵٪ و پماد هیدروکورتیزون ۰/۰۲٪ قرار دارند.

اشکال دارویی که در دسته‌بندی بریتانیا در حد متوسط قرار می‌گیرند، در دسته‌بندی آمریکا به دو دسته‌ی پایین‌تر از حد متوسط و دارای اثر خفیف تقسیم می‌شوند. دسته‌ی پایین‌تر از حد متوسط شامل کرم بتامتاژون والرات ۰/۱٪، کرم کلوكورتولون پیوالات ۰/۰۲۵٪ (که شکل پماد آن در دسته‌ی در حد متوسط قرار گرفته است)، کرم فلوسینولون استونید ۰/۰۰۵٪ (که شکل پماد فلوتیکازون پروپیونات ۰/۰۵٪، کرم پردنی کربات ۰/۱٪ (که شکل پماد آن در دسته‌ی در حد متوسط آمریکا قرار گرفته است)، کرم، پماد و ولوسیون هیدروکورتیزون بوتیرات ۰/۰۱٪، پماد دسونید ۰/۰۵٪، کرم و ولوسیون ۰/۰۱٪، پماد ۰/۰۰۲۵٪ تریامسینولون استونید و کرم هیدروکورتیزون ۰/۰۲٪ می‌باشد.

دسته‌ی دارای اثر خفیف شامل کرم و پماد آلکلومتاژون دی‌پروپیونات ۰/۰۵٪، کرم، ولوسیون و فوم ۰/۰۰۵٪ و ولوسیون ۰/۰۰۲۵٪ و محلول ۰/۰۱٪ دسونید (که شکل پماد ۰/۰۵٪ آن در دسته‌ی پایین‌تر از حد متوسط قرار گرفته است)، کرم و شامپو فلوسینولون استونید ۰/۰۱٪، کرم تریامسینولون استونید ۰/۰۲۵٪ (که شکل پماد آن در دسته‌ی پایین‌تر از حد متوسط قرار گرفته است) و کرم فلوراندرنولید ۰/۰۰۲۵٪ (که شکل نوار آن در دسته‌ی فوق قوى قرار گرفته است). می‌باشدند. اشکال دارویی که در دسته‌ی آخر یعنی دسته‌ی دارای اثر خفیف بریتانیا و دارای کمترین قدرت آمریکا قرار می‌گیرند شامل پماد و ولوسیون و کرم ۰/۰۵٪، ۰/۰۱٪، ۰/۰۲۵٪، ۰/۰۳٪ هیدروکورتیزون استات، کرم و ولوسیون ۰/۰۲۵٪ و پماد ۰/۰۱٪ هیدروکورتیزون هستند.

استفاده و همچنین تحمل بیمار می‌باشد^{۱۸ و ۱۹}.

براساس توصیه‌های دستورالعمل ملی بریتانیا قدرت نسبی استروئیدهای موضعی به صورت دسته‌های با قدرت خیلی بالا، بالا، متوسط و پایین تقسیم می‌شوند^{۲۰}. همچنین براساس دسته‌بندی ایالات متحده‌ی آمریکا قدرت نسبی استروئیدهای موضعی به ۷ دسته‌ی فوق قوى، قوى، بالاتر از حد متوسط، در حد متوسط، پایین‌تر از حد متوسط، دارای اثر خفیف و دارای کمترین قدرت طبقه‌بندی می‌شود (جدول ۱)^{۲۱}. اشکال دارویی معمول این دسته‌بندی‌ها که به ترتیب از قوى به ضعیف مرتب شده‌اند و در دسته‌بندی خیلی قوى بریتانیا و فوق قوى آمریکا قرار می‌گیرند عبارتند از کرم، پماد، شامپو، ولوسیون، فوم، ژل، اسپری و محلول پوست سر کلوبتاژول پروپیونات ۰/۰۰۵٪، کرم یا پماد هالوبتاژول پروپیونات ۰/۰۰۵٪، پماد، ولوسیون و ژل بتامتاژون دی‌پروپیونات تقویت‌شده ۰/۰۰۵٪، پماد دیفلوراژول دی‌استات ۰/۰۰۵٪، نوار فلوراندرنولید و کرم فلوسینونید ۰/۱٪.

