



دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

درسنامه فارماکولوژی دامپزشکی

فارماکولوژی غدد درون ریز

مؤلف:

Dr. Cynthia R.L. Webster

دانشیار فارماکولوژی بالینی دامپزشکی در دانشگاه Tufts

مترجمین:

دکتر گودرز صادقی

دانشیار فارماکولوژی دامپزشکی

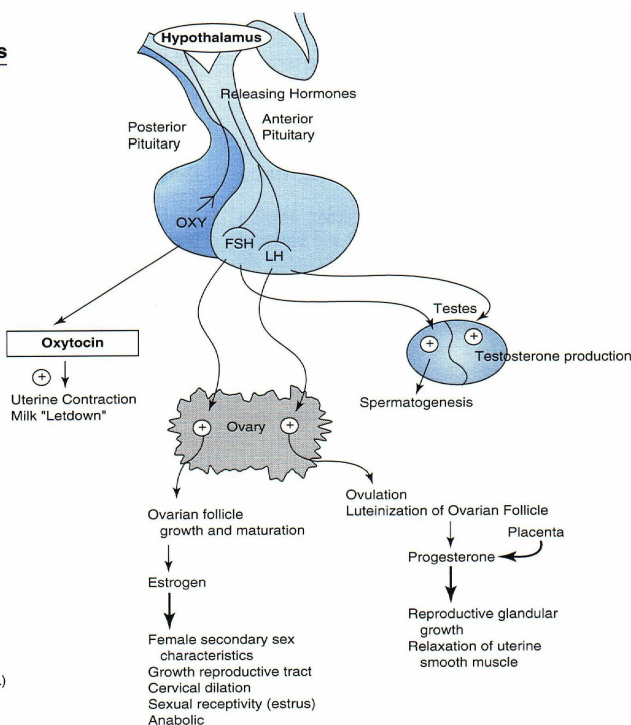
دکتر طه‌ورا شمالی

دانشجوی دکترای تخصصی فارماکولوژی دامپزشکی

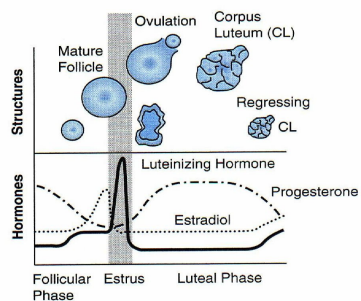
زمستان ۱۳۸۴

هیپوفیز و هورمونهای تولید مثل

A Reproductive Hormones



B Estrous Cycle



LH = Luteinizing Hormone
FSH = Follicle Stimulating Hormone
OXY = Oxytocin
CL = Corpus Luteum

C Pharmacological Use of Reproductive Hormones

Drug/Hormone	Use
Oxytocin	Uterine contraction in retained placenta, uterine inertia, and uterine prolapse Milk "letdown"
Gonadotropins HCG PMSF Gonadorelin Fertirelin Buserelin	Luteinization of follicular cysts Stimulate ovarian follicle development (superovulation) Induce ovulation
Progesterone Medroxyprogesterone Megestrol Melenigestrol Altrenogest	Estrous synchronization Estrous postponement
Estrogen Estradiol Diethylstilbestrol	Growth promotion Canine urethral incompetence Prevention of ovum implantation
Testosterone Testosterone Mibolerone	Androgenize cows Estrous postponement Growth promotion
Prostaglandins PGF _{2α} Cloprostenol Fluprostenol Fenprostalene	Estrous synchronization Induce parturition Abortifacient Treatment of canine open pyometra

هیپوتالاموس و غده هیپوفیز ترشح هورمونهای تولید مثلی را تنظیم می نمایند. هورمونهای رهاکننده از هیپوتالاموس ترشح می شوند که واسطه ترشح پرولاکتین، هورمون محرک رشد فولیکولها (FSH) و هورمون لیز کننده جسم زرد (LH) از هیپوفیز قدامی می باشند. بعلاوه هیپوتالاموس بطور مستقیم ترشح اکسی توسین از هیپوفیز خلفی را هدایت می کند. (بخش A)

