

คอร์ติโคสเตอรรอยด์

CORTICOSTEROIDS

พ.ญ. สุวรรณี พุทธพงษ์ศิริพร *

Steroid เป็นยาที่ใช้กันอย่างกว้างขวางในวงการแพทย์ทุกสาขาทั้งในรูป ฉีดยา กิน และทา เป็นยาที่มีคุณอนันต์และโทษมหันต์ ผู้ใช้จึงควรที่จะรู้จักยาให้ดี

Adrenal gland (ต่อมหมวกไต) ประกอบด้วย Cortex & Medulla

Adrenal cortex ให้ hormone 2 พวกคือ

1. Corticosteroid ซึ่งแบ่งเป็น
 - Glucocorticoid เช่น Cortisol, Prednisolone, Dexamethasone
 - Mineralocorticoid เช่น Aldosterone, DOCA
2. Sex hormone แบ่งเป็น
 - Androgen เป็น hormone เพศชาย
 - Estrogen เป็น hormone เพศหญิง

กลไกการควบคุม

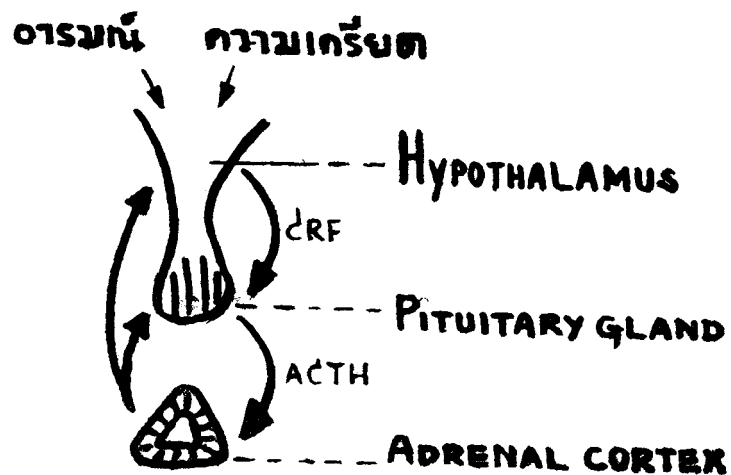
เมื่อเกิดภาวะเครียด จะมีผลกระตุ้น Hypothalamus ให้หลั่ง CRF (corticotropin releasing factor) มายัง pituitary gland ทำให้หลั่ง ACTH (Adrenocorticotrophic hormone) ซึ่งจะไปกระตุ้น Adrenal cortex เพื่อสร้าง Corticosteroid เมื่อมี steroid เพียงพอแล้วก็จะกลับไปหยุดยั้ง pituitary gland & Hypothalamus ไม่ให้หลั่ง ACTH &

* แพทย์ประจำฝ่ายกุมารเวชกรรม

โรงพยาบาลนครราชสีมา

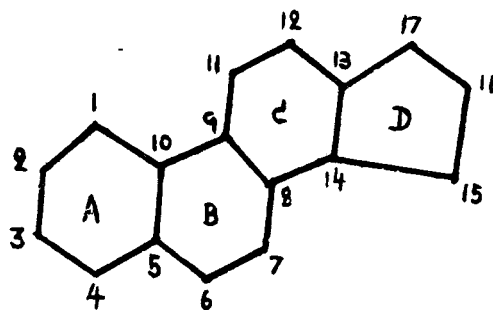
CRF ตามลำดับ กลไกนี้เรียก Feed back mechanism การหลั่ง ACTH nder ควบคุมโดย Corticosteroid เท่านั้น พวก Mineralocorticoid ควบคุมผ่านทาง Renin Angiotensin system

และ Axis ของกลไกนี้เรียก Hypothalamo-pituitary Adrenal axis (HPA axis)