با توضیح این‌که دسته‌ی قوى بریتانیا در دسته‌بندی آمریکا خود به سه دسته بالاتر از حد متوسط، در حد متوسط و پایین‌تر از حد متوسط تقسیم می‌شود، دسته‌ی قوى شامل کرم بتامتاژون دی‌پروپیونات تقویت‌شده ۰/۰۰۵٪ (در صورتی که شکل پماد، ولوسیون و ژل آن در دسته‌ی فوق قوى قرار گرفته است)، پماد بتامتاژون دی‌پروپیونات ۰/۰۰۵٪، پماد فلوسینونید ۰/۰۰۵٪، کرم، ژل، پماد، محلول هالوسینونید ۰/۱٪، پماد تریامسینولون استونید ۰/۰۵٪، کرم، پماد دزوکسی متازون ۰/۰۲۵٪، ژل دزوکسی متازون ۰/۰۰۵٪ و پماد آمسینونید ۰/۰۱٪ می‌باشد.

دسته‌ی بالاتر از حد متوسط شامل موارد زیر است: کرم و ولوسیون بتامتاژون دی‌پروپیونات ۰/۰۰۵٪ (که شکل پماد آن در دسته‌ی قوى آمریکا قرار گرفته است)، پماد فلوتیکازون پروپیونات ۰/۰۰۵٪، کرم بتامتاژون خمیر تریامسینولون استونید ۰/۰۵٪، کرم بتامتاژون والرات ۰/۱٪، ولوسیون و کرم آمسینونید ۰/۰۱٪ و پماد مومتاژون فورات ۰/۱٪.

جدول ۱: دسته‌بندی کورتیکواستروئیدهای موضعی براساس قدرت اثر

دسته‌بندی بریتانیا	دسته‌بندی آمریکا	اشکال دارویی معمول	کاربرد
۱- خیلی قوی	۱. فوق قوی	کرم، پماد، شامپو، لوسيون، فوم، ژل، اسپری و محلول پوست سر کلوبتازولپروپیونات ۰/۰۵٪، کرم یا پماد هالوبیتازول پروپیونات ۰/۰۵٪، پماد، لوسيون و ژل بتاماتازون دی‌پروپیونات تقویت‌شده ۰/۰۵٪، پماد دیفلورازون دی‌استات ۰/۰۵٪، نوار فلوراندرنولید و کرم فلوسینونید ۰/۱٪	آلوپسی منطقه‌ای، درماتیت آتوپیک (مقاوم)، لوبیوس دیسکویید، اگزما هیپرکراتوتیک
۲- قوی	۲. قوی	کرم بتاماتازون دی‌پروپیونات تقویت‌شده ۰/۰۵٪، پماد بتاماتازون دی‌پروپیونات ۰/۰۵٪، پماد فلوسینونید ۰/۰۵٪، کرم، ژل، پماد، محلول هالوسینونید ۰/۰۱٪، پماد تریامسینولون استونید ۰/۰۵٪، کرم، پماد دزوکسی متازون ۰/۰۲۵٪، ژل دزوکسی متازون ۰/۰۵٪ و پماد آمسینونید ۰/۱٪	لیکن‌پلان (لیکن اسکلرزوس (پوست) لیکن سیمپلکس مزمم
۳. بالاتر از حد متوسط	۳. بالاتر از حد متوسط	کرم و لوسيون بتاماتازون دی‌پروپیونات ۰/۰۵٪، پماد فلوبیکازون پروپیونات ۰/۰۰۵٪، کرم و خمیر تریامسینولون استونید ۰/۰۵٪، کرم بتاماتازون والرات ۰/۱٪، لوسيون و کرم آمسینونید ۰/۰۱٪ و پماد مومتازون فورات ۰/۱٪	پسوریازیس اگزما شدید دست اگزما سکه‌ای
۴. در حد متوسط	۴. در حد متوسط	پماد فلوسینولون استونید ۰/۰۲۵٪، کرم و لوسيون مومنتازون فورات ۰/۱٪، پماد تریامسینولون استونید ۰/۱٪، کرم آمسینونید ۰/۰۱٪، پماد پردنیکربات ۰/۰۱٪، کرم بتاماتازون والرات ۰/۱۲٪، کرم و پماد دزوکسی متازون ۰/۰۵٪ و پماد هیدروکورتیزون ۰/۰۲٪	اگزما استئاتوتیک درماتیت آتوپیک
۵- متوسط	۵. پایین‌تر از حد متوسط	کرم بتاماتازون والرات ۰/۱٪، کرم کلوكورتولون پیوالات ۰/۱٪، کرم فلوسینولون استونید ۰/۰۲۵٪، کرم فلوبیکازون بروپیونات ۰/۰۵٪، کرم پردنیکربات بوتیرات ۰/۰٪، پماد و لوسيون هیدروکورتیزون ۰/۱٪ و پماد دسونید ۰/۰۵٪، کرم و لوسيون ایترتریکو شدید (کوتاه‌مدت) درماتیت استاز	لیکن اسکلرزوس (فرج) اگزما سکه‌ای، گال درماتیت سبورئیک، درماتیت شدید ایترتریکو شدید (کوتاه‌مدت) درماتیت استاز
۶- دارای اثر خفیف	۶- دارای اثر خفیف	کرم و پماد آلکلومتازون دی‌پروپیونات ۰/۰۵٪، کرم، لوسيون و فوم ۰/۰۵٪ و لوسيون ۰/۰۲۵٪ و محلول ۰/۰۱٪ دسونید، کرم و شامپو فلوسینولون استونید ۰/۰۱٪، کرم تریامسینولون استونید ۰/۰۲۵٪ و کرم فلوراندرنولید ۰/۰۰۲۵٪	درماتیت (قداق) درماتیت (مژه) درماتیت (صورت) ایترتریکو التهاب اطراف معد
۷. دارای کمترین قدرت	۷- دارای اثر خفیف	پماد و لوسيون و کرم ۰/۰۵٪ و ۰/۱٪ و ۰/۲۵٪ و ۱٪ هیدروکورتیزون استات و کرم و لوسيون ۰/۰۲۵٪ و پماد ۰/۰۱٪ هیدروکورتیزون هیدروکلرايد	التهاب اطراف معد

