

عوارض ناشی از درمان با استر و ئیدهای سورنال

در طب اطفال

مجله علمی نظام پزشکی

سال دوم، شماره ۶، صفحه ۴۱۹، ۱۳۵۱

دکتر اسفندیار بداغی *

حوادث متابولیک

عوارض مربوط به آب و الکترولیتها - بخصوص در کورتیزون و هیدروکورتیزون فراوانتر است.

الف - احتباس آب و سدیم : بسیاری از اوقات باورم پوستی و مخاطی بندرت بشکل ورم حاد ریه و یا مغز تظاهر میکند . نکته مهم بهبود وضع باقطع دارو و پرهیز از نمک است . در سالهای اخیر حوادث غیر قابل جبران با بکار بردن مقادیر بیش از احتیاج محلولهای نمکی داخل ورید همراه با کورتیکوئیدها دیده شده است .

ب - فرار پتاسیم : معمولاً معتدل و بدون تظاهرات بالینی است ولی گاه در اثر درمان طولانی شدیدتر و با علائم گرفتاری عضلات قلب (اختلال ریتم، T مسطح و سپس وارونه، کشیدگی فاصله QT در E.C.G) عضلات مخطط (هیپوتونی و فلج شل) و عضلات صاف (اختلال حرکات روده‌ای و انسداد فلجی) توأم میگردد . همراه این گرفتاری آلکالوز با کمبود کلر ممکنست بروز کند . راه پیشگیری اختلالات الکترولیتی کاهش نمک مواد غذایی و استفاده از مواد مستغنی از پتاسیم در دوره درمان استروئیدیست . تجویز کلروز پتاسیم بمقادیر ۲ تا ۴ گرم در شبانه روز بطور خوراکی در بسیاری از مواقع مفید میباشد .

عوارض مربوط به متابولیسم مواد نشاسته‌ای - در استروئیدهای صناعی شایعتر است :

الف - اکثر اوقات تحمل به گلوکز کاهش یافته و منحنی هیپر گلیسمی آزمایشی برجسته‌تر از معمول است .

در مورد شیوع عوارض ناشی از درمان با هورمونهای گلیکوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئیدها A.C.T.H. اختلاف نظر موجود است . بطور کلی مؤلفین انگلیسی زبان بدین تر ازمؤلفان دیگر هستند . گود (Good) (۵) اتفاقات خطیر ناشی از درمان را ۱۰٪ و Mozziconacci (۱۲) ۳/۶ درصد گزارش کرده‌اند و Jeune تنها ۱ مرگ در میان ۱۵۰ کودک درمان شده مشاهده نموده‌است . بهر حال نتیجه گیری از این آمارها بعلمت تفاوت نوع بیماری ، نوع دارو، مقدار و مدت استعمال آن مشکل بنظر میرسد .

عوامل مستعدکننده و مؤثر

- ۱- نوع بیماری : پیدایش عوارض بیشتر در روماتیسم حاد مفصلی یا سندرم نفریتیک گزارش گردیده است .
 - ۲- طول مدت درمان : اهمیت زیاد دارد . بروز عوارض در درمانهای کوتاهتر از ۷ روز بسیار نادر است .
 - ۳- مقدار دارو : مقادیر زیاد مثلاً ۲ میلیگرم پردنیزون برای هر کیلوگرم وزن که در طب کودکان معمول است احتمال بروز عوارض را افزایش میدهد .
 - ۴- توأم ساختن چند دارو : مثلاً داروهای ضدالتهابی در تولید عوارض گوارشی و ایزونیازید در بروز پسیکوز مؤثر بنظر میرسد .
 - ۵- زمینه قبلی : بطور قطع کشش عصبی و روحی عامل مهمی در بروز بیماری روانی بنظر میرسد .
 - ۶- نادیده انگاشتن موارد عدم استعمال استروئیدها .
- اینک حوادث مشاهده شده تحت درمان هورمونی با ذکر مشتقی که بیشتر سبب آن میباشد توصیف میگردد .

* دانشکده پزشکی دانشگاه تهران - مرکز طبی کودکان .

عده‌ای اختلالات عضلانی را بطور حاد متعاقب اولین مقادیر دارو یادداشت کرده‌اند.

