

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 لوسیون) انجام می‌شود که می‌تواند به صورت مستقیم در پذیرفته شدن دارو توسط بیمار و همچنین بهبود نفوذ به پوست تأثیرگذار باشد. دستورالعمل ملی بریتانیا کورتیکواستروئیدهای موضعی را به ۴ دسته از نظر قدرت تقسیم می‌کند که شامل دسته‌ی ۱ با بیشترین قدرت (برای مثال کلوتازول 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

لاله وزیری^۱

دکتر سامان احمدنصراللهی^۲

دکتر علیرضا فیروز^{۳ و ۴}

۱. واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. آزمایشگاه فرمولاسیون فرآورده‌های 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 احمدنصراللهی

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

پست الکترونیک:

snasrollahi@tums.ac.ir

تعارض منافع: ندارد.

مقدمه

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

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

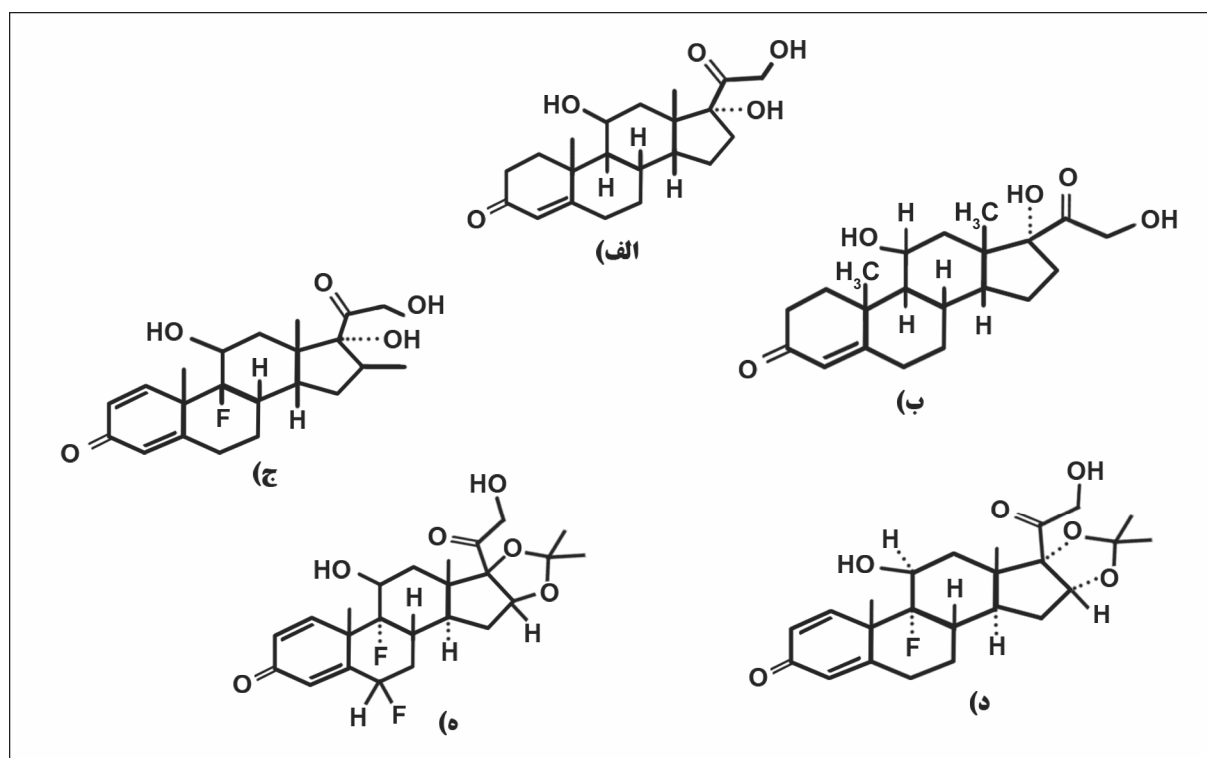
در سطح غشا سلولی عمل می‌کند (مسیر غیر ژنومیک). مسیر غیر ژنومیک نیازی به سنتز پروتئین ندارد و مسئول ایجاد نتایج سریع‌الاثربخاطر کورتیکواستروئیدها می‌باشد. این مکانیسم دوگانه فعالیت کورتیکواستروئیدها را به سمت اثرات ضدالتهابی، ضدمیوتیک، آپوپتوتیک، انقباض عروقی (vasoconstrictive) و تنظیم/تعدیل سیستم ایمنی (immunomodulatory) پیش می‌برد.^۶