تعیین کند.^{۲۵}

در مقایسه‌ی استروئیدهای موضعی از نظر شکل دارویی می‌توان گفت که پایه‌های پمادی، فعالیت بهتری در مقایسه با حامل‌های لوسيونی و کرمی نشان می‌دهند.^۲ ویژگی ذاتی پوشانندگی پماد باعث افزایش نفوذ استروئیدهای موضعی می‌شود. از پمادها به دلیل داشتن اثر مرتبط کنندگی برای پوست‌های خشک، (lichenified) ترک‌خورده و دارای ضایعه‌ی لیکنیفیه استفاده می‌شود. کرم‌ها (امولسیون‌های روغن در آب) پوست را به اندازه‌ی پمادها مرتبط نمی‌کنند بنابراین برای ضایعات مرتبط و نواحی چین‌دار استفاده می‌شوند. باید توجه داشت که در ساخت کرم از امولسیفایرها و مواد نگهدارنده استفاده می‌شود پس می‌تواند باعث ایجاد حساسیت و آلرژی نیز شود. در مقابل به دلیل پذیرش نامناسب در نواحی مودار و عدم همکاری بیمار، برای استفاده در این نواحی مانند پوست سر پایه‌های لوسيون و ژل مناسب‌تر هستند.

اگر بعد از استعمال دارو از یک پوشاننده استفاده شود باعث افزایش کارایی دارو می‌شود زیرا فراورده‌ی پوشاننده باعث هیدراتاسیون پوست شده و نفوذ دارو افزایش می‌یابد. البته اگر در طولانی‌مدت از این روش استفاده شود، خطر بروز عوارض جانبی افزایش می‌یابد. از پوشاننده‌ها می‌توان به دستکش‌های پلی‌تن، فیلم‌های پلاستیک و پوشش‌های زیست‌چسب مانند هیدروکلوفید اشاره کرد.