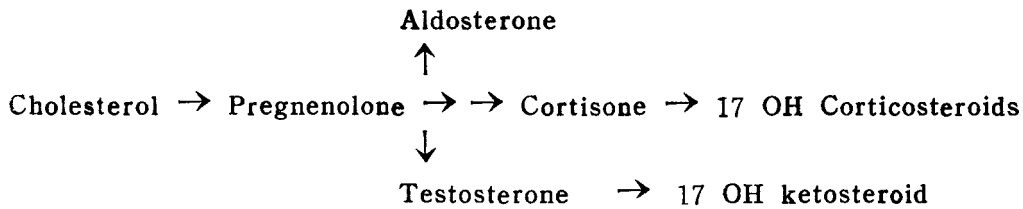


การสังเคราะห์

Adrenal steroid ทุกตัวเป็นอนุพันธ์ของ Steroid nucleus หรือ Cyclopentanoperhydrophenanthrene ring ซึ่งประกอบด้วย ring A, B, C, D ดังรูป



ต้นกำเนิดในการสังเคราะห์ steroid มาจาก cholesterol ที่มีอยู่ในอาหาร และร่างกายสร้างขึ้นเอง แล้วมีการเปลี่ยนแปลงดังรูป



การดูดซึม

Cortisol อย่างกินดูดซึมได้ดี ยกเว้น DOCA (Deoxycortisone acetate) การฉีดพวกเกลือ hemisuccinate, phosphate ฉีดเข้าเส้นละลายได้ดี ออกฤทธิ์เร็วมีฤทธิ์สั้น

เกลือ acetate เป็น suspension ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เข้าข้อจะออกฤทธิ์นาน

เกลือ diacetate, acetonide ออกฤทธิ์นานกว่า

ยาทาผิวหนังและหยอดตา ดูดซึมได้บ้างแต่ไม่มากยกเว้น ทาเป็นพื้นที่มาก

Metabolism

Cortisol ในเลือดมี 2 form คือ

1. Free form มีเพียง 10 % เป็นส่วนที่ออกฤทธิ์ และก่อกำเนิดการทำงานของ pituitary gland
2. Protein bound มี 90 % ซึ่งส่วนใหญ่ 80 % รวมกับ Globulin เรียก Transcortin อีก 20 % รวมกับ Albumin

Prednisolone & Dexamethasone รวมตัวกับ Globulin น้อยแต่ free form มาก

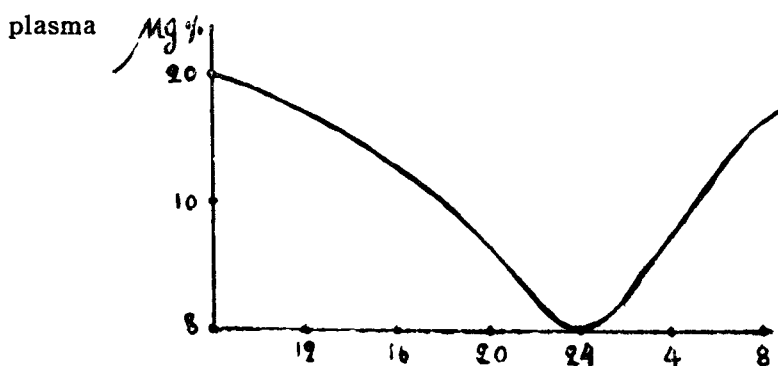
The biological half life คือเวลาที่ Metabolic activity ของ hormone ลดลงครึ่งหนึ่ง ซึ่งสำคัญในการเลือกให้ยาทุกชนิดและเวลาเพื่อให้เกิด side effect น้อยที่สุด ถึงจะบอกได้ในตารางที่ 1

การขับถ่าย (Elimination)

Cortisol ถูกทำลายที่ตับ โดย

1. Reduction ที่ ring A ได้ 17.- OH Corticosteroid เป็น Water soluble polar compound ขับออกทาง Kidney 3-9 mg/วัน

2. Oxidation ที่ C₁₁, C₁₇ เป็น 17 Ketosteroid ขับออกทางไต 8–14 mg/วัน
 ระดับของ plasma cortisol ขึ้นสูงสุดเวลาเช้า 8 นาฬิกา มีค่า 10–25 mg/วัน แล้ว
 ลดลงต่ำสุดกลางคืนเวลา 24 นาฬิกา เป็น Diurnal variation แต่ในคนที่ทำงานกลางคืนนอน
 กลางวันก็จะมี cortisol สูงกลางคืนและต่ำกลางวัน