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

بیولوژیک ترکیب فعال از یک سو 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 رود.^{۴۵}

مکانیسم اثر

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



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

به ساخت ترکیبی ۳۰۰ بار فعال‌تر از هیدروکورتیزون برای مصرف موضعی می‌شود؛ بنابراین واکنش جابه‌جایی شیمیایی در موقعیت‌های کلیدی می‌تواند باعث بهبود قدرت کورتیکواستروئید شود. فلوسینولون مشتق فلوسینولون (مشتق ۲۱ - استات از استونید) می‌باشد که فعالیت موضعی آن ۵ برابر فلوسینولون است^{۱۲}. کلوبتازول 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 فرابنفش و آزمون اریتم ناشی از افزایش دمای بدن وابسته به تزریق لیپوپلی‌ساکارید خالص باکتری *سالمونلا* تعریف شده است^{۱۴}. علاوه بر تست‌های ضدالتهابی، انجام تست‌های آتروپی 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 به‌وجود می‌آید را اندازه‌گیری می‌کند^{۱۵،۱۶}. 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^{۱۷}. البته بروز اثرات ضدالتهابی کورتیکواستروئیدهای موضعی در استفاده‌ی بالینی، نه‌تنها به‌دلیل 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 فیزیوشیمیایی با غشاء سلولی به‌واسطه‌ی 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 غشای میتوکندریایی نسبت به پروتون می‌شود که *proton leak* نام دارد. به‌طور خلاصه این روند اثر سریعی روی مسیرهای مصرف انرژی و تنفس سلولی در سلول‌های ایمنی دارد. با توجه به مکانیسم سوم، اتفاقی که رخ می‌دهد بیان فیزیولوژیک گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی متصل به غشاء بر روی سلول‌های انسانی می‌باشد که در نتیجه‌ی پیغام‌های داخل سلولی باعث القای آپوپتوز می‌شود^{۷-۱۱}.

مقایسه‌ی قدرت استروئیدهای موضعی

هیدروکورتیزون گلوکوکورتیکوئید موضعی اصلی است. دگزامتازون و بتامتازون (استروئیدهای α -۹ فلونورینه) هیچ مزیتی بر هیدروکورتیزون ندارند، ولی تریامسینولون و فلوسینولون (مشتقات استونید از استروئیدهای فلونورینه) 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 این‌که از نظر موضعی بسیار فعال نیست اما اتصال یک زنجیره‌ی والرات به موقعیت ۱۷ - هیدروکسیل، منجر

استفاده و هم‌چنین تحمل بیمار می‌باشد^{۱۸و۱۹}.

براساس توصیه‌های دستورالعمل ملی بریتانیا قدرت نسبی استروئیدهای موضعی به‌صورت دسته‌های با قدرت خیلی بالا، بالا، متوسط و پایین تقسیم می‌شوند^{۲۰}. هم‌چنین براساس دسته‌بندی ایالات متحده آمریکا قدرت نسبی استروئیدهای موضعی به ۷ دسته‌ی فوق قوی، قوی، 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 به‌ترتیب از قوی به ضعیف مرتب شده‌اند و در دسته‌بندی خیلی قوی بریتانیا و فوق قوی آمریکا قرار می‌گیرند عبارتند از کرم، پماد، شامپو، لوسیون، فوم، ژل، اسپری و محلول پوست سر کلوبتازول پروپیونات ۰/۰۵٪، کرم یا پماد هالوبتازول پروپیونات ۰/۰۵٪، پماد، لوسیون و ژل بتامتازون دی‌پروپیونات تقویت‌شده ۰/۰۵٪، پماد دیفلورازول دی‌استات ۰/۰۵٪، نوار فلوراندنولید و کرم فلوسینونید ۰/۰۱٪.