هم‌چنین به کمک ترکیبات افزایش‌دهنده‌ی نفوذ (enhancers) می‌توان نفوذ‌پذیری و درنتیجه کارایی کورتیکواستروئیدها را افزایش داد. مثلاً با استفاده از پروپیلن گلیکول در ساخت پایه می‌توان باعث افزایش نفوذ دارو به پوست شد.^{۲۶} افزاینده‌های نفوذ در تقابل با ساختار پیوسته‌ی لیپیدی لایه‌ی شاخی باعث از هم‌گسیختگی آن شده، موجب افزایش نفوذ مولکول دارو می‌گردد. هم‌چنین بعضی حللاً‌ها با خارج کردن اجزای لیپیدی لایه‌ی شاخی باعث افزایش نفوذ‌پذیری می‌شوند.^{۲۷}

حامل‌های داروهای موضعی

موفقیت درمان موضعی فقط به دلیل فعالیت ذاتی مولکول فعال دارویی نمی‌باشد؛ بلکه عواملی چون خصوصیات حامل به صورت مستقیم در پذیرش بیمار و متعاقباً در قدرت درمان تأثیرگذار است. بهینه کردن نفوذ دارو به وسیله‌ی تغییر فرمولاسیون حامل می‌تواند انحلال‌پذیری و پایداری شیمیایی دارو و هم‌چنین هیدراتاسیون لایه‌ی شاخی را تضمین کند.^{۲۲}

انتخاب داروی مناسب در حامل نادرست ممکن است باعث عدم رضایت بیمار و درنتیجه شکست درمان شود، به همین دلیل در سال‌های اخیر مطالعات و پیشرفت‌ها در زمینه‌ی توسعه‌ی حامل‌های استروئیدهای موضعی به فرمولاسیون‌های جدید در ارتباط با پذیرفته شدن بیشتر توسط بیمار و هم‌چنین سازگاری با ویژگی‌های آناتومیک ناحیه‌ی مصرف معطوف شده است.

مطالعات جدید به سمت استفاده از حامل‌های لیپیدی در مقیاس نانو به عنوان سامانه‌ی دارویی تمایل یافته است. نانوکپسول‌های با هسته‌ی لیپیدی با ذوب شدن در موضع و به کمک دمای بدن، سبب رهایی دارو در همان ناحیه و کاهش میزان داروی نفوذی به لایه‌های عمیق پوست می‌شود که خود باعث کاهش جذب سیستمیک دارو می‌گردد.^{۲۳ و ۲۴}

در فرمولاسیون حامل داروهای موضعی، کارایی بعضی از اشکال دارویی غالباً بستگی به ترکیب حامل دارد. توانایی دارو در نفوذ به پوست و اعمال اثر خود بستگی به دو اتفاق فیزیکی پی در پی در فرمولاسیون موضعی دارد، نخست این که دارو باید از حامل به سطح پوست منتشر شود و سپس باید به این سد طبیعی نفوذ کرده و به محل اثر خود برسد. بسیاری از اثرات که به‌اصطلاح اثر حامل (vehicle effect) نام دارند، درنتیجه‌ی همین دو روند انتشاری ایجاد می‌شود. بسته به این که کدام روند آهسته‌تر پیش رود، هر یک از دو اتفاق می‌تواند تمامی اثربخشی شکل دارویی موضعی را

جدول ۲: عوارض جانبی کورتیکواستروئیدهای موضعی براساس مکانیسم اثر به همراه سن بروز آن.