تغذیه متعادل و غنی از مواد سفیده‌ای توأم با ویتامین‌ها و حتی کلسیم و بخصوص ۲۰۰۰-۵۰۰۰ واحد ویتامین D، کوتاه‌ساختن مدت بیحرکتی بیماران، تجسس علائم بالینی و آزمایشگاهی و رادیوگرافیهای منظم ستون فقرات در مبارزه بر علیه علائم ناشی از عیب متابولیسم مواد سفیده‌ای مؤثر بنظر میرسد.

عوارض نادرتر

۱- Royer امکان بروز يك گواتر گذران را بهسبب افزایش کلیرانس کلیوی یدخاطر نشان ساخته است (۱۳).

۲- تأثیر در نمو و بلوغ - همه‌عوارض متابولیک روی نمو کودکان مؤثر خواهد بود.

- اثر روی تعویق نمو بخوبی شناخته شده است. این کمبود نمو دو خصیصه مهم دارد: نخست احتمال وجود يك آستانه که بر حسب نوع دارو و بیماری متفاوت است و مقادیر کمتر از آن سبب تعویق رشد نمیشود. دیگر اینکه جبران تعویق رشد پس از قطع دارو ممکن میباشد بشرط اینکه اپی‌فیز کاملاً استخوانی نشده باشد.

- اثر روی بلوغ بسیار خفیف است. موارد گزارش شده محدودند و علت آن احتمالاً عدم حساسیت نسبت به تحریک هیپوفیزی است.

۳- عوارض عصبی و روانی

الف- حملات تشنجی (۶) (۱۰) (۱۶) در اثر A.C.T.H. و کورتیزون بیشتر و پس از آنها پردنیزون دیده میشود این اتفاقات اکثراً نزد کودکانیکه پیشینه شخصی یا خانوادگی مرضی دارند در مواردیکه مقدار دارو خیلی بالاست پیش می‌آید و ممکنست بصورت حملات عمومی یا موضعی باشد.

بسیاری از اوقات بیماران منظره يك انسفالوپاتی هیپرتانسیو همراه افزایش فشار خون شریانی و ورم ته چشم را نشان میدهند. ب- اختلالات الکتر و آنسفالوگرام (۶) (۱۰) (۱۶) از نوع امواج کند خلفی و منظم است و علت آن ورم مغزی میباشد.

پ- اختلالات روانی اکثراً بشکل اوفوری دائمی و کم‌خوابی بدون تغییر در احساسات و بی‌فعالیت فکری و گاه بصورت افسردگی یا کم شدن فعالیت جسمی کودک ظاهر میکند. خوشبختانه اختلالات روانی شدید و جنون استثنائی است. این حوادث روی زمینه مساعد قبلی پیش می‌آید و اکثراً نیک‌خیم است. در موارد شدید قطع درمان موجب بهبود وضعیت روانی میگردد.

ت- افزایش فشار داخل جمجمه و علائم شبه تومور مغزی که بروز آن اکثراً در هنگام کاهش دارو بمنظور قطع کامل آن مشاهده شده است. علائم

ب- گاهی دفع قند بطور موقت در ادرار دیده میشود. پ- بندرت بنظر میرسد دیابت قندی حقیقی و همیشگی بوجود بیاید (۱۴).

در دو عارضه نخست قطع درمان موجب برگشت بحال عادی میشود ولی در صورت بروز دیابت تصمیم به قطع یا ادامه درمان و در صورت وجود دیابت قبل از شروع درمان تصمیم به استفاده یا امتناع از کاربرد استروئیدی منوط به درجه لزوم آن برای ادامه حیات بیمار و درمان بیماری اصلی وی میباشد.

عوارض مربوط به متابولیسم چربیها، چاقی از نوع کوشینگوئید (جمع شدن چربی در نواحی گونه‌ها، گردن، بالای‌شانه، سرین، شکم) در درمان استروئیدی طولانی دیده میشود ولی پس از قطع دارو بزودی بحال عادی برگشت میکند.

بروزیک هیپرکلسترولمی زیر درمان کورتیزونی که شاید در سنین بالاتر در ایجاد بیماری عروقی بتواند نقشی داشته باشد قابل توجه است.