هورمونهای تولید مثلی

گنادوتروپین ها

گنادوتروپین های FSH و LH تحت کنترل هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) از غده هیپوفیز ترشح می شوند (بخش A را ببینید). در حیوانات ماده FSH سبب تحریک رشد فولیکولها و ترشح استروژن از آنها می شود، در حالی که LH تخمک گذاری و تشکیل جسم زرد را که موجب افزایش ترشح پروژسترون می شود تحریک می نماید. (بخشهای A و B را ببینید). گنادوتروپین جفتی انسان (HCG) و گنادوتروپین سرمی مادیان آبستن (PMSG)، گلیکوپروتئین هایی هستند که در طی آبستنی از جفت ترشح می شوند. این گنادوتروپین های غیر هیپوفیزی، واسطه اثرات طولانی مدتی میباشند. PMSG دارای تاثیری مشابه FSH و HCG دارای اثری شبیه LH است. (بخش C). گنادورلین^۱، گنادوتروپین صناعی انسانی است. بوزرلین^۲، لوپرولید^۳ و هیسترلین^۴ فرآورده های صناعی GnRH هستند. تجویز این داروها بصورت سیستمیک جهت القای آزادسازی LH صورت می گیرد. این دارو به منظور ایجاد تخمک گذاری کیست های فولیکولار در گاو ها مصرف می شود. بوزرلین همچنین جهت تحریک فعالیت تخمدان در مادیان ها بکار برده شده است. فرآورده های FSH جهت القای سوپراوولاسیون در گاوها مصرف می شوند. PMSG به منظور تحریک رشد فولیکولهای گراف و ایجاد استروس در خوک ها مصرف دارد. HCG برای القای تخمک گذاری در اسبها کاربرد دارد. از آنجا که این ماده می تواند ایمونوژن باشد هیچ مادیانی در یک فصل تولید مثلی نباید تحت بیش از ۲ تزریق قرار گیرد.

-
1. Gonadorelin
 2. Buserelin
 3. Leuprolide
 4. Histerelin

پروستاگلندین ها

PGF_{2α} و آنالوگ های آن (کلوپروستنول^۵، فلوپروستنول^۶ و فن پروستالین^۷) لیز کننده جسم زرد هستند. (بخش C را ببینید). PGF_{2α} در گاوها، اسب ها و بزها جهت القاء استروس و همزمان سازی فحلی بکار برده می شود، PGF_{2α} همچنین جهت ایجاد سقط و القاء زایمان (از طریق کاهش سطح پروژسترون و القای انقباضات رحمی) در گاوها و خوکها کاربرد دارد. این دارو تاثیر کمتری در القاء سقط در سگ ها دارا می باشد. معمولاً توصیه می شود که در سگ ها به جای آنالوگ های قوی تر PGF_{2α} که سبب افزایش وقوع اثرات نامطلوب می شوند از PGF_{2α} طبیعی استفاده شود. PGF_{2α} همراه با آنتی بیوتیک ها به منظور درمان پیومتر باز در سگ ها و گربه ها تجویز می شود، زیرا پروستاگلندین ها موجب تحریک انقباضات رحمی و تسهیل اتساع گردن رحم می شوند. درمان با PGF_{2α} برای ۳ تا ۵ روز یا تا زمانی که ترشحات واژن از بین رفته و حجم رحم بصورت معنی داری کاهش یافته باشد ادامه می یابد. عوارض جانبی ایجاد شده در سگ های تحت درمان با پروستاگلندینها شامل استفراغ، عدم تعادل، اضطراب، کرامپ های شکمی، اسهال و ازدیاد ترشح بزاق می باشد. تجویز آنتی کولینرژیک ها پیش از تجویز این دارو و برنامه پیاده روی منظم به مدت ۳۰ تا ۴۰ دقیقه پس از تجویز آن عوارض جانبی را کاهش می دهد. در گاو PGF_{2α} در درمان جفت ماندگی کاربرد دارد.

پروژستین ها

پروژسترون در حیوانات سیکلیک از جسم زرد و در حیوانات آبستن از جفت ترشح می شود. پروژسترون رشد غدد رحمی را پس از تحریک آنها با استروژن افزایش می دهد، عضلات صاف رحمی را غیر حساس می کند و در ضمن دارای فعالیت های آنابولیک است (بخش های A، B و C را ببینید). پروژسترون های صناعی معروف به پروژستین ها شامل مدروکسی پروژسترون^۸، مژسترون^۹، ملنژسترون^{۱۰} و آلترنژست^{۱۱} می باشند. پروژستین ها جهت همزمان سازی فحلی در بسیاری از گونه ها کاربرد دارند. تجویز پروژستینها اثرات حضور جسم زرد را تقلید می کند و بنابراین استروس را مهار می نماید. پس از قطع مصرف دارو فواصل کوتاهی بین استروس ها ایجاد می شود که موجب همزمانی فحلی ها میگردد. آلترنژست یک پروژستین خوراکی است که برای کنترل سیکل استروس در مادیان تأیید شده است. در ضمن این دارو برای بقای آبستنی نیز بکار گرفته می شود هرچند برای این منظور تأیید نشده