۱- اثر سرکوب کنندگی	۲- اثر هورمونی
استرویید بر تکثیر سلولی	• آکنه (نوجوانان)
• آتروفی پوست (مردان	• هپیرتریکوز (کودکان)
سالمند، کودکان)	۳- سرکوب سیستم ایمنی
• آسیب پوستی کورتیزون	القا و تشدید عفونتها (کودکان)
(مردان سالمند)	• آتروفی پوست و فیبروز (نوجوانان)
• القا و تشدید بیماری‌های قارچی یا انگلی (کودکان)	۴- اثرات دیگر
بهبود آهسته‌ی زخم	• درماتیت اطراف دهان
(مردان سالمند، کودکان)	• جای زخم به شکل ستاره (زنان میان سال)
• حساسیت نوری (مردان سالمند)	• پورپورا (مردان سالمند)
• درماتیت تماسی	• تلاتنکتازی (کودکان)
• پوستول	• درماتیت شبیه روزاسه (زنان میان سال)
• اثرات سیستمیک بر اثر جذب پوستی استروییدهای موضعی (مردان سالمند)	• الاستوفیروما
• زانتوم مسطح	• میلیا کلوبید
• پیگمنتاسیون غیرطبیعی (کودکان)	• تغییر شبه پوئی کیلودرمای (مردان سالمند)

معرفی چند کورتیکواستروئید موضعی هیدروکورتیزون

هیدروکورتیزون به اشکال لوسيون، پماد و کرم ۱٪ در بازار موجود و دارای املاح مختلفی چون استات و هیدروکلرايد است و در دسته‌ی استروئیدهای دارای اثر خفیف قرار می‌گیرد. عمدها در درمان عالمی اختلالات ناشی از آرژی یا التهابی پوست نظیر اگزما، درماتیتها، لوپوس اریتماتو، گزش حشره، پمفيگوئید تاولی و پمفيگوس به کار می‌رود. در بیماری روزآسه و حالات التهابی زخم‌دار و یا خارش‌دار و نیز درمان آکنه باید مصرف شود. در اختلالات التهابی پوست شیرخواران از قبیل التهاب ناشی از ادرار سوختگی می‌باشد احتیاط فراوان نموده و بیش از ۵ تا ۷ روز مصرف نگردد. دوز مصرفی در بزرگسالان از کرم یا پماد ۰/۱٪، ۱ تا ۴ بار در روز و در کودکان بالای

عارض استروئیدهای موضعی

هدف غایی از درمان با استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی به حداقل رساندن مزایای بالینی آن‌ها در حین به حداقل رساندن عوارض جانبی این گروه مؤثر دارویی می‌باشد. این هدف ایده‌آل به‌سختی تأمین می‌شود و همواره در کنار تجویز این دسته‌ی دارویی عوارض بسیار مشاهده می‌شود.^{۲۸} یکسری از شایع‌ترین عوارض موضعی کورتیکواستروئیدهای موضعی شامل آتروفی پوست، بهبود آهسته‌ی زخم، پورپورا و پیگمنتاسیون غیرطبیعی که به دلیل اثر سرکوب‌کنندگی تکثیر سلولی استروئید، آکنه به دلیل اثر هورمونی و القا، تشدید عفونتها و بیماری‌های قارچی به دلیل سرکوب سیستم ایمنی به وجود می‌آیند. خلاصه‌ای از انواع عوارض ناشی از استفاده‌ی موضعی کورتیکواستروئیدها در جدول ۲ ذکر شده است. بسیاری از انواع زخم‌های پوستی و آتروفی پوستی ناشی از استروئیدها می‌تواند به دلیل مکانیسم‌هایی از جمله سرکوب تکثیر سلولی، سرکوب سیستم ایمنی یا فعالیت‌های هورمونی رخداد به طوری که در سال‌های اخیر روند افزایشی وقوع اختلالات درماتولوژیک ناشی از استروئیدها با عوارض سیستمیک مشاهده شده است. برای کاهش خطر اثرات موضعی و سیستمیک، ضروری است تا عواملی نظری قدرت ذاتی دارو، نوع حامل مورد استفاده و دفعات استعمال در نظر گرفته شوند. برای کنترل شدت عوارض جانبی ممکن است دارویی قوی به دارویی با قدرت کمتر یا فاقد اثر درمانی تغییر کند.^{۲۹} بنابراین کورتیکواستروئید موضعی ایده‌آل باید قابلیت دست‌یافتن به غلظت درمانی در سلول هدف پوست به‌وسیله‌ی عبور از لایه‌ی شاخی، بدون ورود به گردش خون سیستمیک را داشته باشد تا احتمال بروز عوارض جانبی به حداقل برسد.^{۲۹} یادآوری می‌شود کورتیکواستروئید موضعی در افرادی که به آن حساسیت شدید دارند، ممنوعیت مصرف دارد.^۲