ฤทธิ์ของ Corticosteroid

1; ผลการต้านการอักเสบ โดย

- Capillary Permeability ลดลงทำให้ของเหลว Plasma Protein ซึมผ่านผนังของหลอดเลือดลดลง จึงบวมลดลง
- เม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวถูกขัดขวางไม่ให้ผ่านผนังเส้นเลือดออกมา
- ขัดขวาง phagocytosis (การกินเชื้อโรค) ของ Macrophage
- ทำให้ membrane ของ lysosome คงสภาพเดิมไม่ให้เกิดการอักเสบลุกลามออกไป lysosome เป็นส่วนหนึ่งของไซโทพลาสซึม ซึ่งเป็นที่เก็บ enzyme ต่าง ๆ ที่ใช้ย่อยเนื้อเยื่อเมื่อมีการอักเสบ
- การสร้าง granulation tissue ลดลงโดยขัดขวางการสร้าง fibroblast และ collagen ทำให้แผลติดไม่ดี

2. ฤทธิ์ในโรคภูมิแพ้

- ทำให้มีการหลั่งของ histamine จากเม็ดเลือดขาว แต่ไม่มีฤทธิ์ต้าน histamine ในบริเวณที่มีการแพ้

- ทำให้การสร้าง Antibody ลดลงจากการสร้างลดลงหรือทำลายมากขึ้นของ Immunoglobulin
- การสร้าง CMI (cell mediated immunity) ลดลงคือ T lymphocyte
- ทำให้ enzyme adenyl cyclase ซึ่งเป็น beta-receptor สูงขึ้นและตอบสนองต่อ catecholamine ต่ำขึ้นทำให้ cyclic AMP สูงขึ้นจึงเกิดการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างเช่น ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัวในคนไข้หอบหืด

3. ผลต่อระบบเลือด

- ทำให้ polymorphonuclear cell เม็ดเลือดแดงและ platelet เพิ่มขึ้น
- ทำให้ Eosinophil ลดลง
- Lymphocyte ลดลง ขัดขวาง glucose uptake ใน lymphoid cell ทำให้ cell แตก

4 ผลต่อ Metabolism ของร่างกาย

1. Gluconeogenesis (การสร้างน้ำตาล) เพิ่มขึ้นโดย
 - ทำให้ enzyme ของตับที่เกี่ยวข้องกับ gluconeogenesis เพิ่มขึ้น
 - ขัดขวางการสร้าง Protein ทำให้ amino acid เหลือมากจึงนำไปสร้างน้ำตาลเพิ่มขึ้น
 - ลดการทำงานของ insulin receptor ทำให้ลดการใช้น้ำตาลลง
2. Lipolysis (การทำลายไขมัน) เพิ่มขึ้นโดย
 - ขัดขวางการสังเคราะห์ fatty acid
 - จำเป็นในการทำงานของ lipolytic hormone เช่น catecholamine, Glucagon, Growth hormone
 - พวก cell ไขมันใต้ผิวหนังที่แขนขาจะไวต่อ lipolytic hormone แต่ที่ท้องและหลังจะไวต่อ hormone steroid

. . . steroid ทำให้การกระจายของไขมันเป็นแบบ centripetal หรือ truncal pattern และลด peripheral fat

5. ผลต่อกระดูก

ทำให้เกิด osteoporosis (กระดูกผุ) และลดการเจริญเติบโตทางกระดูกของเด็กโดย

- ขั้วขวางการเจริญของ long bone และการปิดของ epiphysis
- แคลเซียมและไนโตรเจน ลดลงจากการที่มีการดูดซึมลดลงและขับถ่ายทางไตมากขึ้น
- Catabolism (การทำลาย) ของ bone matrix
- อัตราการสร้างกระดูกลดลงโดยขั้วขวาง osteoblast function