5. Cloprostenol

6. Fluprostenol

7. Fenprostalene

8. Medroxy progesterone

9. Megestrol

10. Melengestrol

11. Alternogest

است. ملنژسترون یک پروژستین خوراکی است که جهت همزمان سازی فحلی در گاوها و گوسفندها بصورت پره میکس بکار گرفته می شود. وسایل آزاد کننده کنترل شده دارو در بدن (CIDRs) که حاوی پروژسترون بوده و بصورت داخل واژنی مصرف می شوند به منظور همزمان سازی فحلی یا کنترل استروس در گاوها ، بزها و گوسفندان به بازار عرضه شده اند. PRID (وسیله آزاد کننده پروژسترون در داخل واژن) یک فنر از جنس استیل زنگ نزن است که با یک پلاستیک سیلیکونی حاوی ۶۷۵٪ پروژسترون پوشش داده شده است. PRID به منظور همزمان سازی فحلی در گاوها مصرف میشود. در صورتیکه درمان با مژسترون استات در هنگام آنستروس در سگها آغاز شود، این دارو می تواند از ایجاد فحلی در آنها جلوگیری نماید. این دارو بصورت خوراکی یکبار در روز تجویز می شود. این دارو جهت مصرف در گربه ها تأیید نشده اما در به تعویق انداختن استروس در این گونه موثر واقع می شود. این دارو در کبد کونژوگه شده و با ادرار دفع می شود. عوارض جانبی آن در سگ ها شامل هیپرپلازی آندومتر ، آندومتری و پیومتر می باشد. از آنجا که پروژستین ها فعالیت عضله صاف رحم را مهار کرده و گردن رحم را شل می کنند زمینه را برای عفونت های رحمی مساعد می سازند. عوارض جانبی در گربه ها شامل سرکوب غده فوق کلیه، القاء دیابت ملیتوس ، سمیت کبدی و ایجاد هیپرپلازی یا نئوپلازی پستان می باشد. بدلیل فعالیت ضدالتهابی مژسترون، این دارو در گربه ها جهت درمان اختلالات التهابی مصرف می شود .

مدروکسی پروژسترون بصورت فراورده های تزریقی تاخیری بمنظور به تعویق انداختن استروس در سگ ها و گربه ها بکار می رود. از آنجا که این گونه تجویز همراه با وقوع بالای هیپرپلازی کیستیک آندومتر و پیومتر بوده است بکارگیری آن توصیه نمی شود. مدروکسی پروژسترون دارای خواص ضد گونادوتروپینی ، ضد استروژنی و ضد آندروژنی است. همچنین می تواند آزاد سازی ACTH و کورتیزول را سرکوب نماید. با توجه به اینگونه آثار، این دارو برای درمان رفتار تهاجمی در سگ ها و گربه ها و به عنوان یک داروی ضد التهاب در گربه ها بکار گرفته می شود.

هورمون های گنادی

تستوسترون توسط بیضه ها ترشح شده و سبب بروز خصوصیات نری می گردد (بخش های A و C را ببینید). همچنین این هورمون دارای اثرات آنابولیک بصورت افزایش سنتز پروتئین و تشویق رشد استخوان، غضروف و سایر بافت ها می باشد. این ماده از طریق ترغیب ترشح اریتروپوئین میزان اریتروپوئین را بالا می برد. فرآورده های آن شامل استر های طبیعی تستوسترون و ميبولرون^{۱۲} است. استرهای تستوسترون برای ایجاد خصوصیات نری در گاوهای ماده به منظور تولید حیوانات فحل یاب که تشخیص گاوهای فحل را تسهیل می نمایند؛ و همچنین برای درمان بی اختیاری ادراری و درماتیت در