کاهش مواد نشاسته‌ای در غذای روزانه و جلوگیری از زیاده‌روی در تغذیه و عدم استفاده از دارو بطور روزانه و بمدت طولانی در تعدیل چاقی مؤثر میباشد.

عوارض مربوط به سوخت و ساز مواد سفیده‌ای- تشدید کاتابولیسم پروتیدها همراه با لافرتن مختصر مقدار اوره خون و ادرار و اسیدهای آمینه در درمانهای طولانی کاملاً واضحست. ازدیاد اوره خون از عوارض شناخته شده است (۶).

اختلالات استخوانی بسیار جالب است و از علل آن عمل انهدامی روی پروتیدها سپس کاهش پروتئینی نسج استخوانی و مهار شدگی فعالیت استئوبلاستها نامبرده میشود (۱۱). اثر متوقف‌کننده استروئیدها را در جذب روده‌ای کلسیم در همین قسمت میتوان قرار داد (۱۵). سیر عوارض استخوانی را در سه مرحله میتوان خلاصه کرد. مرحله مخفی که در امتحان رادیولوژیک نسج استخوانی روشنتر بنظر میرسد. مرحله بروز درد و مرحله شکستگی‌های خود بخود.

نزد کودکان اختلالات رادیولوژیک استخوانی پیش از همه روی ستون مهره‌ای قابل تشخیص است.

آتروفی تدریجی عضلات (۱۱) در همین گروه قرار میگیرد. استعمال طولانی استروئیدها بخصوص تری‌آسینولون موجب تغییرات عضلانی و صغر آنها بخصوص در اندام تحتانی و لگن خاصره همراه ضعف و حتی عدم قدرت حرکت میتواند بشود. معمولاً این وضعیت همراه سایر علائم فقر پروتئین در بیمار دیده میشود.

کوشینگوئید بیماران، درمان هورمونی طولانی باعث نارسائی غده فوق کلیوی میشود که بخصوص بامشقات فلوئوره و متیله که اثرات ضد التهابی بیشتر دارد شدیدتر است.

احتمالاً آتروفی واضح غده در درمانهای کوتاهتر از ۷ روز پیش نیامد ولی مرگ پس از ۱۲-۱۸ ماه از قطع دارو بواسطه عدم قدرت غده در ترشح هورمون کافی هنگام استرس گزارش شده است. نزد کودکان این حوادث ممکنست سه منظره را بوجود آورد (۱) (۴) (۵) (۶) (۹) (۱۰) (۱۳):

الف - وقوع در موقع قطع درمان - عموماً منظره يك نارسائی خفیف است - خستگی کم و بیش شدید، تهوع، بی اشتها، مقاوم، کم آشامی و محدودیت قدرت غلیظ و رقیق کردن ادرار از آن جمله است. استثنائاً ممکن است يك کولاپسوس کشنده پیش آید.

ب: در حین درمان - بامشقات فلوئوره و متیله چنانچه يك استرس پیش آید ممکنست علائم نارسائی بروز نماید.

پ: اتفاقات ناشی از نارسائی گذران در نوزاد مادری که در زمان بارداری تحت درمان هورمونی بوده گزارش گردیده است.

علائم نارسائی در کودکانیکه تحت درمان متناوب ۴ روز در هفته یا یکروز در میان قرار گرفته اند کمتر پیش آمده است ولی در همین کودکان نیز گاهی سندرم «قطع هورمون» باتب، دردهای عضلانی و مفصلی و ناراحتی عمومی دیده میشود که با احتیاط بیشتر و کاهش تدریجی دارو پیش از قطع کامل آن قابل اصلاح میباشد (۶).

روش استفاده از تمام مقدار داروی روزانه یا ۲ روزه در يك نوبت موقع صبح با در نظر گرفتن حداکثر ترشح A.C.T.H. که در نیمه شب انجام میگردد از طرف عده ای مورد توجه قرار گرفته است. نکته مهم - پیشنهاد میشود برای کودکی که مدتی کمتر از یکسال از قطع درمان استروئیدی وی میگردد و گرفتار يك استرس شدید یا عفونت ریوی است یا تحت جراحی قرار میگردد مقداری کورتیزون (حداقل ۱۰ میلیگرم برای کمتر از ۷ سال و ۲۰ میلی گرم برای بعد از ۷ سالگی) داخل ورید یا عضله تزریق شود و از این نظر مورد مراقبت شدید قرار گیرد. مقدار کورتیزون تجویز شده توسط عده ای از پزشکان به ۱۰ برابر این مقدار نیز میرسد. نتایج کم کاری غدد فوق کلیوی بواسطه درمان هورمونی در زمان حمل و در ابتلاء به عفونتها نیز جالب بنظر میرسد.