6. ผลต่อกระเพาะอาหาร

ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารได้โดยเฉพาะใน ผ.บ. ที่เป็น cirrhosis และ nephrotic syndrome จะเป็นได้มากขึ้นโดย

- ทำให้ความเป็นกรดในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น
- ทำให้ gastric mucosa barrier ลดลง

7. ผลต่อ electrolyte ทำให้ - โซเดียมและน้ำเพิ่มขึ้น, โปตัสเซียมลดลง

- ADH antagonist
- เพิ่ม GFR

หลักการในการใช้ steroid เพื่อการรักษา ควรคำนึงถึง

1. การวินิจฉัยที่ถูกต้อง เพื่อรู้จักโรคนั้นให้ละเอียด
2. ต้องรู้ถึงอาการ อาการแสดง และการตรวจที่แสดงว่าการใช้ steroid ได้ผล

Drug interaction

การใช้ steroid ร่วมกันหรือพร้อมกันยาอื่น การพิจารณาอันตรายเกิดขึ้นคือ

1. ยาที่ทำให้ hepatic conjugation และการขับถ่ายทางไตของ steroid เร็วขึ้นคือ Rifampicin, Phenytyon, Phenobarbitone

. . . ถ้าใช้ steroid ร่วมกับยาเหล่านี้ อาจต้องใช้ dose เพิ่มขึ้น

2. Steroid ทำให้เพิ่ม metabolism ของ salicylate โดยเฉพาะในผู้สูงอายุจึงไม่ได้ Therapeutic level ของ salicylate เช่น ผป. ที่เป็น Rheumatoid arthritis & Rheumatoid carditis ถ้าลด steroid อาจเกิด salicylate intoxication ง่ายขึ้น

การใช้ steroid ใน ผป. โรคตับ

— ใน ผป. ที่เป็นโรคตับ ควรใช้ steroid active form เลยเช่น

hydrocortisone, prednisolone การเปลี่ยนเป็น active form เกิดที่ liver

— จะเกิด steroid side effect ได้ง่าย โรคตับมี hypoalbuminemia ทำให้ steroid bound กับ protein ได้น้อยจึงมี free form มาก

การใช้ steroid เพื่อการรักษามีหลายวิธีคือ

1. Replacement therapy

ใช้ใน ผป. ที่เป็น primary or secondary adrenal insufficiency ให้ steroid เพื่อให้มีชีวิตประจำวัน คือ 1 mg/กก/วัน

การให้ steroid ทางปากทุกวันๆ ละ 20 mg แบ่งให้

๖ ส่วนในตอนเช้า อีก ๖ ส่วนแบ่งให้ตอนบ่าย

ใน ผป. ที่มี impaired glucose toleranc เช่น early DM ควรใช้ steroid ลดลง 25%

ถ้า ผป. มีภาวะเครียด เช่น มีการติดเชื้อ, มีการผ่าตัดหรือได้รับอุบัติเหตุ ต้องให้ขนาดมากขึ้นอีก 10 เท่า

การรักษา ผป. ที่มี acute adrenal insufficiency ได้

1. NSS 1000 cc ใน 2 ชม. แรก

2. NSS 2000-4000 ใน 24 ชม. ต่อมา

3. Hydrocortisone hemisuccinate or phosphate 100 mg เข้าเส้นทันที และตามด้วย continuous infusion อัตรา 10-15 mg/ ชม. ใน 24 ชม. แรก

4. คอยดู โปตัสเซียมวันละ 2 ครั้ง

2. Suppressive Therapy

- 2.1 Short term high dose (ขนาดสูงแต่ช่วงสั้น) เช่น status asthmaticus, Anaphylactic shock ถ้าใช้ steroid มากกว่า 72 ชม. เมื่ออาการดีขึ้น ก็ลด dose ลง 50% ในแต่ละวัน จน 3 วันก็หยุดเลย
- 2.2 Long Term high dose (ขนาดสูงและเวลานาน) เช่น chronic active hepatitis, pemphigus, AIHA ITP