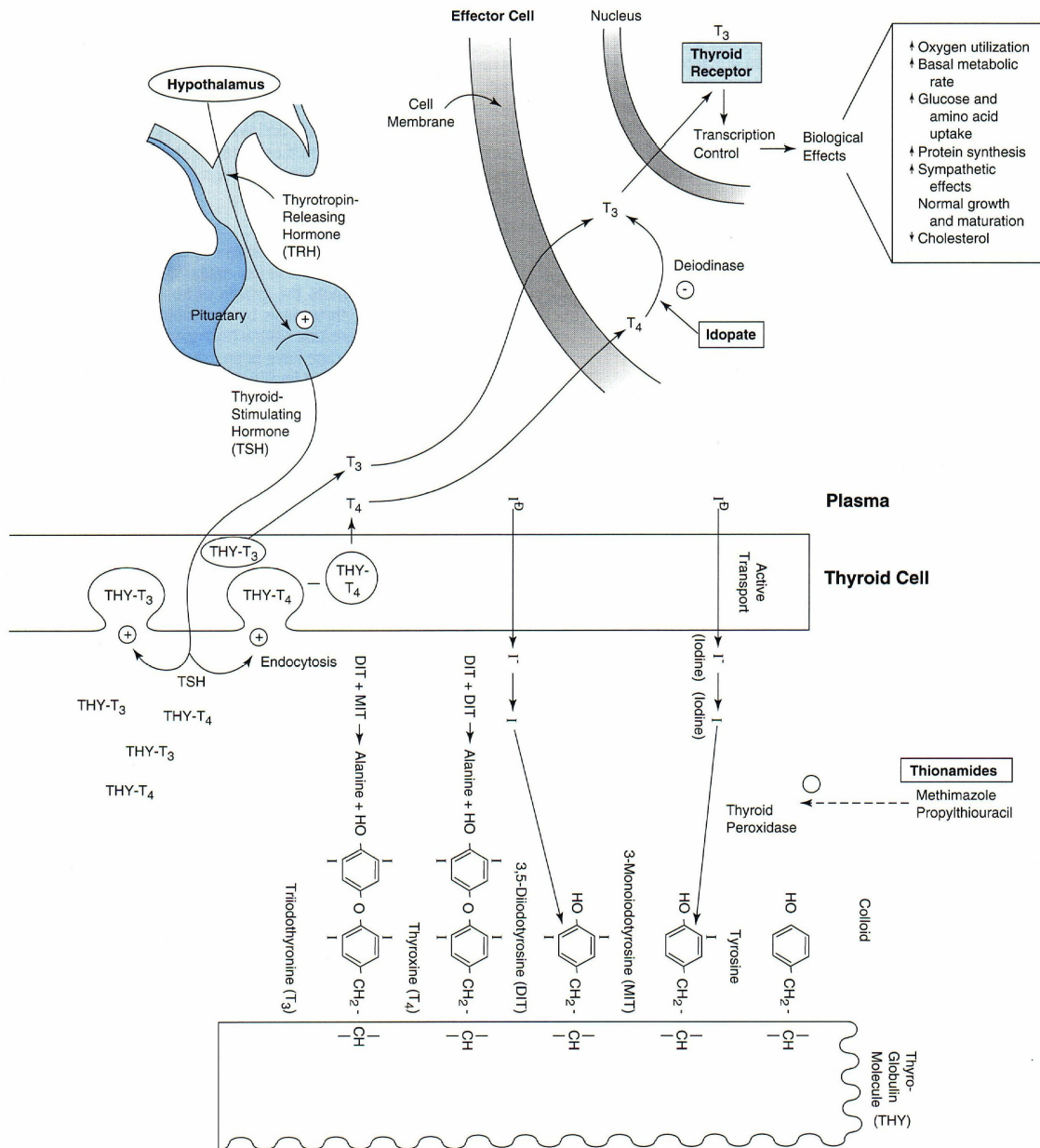
سگ های نر به کار گرفته می شوند. مصرف میبولرون بصورت خوراکی در صورتی که حداقل ۳۰ روز قبل از پرواستروس تجویز شده باشد از ایجاد استروس در سگ های ماده پیشگیری می کند. عوارض نامطلوب تستوسترون شامل ناباروری یا کاهش تعداد اسپرم ، ایجاد آدنوم های ناحیه پرینه، فتق های پرینه یا اختلالات پروستات، ایجاد حالت نری در ماده ها و سمیت کبدی می باشد.