قرمز ارغوانی روی بازو، صورت، ساق پا، تنہ یا کشاله‌ی ران، آتروفی پوست (با مصرف طولانی‌مدت دارو پوست نازک شده و به راحتی کبود می‌شود) است. تریامسینولون دارای رده‌ی بارداری C می‌باشد.^{۱۳}

کلوبتاژول

به اشکال کرم و پماد ۰/۰۵٪ موجود می‌باشد و دارای ملح پروپیونات است و از نظر قدرت در دسته‌ی خیلی قوی قرار می‌گیرد. بیشترین مورد مصرف آن در حساسیت تماسی پوست، درمان کوتاه‌مدت التهاب و خارش پوست ناشی از گزش حشره، سوختگی‌های خفیف مانند آفتاب‌سوختگی، درماتیت آتوپیک، درماتیت تماسی، درماتیت سبورئیک، درماتوزهای التهابی، اگزما و پسوریازیس می‌باشد. از عوارض جانبی موضعی شایع آن می‌توان به سوزش، خارش، تحریک، خشکی، فولیکولیت، پرمومی، بشورات شبه آکنه، کمی پیگمانانتاسیون پوست، درماتیت اطراف دهان، درماتیت تماسی آرژیک، عفونت ثانویه، آتروفی و پدیدآمدن خطوط ارغوانی مایل به قرمز اشاره کرد. در صورت بروز تحریکات موضعی، عفونت، جذب سیستمیک یا برخورد واکنش‌های ناشی از حساسیت مفرط، باید مصرف دارو قطع شود. در بزرگسالان به صورت موضعی، دو بار در روز (یک بار صبح و یک بار شب) بروی پوست مبتلا مالییده می‌شود. مدت درمان از ۱۴ روز و مقدار مصرف پماد یا کرم از ۵۰ گرم در هفته نباید تجاوز کند. مصرف کلوبتاژول در کودکان کوچک‌تر از ۱۲ سال، توصیه نمی‌شود و نیز دارای رده‌ی بارداری D می‌باشد.^{۱۴}

مومتازون

به اشکال لوسيون و پماد ۰/۱٪ موجود است و دارای ملح فوروات می‌باشد و از نظر قدرت در دسته‌ی قوی قرار می‌گیرد. بیشترین کاربرد آن در تسکین التهاب و خارش ناشی از درماتوزهای مانند درماتیت تماسی، درماتیت ناشی از آرژی، انواع اگزما، نورودرماتیت موضعی، واکنش‌های ناشی از گزش

۲ سال تا ۲ بار در روز استفاده می‌شود. میزان مصرف این دارو در کودکان زیر ۲ سال تاکنون مشخص نشده است. از عوارض شایع موضعی آن می‌توان به تشدید عفونت‌های درمان‌نشده، نازک‌شدن پوست، درماتیت تماسی، اختلالات التهابی در ناحیه‌ی صورت بهویشه در خانم‌ها و آکنه در محل کاربرد فراآورده اشاره کرد. هیدروکورتیزون دارای رده‌ی بارداری C می‌باشد.^{۱۵}

بتماتازون

بتماتازون به اشکال لوسيون و پماد ۰/۰۵٪ و کرم ۱٪ در بازار موجود است و دارای املاح مختلفی چون والرات دی‌پروپیونات و پروپیونات می‌باشد از نظر قدرت که در دسته‌ی قوی قرار می‌گیرد. بیشترین کاربرد آن برای درمان علامتی اختلالات آرژیک یا التهابی پوست نظیر انواع درماتیت، لوپوس اریتماتوز، گزش حشره، پمفيگوئید تاولی و پمفيگوس می‌باشد. به دلیل کمبودن متابولیسم بتماتازون در پوست، امکان جذب سیستمیک آن زیاد می‌باشد و لذا بروز عوارضی نظیر سندروم کوشینگ، افزایش قند خون، وجود قند در ادرار و در دراز مدت تضعیف محور هیپوتalamوس - هیپوفیز - آدرنال محتمل می‌باشد. در بزرگسالان ۱ تا ۳ بار در روز و در کودکان تنها ۱ بار در روز استفاده شود. این ترکیب دارای رده‌ی بارداری C می‌باشد.^{۱۶}