با توضیح این‌که دسته‌ی قوی بریتانیا در دسته‌بندی آمریکا خود به سه دسته بالاتر از حد متوسط، در حد متوسط و پایین‌تر از حد متوسط تقسیم می‌شود، دسته‌ی قوی شامل کرم بتامتازون دی‌پروپیونات تقویت‌شده ۰/۰۵٪ (در صورتی که شکل پماد، لوسیون و ژل آن در دسته‌ی فوق قوی قرار گرفته است)، پماد بتامتازون 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 ۰/۰۱٪ می‌باشد.

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

در دسته‌ی در حد متوسط پماد فلوسینولون استونید ۰/۰۲۵٪، کرم و لوسیون مومتازون فورات ۰/۰۱٪ (که شکل پماد آن در دسته‌ی بالاتر از حد متوسط قرار گرفته است)، پماد تریامسینولون استونید ۰/۰۱٪، کرم آمسینونید ۰/۰۱٪، پماد پردنی‌کربات ۰/۰۱٪، فوم بتامتازون والرات ۰/۰۱۲٪، 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 بتامتازون والرات ۰/۰۱٪، کرم کلوکورتولون پیوات ۰/۰۱٪، کرم فلوسینولون استونید ۰/۰۲۵٪ (که شکل پماد آن در دسته‌ی در حد متوسط قرار گرفته است)، کرم فلوتیکازون پروپیونات ۰/۰۰۵٪، کرم پردنی‌کربات ۰/۰۱٪ (که شکل پماد آن در دسته‌ی در حد متوسط آمریکا قرار گرفته است)، کرم، پماد و لوسیون هیدروکورتیزون بوتیرات ۰/۰۱٪، پماد دسونید ۰/۰۰۵٪، کرم و لوسیون ۰/۰۱٪، پماد ۰/۰۲۵٪ تریامسینولون استونید و کرم هیدروکورتیزون ۰/۰۲٪ می‌باشد.

دسته‌ی دارای اثر خفیف شامل کرم و پماد آلکولومتازون دی‌پروپیونات ۰/۰۰۵٪، کرم، لوسیون و فوم ۰/۰۰۵٪ و لوسیون ۰/۰۲۵٪ و محلول ۰/۰۰۱٪ دسونید (که شکل پماد ۰/۰۰۵٪ آن در دسته‌ی پایین‌تر از حد متوسط قرار گرفته است)، کرم و شامپو فلوسینولون استونید ۰/۰۰۱٪، کرم تریامسینولون استونید ۰/۰۰۲۵٪ (که شکل پماد آن در دسته‌ی پایین‌تر از حد متوسط قرار گرفته است) و کرم فلوراندنولید ۰/۰۰۲۵٪ (که شکل نوار آن در دسته‌ی فوق قوی قرار گرفته است) می‌باشند. اشکال دارویی که در دسته‌ی آخر یعنی دسته‌ی دارای اثر خفیف بریتانیا و دارای کمترین قدرت آمریکا قرار می‌گیرند شامل پماد و لوسیون و کرم ۰/۰۰۵٪، ۰/۰۰۱٪، ۰/۰۲۵٪، ۰/۰۱٪ هیدروکورتیزون استات، کرم و لوسیون ۰/۰۲۵٪ و پماد ۰/۰۱٪ هیدروکورتیزون هیدروکلراید هستند.