۱۰ - اثرات درمان در بارداری: مشاهدات بالینی درباره نمودن به تفاوت کمتر، بیشتر و حدود طبیعی گزارش گردیده است (۱۰) (۱۳) و بدین ترتیب معلوم میشود که اتفاق کلمه در این مورد وجود ندارد. عمل تراتورن هورمون با وجودیکه نزد موش نشان داده شده است نزد انسان عملاً گزارش داده نشده است. نارسائی گذران غده در این نوزادان گزارش گردیده است.

آن عبارتست از سردرد، استفراغهای مکرر، زیاد شدن فشار مایع نخاع بدون تغییر ترکیب آن، ورم ته چشم، همین طور اختلال مختصر الکتروانسفالوگرام دیده میشود اما فشار خون شریانی طبیعی است. سیر این عارضه مساعد و با افزایش موقت دارو و کاهش تدریجی و ملایمتر بعدی در چند هفته بهبود بدست خواهد آمد (۸). ث - اتفاقات عصبی دیگر مانند عوارض عروقی مغز و پولی نوریت برخلاف بالغین در اطفال گزارش نشده است.

۴ - عوارض گوارشی (۱۲) در کودکان چند اختصاص دارد: نادر است. محل گرفتاری بیشتر در ژوئوم یا مقعد بندرت در کولون و استثنائاً در معده میباشد. از نظر علائم عدم شدت آنها و تظاهر بصورت نفخ همراه درد قابل ذکر است. حتی پارگی عضو در نیمی از موارد فقط بصورت نفخ و ملنا تظاهر میکند که مبیاست با کمترین شك اقدام به عکسبرداری از شکم کرد.

وقوع پسانکراتیت نیز در درمان کورتیزون گزارش شده است (۱۲).

۵ - عوارض قلبی و عروقی این ناراحتیها نزد کودکان استثنائی است. عوارض قلبی بنظر میرسد همواره بواسطه هیپوکالیمی باشد.

افزایش فشار خون شریانی به ۱۴ تا ۲ درجه بیش از فشار ماکزیمما اکثرأ محدود میشود. فشار خون پس از قطع درمان طبیعی میگردد. آرتریت و ترومبوز عروقی در سالهای اخیر گزارش گردیده اند (۷). ۶ - عوارض پوستی: اگر ما پس از قطع درمان و هیپرتریگوز - هیپرسوتیسم به تنهایی یا توأم با اورژتور، خونریزیهای زیر پوستی، نازک شدن پوست زیر درمان هورمونی دیده میشود.

عوارض ناشی از درمانهای موضعی - مشتقات فلوئوره چنانچه در سطح وسیعی استعمال شود ممکنست واکنشهای اریتماتوز، یا تورمی بوجود آورد. در تزریق استروئید زیر مخاط کورنه پائین احتمال بروز حالت شوک هست.

۷ - اختلالات چشمی و بینائی (۲). استروئید از هر راهی که وارد بدن شود میتواند فشار داخل چشم را بالا ببرد: گلوکوم حادث تغییرات میدان بینائی و صفحه بینائی از عوارض درمانی موضعی یاد شده است. کاتاراکت زیر کپسولی خلفی میتواند یکی از عوارض درمان عمومی این داروها باشد (۱۱) تا ۳۸٪ موارد طولانی درمان شده).

۸ - نکروز استخوانی: اختلالات مفصلی ران، آمبولی چربی، تومورهای چربی زیر جلدی نیز از عوارض نادر است که گزارش گردیده است (۳).

۹ - عوارض ناشی از وقفه ارتباط بین هیپوفیز و سوزنال - آتروفی و کم کاری عملی غده مترشحه داخلی در فردی که هورمون مربوط به آن را دریافت میدارد قاعده عمومی است. در اینجا نیز برخلاف منظره

اثرات درمان هورمونی در عفونتها (۴) - اصطلاح شمشیر دو دم برای نمایاندن آثار مفید دارو روی عفونتهای حاد و فوق حاد از یکسو و وخیم ساختن عاقبت بیمار در مقابل عفونت ناشناخته‌ای که تحت درمان استروئیدی حملات شدید خود را آشکار میسازد بسیار مناسب است.