تریامسینولون

تریامسینولون به اشکال کرم و پماد ۰/۱٪ است. کرم یا پماد ۱ تا ۴ بار در روز بروی موضع مالییده می‌شود. پماد در دسته‌ی قوی و کرم در دسته‌ی متوسط از نظر قدرت قرار می‌گیرد. کرم و پماد ۰/۰۲۵٪ تنها برای درماتوزهای عودکننده با درمان‌های دیگر استفاده می‌شود. تاول، سوزش، خارش، پوسته‌پوسته‌شدن، بشورات پوستی، قرمزی یا ورم پوست که قبل از درمان وجود نداشته‌اند از عوارض جانبی دارو هستند. سایر عوارض شامل آکنه یا پوست چرب، افزایش رشد موه خصوص در صورت، افزایش ریزش مو به خصوص در پوست سر، پدیدآمدن خطوط

موارد مصرف آن می‌توان به درمان عالمتی اختلالات آرژیک و التهابی پوست نظیر اگزما، انواع درماتیت، پسوریازیس و گزش حشره اشاره کرد. عوارض جانبی شایع آن سوزش، خارش، تحریک، خشکی، فولیکولیت، پرمومی، ضایعات شب‌آکنه، کمی رنگدانه‌های پوست، درماتیت اطراف دهان، درماتیت تماسی آرژیک، عفونت ثانویه، آتروفی، ایجاد رگه‌های ارغوانی روی پوست، عرق جوش، درماتیت تماسی آرژیک و قرمزی پوست می‌باشد. در بزرگسالان از کرم و پماد ۱ تا ۲ بار و در کودکان تنها یک بار در روز استفاده شود و دارای رده‌ی بارداری C می‌باشد.^{۱۳}

بندپایان، سوختگی‌های درجه‌ی ۱ و ۲، آفتاب سوختگی، درمان کمکی یا جایگزین در پسوریازیس، درماتیت سبورئیک، بشورات جلدی شدید و آلوپسی آره‌آتا می‌باشد. مقدار مصرف به صورت روزی ۱ بار، لایه‌ی نازکی از دارو روی موضع تحت درمان استعمال می‌شود. مومتاژون دارای رده‌ی بارداری C می‌باشد و در کودکان کوچکتر از ۱۲ سال توصیه نمی‌شود.^{۱۴}

فلوئوسینولون

به اشکال پماد ۰/۰۲۵٪ و کرم ۰/۰۱٪ و به صورت استونید موجود می‌باشد که پماد در دسته‌ی قوى و کرم در دسته‌ی متوسط از نظر قدرت قرار می‌گيرد. از

References

1. Schafer-Korting M, Kleuser B, Ahmed M, et al. Glucocorticoids for human skin: new aspects of the mechanism of action. *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18: 103-14.
2. Katzung BG, Masters SB, Trevor A. Basic and clinical pharmacology. 11th Ed. Lange Basic Science: San Francisco; 2009.
3. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1-15.
4. Feldman SR. Topical corticosteroids in the treatment of psoriasis. Faculty and Disclosures. 2009.
5. Abeck D. Dermatological treatment with topical corticosteroids: current status and future therapeutical developments. *Akt Dermatol* 2014; 40: 38-40.
6. Hughes J, Rustin M. Corticosteroids. *Clin Dermatol* 1997; 15: 715-21.
7. Buttgereit F, Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids. China*. Elsevier. 2002; 67: 529-34.
8. Falkenstein E, Norman AW, Wehling M. Mannheim classification of nongenomically initiated (rapid) steroid action(s). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2072-5.
9. Cato AC, Nestl A, Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. *Sci STKE* 2002.
10. Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signaling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 289-98.
11. Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2002; 8: 473-9.
12. Sweetman SC. Martindale: The complete drug reference. 38th Ed. London; 2009.
13. Yohn JJ, Weston WL. Topical glucocorticosteroids. *Curr Probl Dermatol* 1990; 2: 31-63.

14. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1-15.
15. McKenzie AW, Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol* 1962; 86: 608-10.
16. Stoughton RB. Bioassay system for formulations of topically applied glucocorticosteroids. *Arch Dermatol* 1972; 106: 825-7.
17. Goa KL. Clinical pharmacology and pharmacokinetic properties of topically applied corticosteroids. *Drugs* 1988; 5: 51-61.
18. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35: 615-9.
19. Kirkland R, Pearce DJ, Balkrishnan R, Feldman SR. Critical factors determining the potency of topical corticosteroids. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 133-5.
20. MacKie RM. Drug eruptions. In: *Clinical dermatology*. 5th Ed. New York: 2004.
21. Jacob SE, Steele T. Corticosteroid classes: A quick reference guide including patch test substance and cross-reactivity. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 723-7.
22. Tan X, Feldman SR, Chang J, Balkrishnan R. Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues. *Expert Opin Drug Deliv* 2012; 9: 1263-71.
23. Melero A, Ferreira AO, Stanicuaski SG, et al. Nanoencapsulation in lipid-core nanocapsules controls mometasonefuroate skin permeability rate and its penetration to the deeper skin layers. *Skin Pharmacol Physiol* 2014; 27: 217.
24. Raposo SC, Simões SD, Almeida AJ, Ribeiro HM. Advanced systems for glucocorticoids' dermal delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10: 857-77.
25. Ostrenga J, Steinmetz C, Poulsen B. Significance of vehicle composition I: Relationship between topical vehicle composition, skin penetrability, and clinical efficacy. *J Pharm Sci* 2006.
26. Lee M, Marks R, The role of corticosteroids in dermatology: Experimental and clinical pharmacology. *Aust Prescr* 1998; 21:911.
27. Alton ME. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. 2nd Ed. New York. Churchill Livingstone; 2001: 522-3.
28. Takeda K, Arase S, Takahashi S. Side effects of topical corticosteroids and their prevention. *Drugs*. 2012; 36: 15-23.
29. Anigbogu AN, Maibach IH. Topical corticosteroid therapy. In: *Drug therapy in dermatology*. New Orleans, Louisiana; 2005.

Topical corticosteroids

Laleh Vaziri¹
Saman Ahmad Nasrollahi, PharmD,
PhD²
Alikeza Firooz, MD^{2,3,4}

1. Pharmaceutical Sciences Branch,
Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Pharmaceutical, Cosmeceutical and
Hygienic Formulation Laboratory,
Center for Research and Training in
Skin Diseases and Leprosy, Tehran
University of Medical Sciences, Tehran,
Iran
3. Cosmetic Products Research Center,
Food and Drug Organization, Tehran,
Iran
4. Clinical Trial Center, Tehran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran

Topical corticosteroids (TCs) are very useful in the treatment of some skin disorders such as eczema and psoriasis. TCs exhibit potent anti-inflammatory and anti-proliferative effects responsible for their efficacy in the treatment of skin disorders. TCs can be classified into different groups according to their potency; that depends on the intrinsic activity of the corticosteroid molecule, the characteristics of the vehicle (cream, ointment, lotion) that directly influence patient's compliance and may modify penetration through the skin. British National Formulary classified them into four potency groups with Class I grouping the most potent molecules (e.g. clobetasol propionate) and Class IV the least potent (e.g. hydrocortisone). In contrast, the American classification considers seven potency groups, with super potent, potent, upper mid-strength, mid-strength, lower mid-strength, mild and least potent.

Keywords: topical corticosteroids, potency, vehicle effect, side effects, dermatology

Received: Jul 12, 2015 Accepted: Jul 27, 2015

Dermatology and Cosmetic 2015; 6 (2): 119-129

Corresponding Author:
Saman Ahmad Nasrollahi, PharmD, PhD
Center for Research and Training in Skin
Diseases and Leprosy
No 415, Taleqani Ave, Tehran, Iran
Email: snasrollahi@tums.ac.ir

Conflict of interest: None to declare