جدول ۱: دسته‌بندی کورتیکواستروئیدهای موضعی براساس قدرت اثر

| کاربرد | اشکال دارویی معمول | دسته‌بندی آمریکا | دسته‌بندی بریتانیا |
|---|--|----------------------------|--------------------|
| آلپسی منطقه‌ای، درماتیت آتوپیک (مقاوم)، لوپوس دیسکوئید، اگزمای هیپرکراتوتیک | کرم، پماد، شامپو، لوسیون، فوم، ژل، اسپری و محلول پوست سر کلوتازول پروپیونات ۰/۰۵٪، کرم یا پماد هالوتازول پروپیونات ۰/۰۵٪، پماد، لوسیون و ژل بنامتازون دی‌پروپیونات تقویت‌شده ۰/۰۵٪، پماد دیفلورازون دی‌استات ۰/۰۵٪، نوار فلوراندرونلید و کرم فلوسینونید ۰/۱٪ | ۱. فوق قوی | ۱- خیلی قوی |
| لیکن پلان لیکن اسکروزوس (پوست) لیکن سیمپلکس مزمن | کرم بنامتازون دی‌پروپیونات تقویت‌شده ۰/۰۵٪، پماد بنامتازون دی‌پروپیونات ۰/۰۵٪، پماد فلوسینونید ۰/۰۵٪، کرم، ژل، پماد، محلول هالوسینونید ۰/۱٪، پماد تریامسینولون استونید ۰/۰۵٪، کرم، پماد دزوکسی متازون ۰/۲۵٪، ژل دزوکسی متازون ۰/۰۵٪ و پماد آمسینونید ۰/۱٪ | ۲. قوی | ۲- قوی |
| پسوریازیس اگزمای شدید دست اگزمای سکه‌ای | کرم و لوسیون بنامتازون دی‌پروپیونات ۰/۰۵٪، پماد فلوتیکازون پروپیونات ۰/۰۰۵٪، کرم و خمیر تریامسینولون استونید ۰/۰۵٪، کرم بنامتازون والرات ۰/۰۱٪، لوسیون و کرم آمسینونید ۰/۰۱٪ و پماد مومتازون فورات ۰/۰۱٪ | ۳. بالاتر از حد متوسط | |
| اگزمای استئاتوتیک درماتیت آتوپیک | پماد فلوسینولون استونید ۰/۰۲۵٪، کرم و لوسیون مومتازون فورات ۰/۰۱٪، پماد تریامسینولون استونید ۰/۰۱٪، کرم آمسینونید ۰/۰۱٪، پماد پردنیکربات ۰/۰۱٪، فوم بنامتازون والرات ۰/۰۱۲٪، کرم و پماد دزوکسی متازون ۰/۰۰۵٪ و پماد هیدروکورتیزون ۰/۰۲٪ | ۴. در حد متوسط | |
| لیکن اسکروزوس (فرج) اگزمای سکه‌ای، گال درماتیت سیورثیک، درماتیت شدید اینترتریگو شدید (کوتاه‌مدت) درماتیت استاز | کرم بنامتازون والرات ۰/۰۱٪، کرم کلوکورتولون پیوالات ۰/۰۱٪، کرم فلوسینولون استونید ۰/۰۲۵٪، کرم فلوتیکازون پروپیونات ۰/۰۰۵٪، کرم پردنیکربات ۰/۰۱٪، کرم، پماد و لوسیون هیدروکورتیزون بوتیرات ۰/۰۱٪، پماد دسونید ۰/۰۰۵٪، کرم و لوسیون ۰/۰۱٪ و پماد ۰/۰۲۵٪ تریامسینولون استونید و کرم هیدروکورتیزون ۰/۰۲٪ | ۵. پایین‌تر از حد متوسط | ۳ - متوسط |
| درماتیت (قنطاق) درماتیت (مژه) درماتیت (صورت) اینترتریگو التهاب اطراف مقعد | کرم و پماد آلکلومتازون دی‌پروپیونات ۰/۰۰۵٪، کرم، لوسیون و فوم ۰/۰۰۵٪ و لوسیون ۰/۰۲۵٪ و محلول ۰/۰۱٪ دسونید، کرم و شامپو فلوسینولون استونید ۰/۰۱٪، کرم تریامسینولون استونید ۰/۰۲۵٪ و کرم فلوراندرونلید ۰/۰۲۵٪ | ۶. دارای اثر خفیف | |
| التهاب اطراف مقعد | پماد و لوسیون و کرم ۰/۰۵٪ و ۰/۰۱٪ و ۲/۵٪ و ۱٪ هیدروکورتیزون استات و کرم و لوسیون ۰/۰۲۵٪ و پماد ۰/۰۱٪ هیدروکورتیزون هیدروکلراید | ۷. دارای کمترین قدرت | ۴- دارای اثر خفیف |

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 در نتیجه شکست درمان شود، به همین دلیل در سال‌های اخیر مطالعات و پیشرفت‌ها در زمینه‌ی توسعه‌ی حامل‌های استروئیدهای موضعی به فرمولاسیون‌های جدید در ارتباط با پذیرفته‌شدن 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 ذوب‌شدن 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،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 به اصطلاح اثر حامل (vehicle effect) نام دارند، در نتیجه‌ی 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