در حین بیماریهای ویروسی - اثرات شوم تنها در موردیکه شروع دارو به روزهای آلودگی به ویروس و دوره کمون یا مرحله ابتدای بیماری محدود شود گزارش شده است.

علائم بالینی متفاوتست: بسیاری از اوقات بیماری خوش خیم میماند. در موارد دیگر دانه‌ها خیلی متعدد و سیر تکاملی شامل چندین حمله است. بندرت یک سندرم بدفرجام همراه حالت شوک، خونریزی و علائم کلیوی سر میرسد. بالاخره ممکن است یک سندرم آنسفالیتی بواسطه خونریزیهای مغزی منتشر پیش آید.

عود آبله مرغان ۳ تا ۶ ماه پس از اولین آبله مرغان غیر قابل بحث در صورت ادامه درمان هورمونی امکان دارد و عاقبت آن شوم است. تعیین پیش آگهی کلی بواسطه نتایج متضاد مؤلفین مشکل میباشد (۴) (۱۰) (۱۳).

در بیماریهای ویروسی دیگر - در بیماری واکسین هم سیر وخیم تحت اثر استروئید و هم بهبود نوع خطیر بیماری تحت درمان هورمونی ذکر کرده اند (۴) در پوستولوژ شبیه آبله‌ای Kaposi-Juliusberg بنظر میرسد استعمال هورمون توأم با آنتی بیوتیک اثر مساعدی داشته باشد. در زونا حوادث نادر است ولی طولانی شدن عارضه و بجاماندن جوشگاه عمیق بدون عفونت واضح پوستی دیده میشود. در تبخال قرینه استعمال هورمون خطر حتمی توسعه بیماری و بروز عوارض عصبی را در بردارد (۱) (۴). در اشکال خطیر برخی بیماریها مانند مونونوکلئوز عفونی، اوربون بخصوص ورم بیضه و تظاهرات منتر و مغزی آن، در سندرم گیلن-باره Guillain-Barré، در گریپ بسیار شدید و هپاتیت ویروسی عده‌ای طرفدار اثرات مفید هورمون میباشد. در پنومونی آتیبیک بهبود سریعتر منظره رادیولوژیک و در آنسفالیت‌های ناشی از بیماریهای عفونی اثر مساعد کورتیزون مورد اتفاق است.

در بیماریهای چرکزا - در این موارد نیز منظره بیماری چنانچه کودک تحت درمان هورمون باشد ممکنست معمولی ولی شدید، وخیم همراه خونریزی یا مخفی و گول زنده باشد. در عفونت استافیلو کوکی انتشار عفونت را در پوست و احشاء، سپتیسمی، پنوموتوراکس در حین پنومونی بولوز ذکر مینمایند. اهمیت مسأله استافیلو کوک در اینستکه اگر برای بسیاری از باکتریها آنتی بیوتیک مؤثری موجود باشی برای برخی از استافیلو کوکها اینطور نیست.

روش توصیه شده - بر خلاف نظر عده‌ای که قطع هورمون را در برابر هر بیماری ناشی از ویروس یا باکتری پیشنهاد کرده اند هنوز اکثر مؤلفین نگهداری درمان هورمونی را در حدود ۲ برابر احتیاج طبیعی بدن برای پیشگیری از نارسائی احتمالی غدد فوق کلیوی توصیه و تأکید مینمایند (۳) (۶) (۱۰) (۱۳).

در چنین موارد نکته مهم اینستکه در برابر عامل بیماریز او سائل درمانی کافی در اختیار هست یا خیر؟ در صورت امکان بکار بستن درمان مؤثر میباشد با تمام قوا علیه آن بیماری مبارزه کرده و درمان قبلی را ادامه داد در غیر اینصورت خطرات قطع هورمون و ادامه آنرا مقابل هم قرار داده و مطالعه کرد.