ถ้าใช้ hydrocortisone มากกว่า 75 mg และนานมากกว่า 2 สัปดาห์ ควรค่อยๆ ลดยาลง ถ้าลดยาเร็วไปจะเกิด steroid withdrawal syndrome ภายใน 3-5 วันโดยฉับ. จะมีอาการ

- ปวดเมื่อยตามตัวและกล้ามเนื้อ ปวดตามข้อ
- เจาะเลือดได้ ESR เพิ่มขึ้น
- อาการของโรคที่เป็นอยู่อาจกำเริบขึ้น

เพื่อไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ควรใช้ steroid ที่มีฤทธิ์ไม่นานและให้ยาในตอนเช้าพยายามลดขนาดยาให้เร็วที่สุด แต่ไม่ทำให้โรคกำเริบขึ้น

- 2.3 Long Term Low dose (ขนาดน้อยและเวลานาน) ใช้ในโรคเรื้อรัง เช่น SLE, Rheumatoid arthritis, การเริ่มต้นใช้ยาขนาดน้อยๆ และเพิ่มขึ้นจนกว่าอาการจะดีขึ้นแล้วค่อยๆ ลดขนาดลงช้าๆ

3. Alternate Day steroid therapy (การใช้ steroid รักษาแบบวันเว้นวัน) วิธีนี้ดีที่สุดเพราะจะช่วยลดอาการแทรกซ้อนต่างๆ ได้มากและ HPA axis จะถูกกดน้อยมาก เพื่อให้การรักษาได้ผลควรใช้ steroid ทุกวันก่อนเพื่อควบคุมโรคให้ดี แล้วจึงเปลี่ยนเป็นวันเว้นวัน โดยค่อยๆ เปลี่ยนวิธี Flexible transition program ดังให้แสดงไว้

หลักการของการรักษาวนวันเว้นวันคือ

1. ใช้ Intermediate acting steroid เช่น prednisolone ซึ่งมีฤทธิ์อยู่ได้นาน

36 ชม.

2. ควรใช้วันละครึ่ง ในตอนเช้าให้เร็วที่สุด
3. เริ่มเปลี่ยนเป็นวันเว้นวันให้เร็วที่สุด
4. เอา steroid ในวันจะทยายออก เช่นผู้ป่วยได้ Pred 50 mg/d

Day	Prednisolone (mg)
1	60
2	40
3	70
4	30
5	80
6	20
7	90
8	10
9	95
10	5

Day	Pred
11	90
12	5
13	90
14	5
15	90
16	5
27	85
18	5
19	85
20	5

การ evaluation ผล. ก่อนจะเริ่มให้ Steroid

1. Film chest & tuberculin test (esp ครอบครัวที่มีประวัติเบาหวาน)
2. Post prandial blood sugar (esp หญิงวัยหมดประจำเดือน)
4. ประวัติและการตรวจร่างกาย ดูว่าความดันโลหิตสูง หรือโรคทางระบบหลอดเลือดหรือไม่
5. ประวัติของความผิดปกติทางจิตใจ
6. วัดความดันในลูกตา

การเลือก ACTH และ steroid

การใช้ steroid ที่มากกว่า 50 mg/วัน และนานมากกว่า 2 สัปดาห์ พบว่าจะกด HPA axis ให้นานถึง 9 เดือน ในช่วงเวลาดังกล่าว จึงเกิด Adrenal crisis ได้เสมอ จึงมีคนพยายามใช้ ACTH แทน steroid เพื่อให้ Adrenal gland ไม่ฝ่อ แต่ก็ไม่เป็นที่

นิยมเพราะว่า ACTH อยู่ในรูปฉีดเท่านั้น จึงแพงและไม่สะดวก ทั้งยังทำให้เกิดโซเดียมและน้ำคั่งมากกว่าด้วย

. . . จึงมีการใช้ ACTH น้อยมากยกเว้น multiple sclerosis

วิธีการดูผู้ป่วย ไม่มีฤทธิ์กดของ steroid ต่อ HPA axis โดย

1. ตรวจ plasma cortisol เวลา 8.00 น. ตอนเช้าทุกเดือน ถ้าได้ระดับ cortisol สูง 10 mg/dl แสดงว่า HPA axis ดีแล้วสามารถหยุดให้ physiologic dose ของ hydrocortisone ได้