تعیین کند.^{۲۵}

در مقایسه‌ی استروئیدهای موضعی از نظر شکل دارویی می‌توان گفت که پایه‌های پمادی، فعالیت بهتری در مقایسه با حامل‌های لوسیونی و کرمی نشان می‌دهند.^۲ ویژگی ذاتی پوشاندگی پماد باعث افزایش نفوذ استروئیدهای موضعی می‌شود. از پمادها به دلیل داشتن اثر مرطوب‌کنندگی برای پوست‌های خشک، ترک‌خورده و دارای ضایعه‌ی لیکنیفیه (lichenified) استفاده می‌شود. کرم‌ها (امولسیون‌های روغن در آب) پوست را به اندازه‌ی پمادها مرطوب نمی‌کنند بنابراین برای ضایعات مرطوب 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 لوسیون و ژل مناسب‌تر هستند.

اگر بعد از استعمال دارو از یک پوشاننده استفاده شود باعث افزایش کارایی دارو می‌شود زیرا فرآورده‌ی 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 هیدروکلونید اشاره کرد.

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

عوارض استروئیدهای موضعی

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

| | |
|--|---|
| ۱- اثر سرکوب کنندگی | ۲- اثر هورمونی |
| استروئید بر تکثیر سلولی | ◆ آکنه (نوجوانان) |
| ◆ آتروفی پوست (مردان سالمند، کودکان) | ◆ هیپرتریکوز (کودکان) |
| ◆ آسیب پوستی کورتیزون (مردان سالمند) | ۳- سرکوب سیستم ایمنی |
| ◆ آتروفی پوست و فیروز (نوجوانان) | ◆ القا و تشدید عفونت‌ها (کودکان) |
| ◆ بهبود آهسته‌ی زخم (مردان سالمند، کودکان) | ◆ القا و تشدید بیماری‌های قارچی یا انگلی |
| ◆ جای زخم به شکل ستاره (مردان سالمند) | ۴- اثرات دیگر |
| ◆ پورپورا (مردان سالمند) | ◆ درماتیت اطراف دهان (زنان میان‌سال) |
| ◆ تلائزکتازی (کودکان) | ◆ حساسیت نوری |
| ◆ درماتیت شبه‌روزاسه (زنان میان‌سال) | ◆ درماتیت تماسی |
| ◆ الاستوفیروما | ◆ پوستول |
| ◆ میلیا کلویید | ◆ اثرات سیستمیک بر اثر جذب پوستی استروئیدهای موضعی (مردان سالمند) |
| ◆ پیگمنتاسیون غیرطبیعی (کودکان) | ◆ زانتوم مسطح |
| ◆ تغییر شبه پوئی کیلودرما (مردان سالمند) | |

معرفی چند کورتیکواستروئید موضعی

هیدروکورتیزون

هیدروکورتیزون به اشکال لوسیون، پماد و کرم ۰/۱٪ در بازار موجود و دارای املاح مختلفی چون استات و هیدروکلراید است و در دسته‌ی استروئیدهای دارای اثر خفیف قرار می‌گیرد. عمدتاً در درمان علامتی اختلالات ناشی از آلرژی یا التهابی پوست نظیر اگزما، درماتیت‌ها، لوپوس اریتماتو، گزش حشره، پمفیگوئید تاولی و پمفیگوس به کار می‌رود. در بیماری روزآسه و حالات التهابی زخم‌دار و یا خارش‌دار و نیز درمان آکنه نباید مصرف شود. در اختلالات التهابی پوست شیرخواران از قبیل التهاب ناشی از ادرار سوختگی می‌بایست 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

هدف غایی از درمان با استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی به حداکثر 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 بسیاری 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 به‌وجود 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 رخ دهد 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 نظیر 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^{۲۵}، 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، تنه یا کشاله‌ی ران، آتروفی پوست (با مصرف طولانی‌مدت دارو پوست نازک شده و به‌راحتی کبود می‌شود) است. تریامسینولون دارای رده‌ی بارداری C می‌باشد^{۱۳}.