در بیماری سل: خوشبختانه ظهور این بیماری حین درمان بیماری دیگر توسط هورمون در کودکان نادرتر از بالغین است. تجسس دقیق علائم بیماری پیش از شروع بدرمان ضروری است جلوگیری از خطر با تجویز ایزونیاژید در کودکی که نیاز مبرمی بدرمان هورمونی و ماننوی مثبت حتی بدون هیچ علامت دیگر سل دارد در طول مدت درمان استروئیدی توصیه میگردد. با اینهمه سیر وخیم در بیمارانیکه تحت درمان اختصاصی همراه کورتیکوئید قرار داشته اند گزارش شده است. از سوی دیگر عده‌ای اثرات مفید هورمون را همراه داروهای ضد سلی در درمان گرانولوی، منفزیت، حتی پریموافنکسیون هائیکه توأم با تورم شدید عقده‌های لنفاوی هستند یا علائم خطیر بیماری را نشان میدهد مفید میدانند.

عوارض قارچی - تحت درمان هورمونی گزارش گردیده است. نتیجه - چنانچه یادآوری گردید خطرات ناشی از بکار بردن استروئیدهای سورنال در حمله اول با طول مدت درمان، نوع و مقادیر دارو، بیماری مورد درمان و زمینه قبلی بیمار ارتباط دارد. پیش از آغاز هر درمان طبیب میباشد ضرورت و اجبار به استفاده از این داروها را بدقت ارزیابی نماید. و در صورت تشخیص ضرورت قطعی استفاده از آنها، بیماران معده دیاد شده یا که به نحوی زندگی شان در مخاطره افتاده است از این داروها محروم نسازد. از این هنگام پیش بینی و پیشگیری عوارض مشابه مانند عفونتها، اختلالات الکترولیتی، چاقی، تعویق نمو و اختلالات عضلانی و استخوانی جدا از پاسخی که بیماری اصلی ممکنست در برابر این درمان بدهد مورد توجه و دقت طبیب قرار خواهد گرفت. بهمین ترتیب تجسس عوارض نادر یا نوظهور نیز فراموش نخواهد شد. شك نیست که بسیاری از عوارض هنوز شناخته نشده است که اطباء در اندیش رفته رفته دامنه استعمال این داروها را محدود ساخته اند.

REFERENCES:

- 1- BLOCH-MICHEL, H. Complications de la corticothérapie. Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris. 1963, 4:846.
- 2- DAVID, S.D., et Coll. Ocular effects of topical and systemic corticosteroids. Lancet 1969, 2:149.
- 3- EBERLEIN, W.R. et Coll. Complications of steroid treatment. Pediat. 1967, 40:279.
- 4- GERBEAUX, J. et Coll. Maladies infectieuses sous corticothérapie au long cours (194 observations) Sem. Hôp. Paris. 1963, 39:61.
- 5- GOOD, R.A., et Coll. Serious intoward reactions to therapy with cortisone and adrenocorticotrophine in pediatric practice. Pediat. 1957, 19:95.
- 6- GOODMAN, L. S., et Coll. The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan Company. N. Y. 1966: 1617.
- 7- HABIB, R. et Coll. Thromboses des artères pulmonaires dans les syndromes néphrotiques de l'enfant. J. Uro. Nephro. Paris. 1968, 74:349.
- 8- HOOFT, C. et, Coll. Hypertension intracranienne lors des traitements de la néphrose lipidique par des corticoïdes. Acta. Pediat Belg. 1962, 16:4.
- 9- LABRAM, C. Accidents de la corticothérapie Concours Médi. 1963, 85:41.
- 10- LEREBoullet, J. et Coll. Corticothérapie. Rev. Prati. 1960, 10:3111.
- 11- MARIE, J. et Coll. Le syndrome ostéomusculaire des néphroses corticoresistantes et corticodépendantes de l'enfant, Sem, Hôp. Paris: Ann. Ped. 1965, 41:239.
- 12- MOZZICONACCI, P. et Coll. Accidents digestifs au cours du traitement par les hormones cortico-surrénales. Sem. Hôp. Paris. 1958, 34:103.
- 13- ROYER, P. et. Coll. Problèmes particuliers relevés par la corticothérapie chez l'enfant. Rev. Prati. 1960, 10:3221.
- 14- ROYER, P. Diabète Sucré. Pédiatrie (Debré, R. Lelong. M.) Paris. 1964:1485.