2. วัดระดับของ plasma cortisol ก่อนและหลังจากให้ ACTH ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ช.ม. (0.25 mg ของ tetracosactrin) ถ้าได้ cortisol เพิ่มขึ้นมากกว่า 6 mg/dl แสดงว่า adrenal gland ตอบสนองดี

ผลข้างเคียงของการให้ steroid

1. ผลต่อ Metabolism ทำให้เกิด

- Truncal obesity อ้วนที่ลำตัว)
- เบาหวาน แต่โชคดีที่เกิด ketonuria & diabetic acidosis เกิดน้อย และรักษาง่ายด้วยอาหารหรือการใช้ Insulin
- Hyperlipidemic มีไขมันในเลือดสูงขึ้นคือ cholesterol และ Trygliceride

2. ผลต่อภูมิคุ้มกัน ทำให้

- เป็นโรคติดเชื้อได้ง่ายขึ้น
- แผลหายช้า

3. ผลต่อตา

- เกิด Glaucoma ได้ 40% หลังจากให้ steroid ทางกินหรือหยอดตา โดยเฉพาะผ. ที่เป็นเบาหวาน
- เกิด Posterior subcapsular cataract มักเกิดหลังใช้ยาจำนวนมากและเวลานาน

4. ผลต่อระบบกล้ามเนื้อและกระดูก

- กระดูกผุและกระดูกสันหลังหักได้ง่าย
ควรให้ Vit D และ Ca เช่น รูป 25-hydroxy-vitamin D
- การเจริญเติบโตตามยาวของกระดูกถูกขัดขวาง
- Aseptic necrosis ของกระดูก
- Proximal myopathy คือกล้ามเนื้อต้นแขนและต้นขาอ่อนกำลังลง

5. ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

- ความดันสูง
- Hypokalaemic alkalosis
- เกิดอัมพาตได้

6. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

- แผลในกระเพาะอาหาร เพิ่มขึ้นบางคนว่าไม่เพิ่ม

ที่พบเพิ่มมี 10-15% ของผู้ป่วย โดยเฉพาะ Gastric Ulcer มากกว่า Duodenal Ulcer ส่วนมากไม่ค่อยมีอาการ ยกเว้นผู้ป่วยที่เป็นอยู่แล้ว จะทำให้รุนแรงเพิ่มขึ้น จึงควรให้ Antacid ป้องกันไว้เลย

- Pancreatitis ไม่รู้จัก
- การดูดซึมแคลเซียมลดลง

7. ผลต่อ Endocrine

- Secondary amenorrhea ได้
- กด HPA axis

8. ผลต่อระบบประสาท

- เกิดโรคประสาทและโรคจิตได้ตั้งแต่เล็กน้อยจนมาก เช่น นอนไม่หลับ อารมณ์เปลี่ยนแปลง โรคจิต schizophrenia จนอาจถึงฆ่าตัวตายได้

ตารางที่ 1

Drug	Tradenames	Anti-inflammatory	Equivalent	Sod. Retaining	Biological halflefe (hr)
Cortisol	hydrocortone	1	20	2+	8-12
Cortisone	cortone	0.8	25	2+	8-12
Prednisolone	Meticortelone				
	Deltacortef	4	5	1+	18-36
Methyl-Prednisolone	Medrol	5	4	0	18-36
Triamcinolone	Aristocort				
	Kenacort	5	4	0	18-36
Betamethasone	Celestone	25	0.6	0	36-54
Dexamethasone	Decadron				
	Deronil	30	0.75	0	36-54

เอกสารอ้างอิง

1. มนตรี ตัญจนา หนังสือโรคภูมิแพ้ หน้า 449-475
2. ตำราเภสัชวิทยา โรงพยาบาลศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล สำหรับนักศึกษาแพทย์
3. Medical progress, December, 1978, p. 55-79