کلوبتازول

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، درمانیت آتوپیک، درمانیت تماسی، درمانیت سبورئیک، درماتوزهای التهابی، اگزما و پسوریازیس می‌باشد. از عوارض جانبی موضعی شایع آن می‌توان به سوزش، خارش، تحریک، خشکی، فولیکولیت، پرمویی، بثورات شبه آکنه، کمی پیگمانتاسیون پوست، درمانیت اطراف دهان، درمانیت تماسی آلرژیک، عفونت ثانویه، آتروفی و پدیدآمدن خطوط ارغوانی مایل به قرمز اشاره کرد. در صورت بروز تحریکات موضعی، عفونت، جذب سیستمیک یا بروز واکنش‌های ناشی از حساسیت مفرط، باید مصرف دارو قطع شود. در بزرگسالان به‌صورت موضعی، دو بار در روز (یک بار صبح و یک بار شب) بر روی پوست مبتلا مالیده می‌شود. مدت درمان از ۱۴ روز و مقدار مصرف پماد یا کرم از ۵۰ گرم در هفته نباید تجاوز کند. مصرف کلوبتازول در کودکان کوچک‌تر از ۱۲ سال، توصیه نمی‌شود و نیز دارای رده‌ی بارداری D می‌باشد^{۱۳}.

مومتازون

به اشکال لوسیون 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 درماتوزها مانند درمانیت تماسی، درمانیت ناشی از آلرژی، انواع اگزما، نورودرمانیت 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، نازک شدن پوست، درمانیت تماسی، اختلالات التهابی در ناحیه‌ی صورت به‌ویژه در خانم‌ها و آکنه در محل کاربرد فرآورده اشاره کرد. هیدروکورتیزون دارای رده‌ی بارداری C می‌باشد^{۱۳}.

بتامتازون

بتامتازون به اشکال لوسیون و پماد ۰/۰۵٪ و کرم ۰/۱٪ 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 آلرژیک یا التهابی پوست نظیر انواع درمانیت، لوپوس اریتماتوز، گزش حشره، پمفیگوتید تاولی و پمفیگوس می‌باشد. به دلیل کم بودن متابولیسم بتامتازون در پوست، امکان جذب سیستمیک آن زیاد می‌باشد و لذا بروز عوارضی نظیر سندرم کوشینگ، افزایش قند خون، وجود قند در ادرار و در درازمدت تضعیف محور هیپوتالاموس - 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^{۱۳}.

تریامسینولون

تریامسینولون به اشکال کرم و پماد ۰/۱٪ است. کرم یا پماد ۱ تا ۴ بار در روز بر روی موضع مالیده 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، بثورات 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 مو به‌خصوص در صورت، افزایش ریزش مو به‌خصوص در پوست سر، پدیدآمدن خطوط

موارد مصرف آن می‌توان به درمان علامتی اختلالات آلرژیک و التهابی پوست نظیر اگزما، انواع درماتیت، پسوریازیس و گزش حشره اشاره کرد. عوارض جانبی شایع آن سوزش، خارش، تحریک، خشکی، فولیکولیت، پرمویی، ضایعات شبه‌آکنه، کمی رنگدانه‌های پوست، درماتیت اطراف دهان، درماتیت تماسی آلرژیک، عفونت ثانویه، آتروفی، ایجاد رگه‌های ارغوانی روی پوست، عرق جوش، درماتیت تماسی آلرژیک 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، بثورات جلدی شدید و آلپسی آره‌آتا می‌باشد. مقدار مصرف به‌صورت روزی ۱ بار، لایه‌ی نازکی از دارو روی موضع تحت درمان استعمال می‌شود. مومتازون دارای رده‌ی بارداری C می‌باشد و در کودکان کوچک‌تر از ۱۲ سال توصیه نمی‌شود.^{۱۳}

فلوئوسینولون

به اشکال پماد ۰/۰۲۵٪ و کرم ۰/۰۱٪ و به‌صورت استونید موجود می‌باشد که پماد در دسته‌ی قوی و کرم در دسته‌ی متوسط از نظر قدرت قرار می‌گیرد. 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. Buttgerit 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
Alireza 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