استروژن ها از جفت و تخمدان ها ترشح می شوند. این هورمون ها محرک و در ضمن نگهدارنده و محافظ دستگاه تناسلی هستند و سبب اتساع گردن رحم، تحریک رشد غدد پستانی و افزایش پذیرش جنسی می شوند، همچنین دارای اثرات آنابولیک در مورد پروتئین ها می باشند. معمولترین استروئید استروژنی مورد مصرف استرادیول است، که بصورت استرهای سیوپیونات ، بنزوات و والرات در دسترس قرار دارد. زرانول^{۱۳} و DES استروژن های غیراستروئیدی اند. استرادیول و زرانول بدلیل اثرات محرک رشد درگاوها و گوسفندها مصرف می شوند. استرادیول سیوپیونات در گذشته جهت حذف آبستنی در جفت گیری های نامناسب در سگ ها مصرف می شد، اما در حال حاضر به دلیل وقوع اختلالات شدید ناشی از مصرف آن شامل پیومتر و هیپوپلازی مغز استخوان منع مصرف دارد. به همین ترتیب درمان هیپرپلازی پروستات یا تومورهای پرینه با استروژن ها بدلیل احتمال سمیت مغز استخوان کشنده و القاء متاپلازی پروستات یا پروستاتیت خطرناک است. DES در دام های کوچک برای درمان بی اختیاری ادراری ناشی از کاهش تونیسیته اسفنکتر میزراه به کار می رود.

اکسی توسین

اکسی توسین در هیپوتالاموس ساخته شده و در هیپوفیز خلفی ذخیره می شود (بخش های A و C را ببینید). این هورمون باعث انقباض عضلات صاف رحم و در ضمن تخلیه شیر می شود. اکسی توسین برای القاء زایمان، درمان اینرسی رحم و ارونه، تخلیه شیر، درمان جفت ماندگی و تشویق جمع شدن رحم متعاقب پرولاپس آن بکار گرفته می شود. در صورت تجویز سیستمیک شروع اثرات آن سریع (ظرف ۱ تا ۵ دقیقه) بوده و طول اثر آن تا ۲۰ دقیقه می باشد. اکسی توسین توسط کبد به یک واسطه غیرفعال متابولیزه شده و همراه با ادرار دفع می شود. اکسی توسین در درمان سخت زایی ها زمانی که گردن رحم متسع نشده نباشد منع مصرف دارد. عوارض جانبی دارو نادر است. تجویز بیش از حد این هورمون می تواند سبب پارگی رحم یا آسیب جنین شود.

داروهای تیروئید



غده تیروئید

عملکرد های هورمون های تیروئیدی عبارتند از:

- (۱) حفظ سطح پایه متابولیسم بافتی در حدیکه برای فعالیت آن بافت مطلوب باشد
- (۲) تحریک مصرف اکسیژن توسط بسیاری از سلول های بدن
- (۳) تنظیم متابولیسم کربوهیدرات و چربی
- (۴) تقویت رشد و بلوغ نرمال

هورمون های مترشحه از غده تیروئید شامل تیروکسین (T_4) و تری یدوتیرونین (T_3) میباشند. ید ماده خام برای سنتز هورمون های تیروئیدی است. غده تیروئید بصورت فعال ید را از طریق انتقال آن به کلوئید تغلیظ می نماید، در داخل غده طی واکنشی که توسط آنزیم پراکسیداز تیروئیدی کاتالیز می شود، ید سریعاً به ید اکسیده شده و به تیروزین متصل می شود. تیروگلوبین درداخل غده تیروئید ساخته شده و به کلوئید ترشح می شود. T_4 و T_3 از طریق یدیناسیون و متراکم شدن مولکول های تیروزین موجود در زنجیره پپتیدی تیروگلوبین، ساخته می شوند. تا زمان ترشح، T_4 و T_3 به تیروگلوبین متصل می مانند. در داخل سرم هم T_3 و هم T_4 به میزان بالایی (۹۹/۹٪) به پروتئین چسبیده و تنها درصد ناچیزی از آنها بصورت آزاد وجود دارد. T_3 آزاد هورمون فعالی است. T_3 می تواند از T_4 در اثر ید گیری از آن در بافت های محیطی ساخته شود. هورمونهای تیروئیدی به یک گیرنده هسته ای متصل شده و نسخه برداری از چندین ژن را تقویت می نمایند.

ترشح هورمون های تیروئیدی از طریق ترشح هورمون محرک تیروئید (TSH) از غده هیپوفیز تحریک می شود. آزاد شدن TSH نیز خود تحت کنترل هورمون رها کننده تیروتروپین (TRH) مترشحه از هیپوتالاموس میباشد. ترشح TSH و TRH توسط T_3 و T_4 آزاد مهار می شود. کمبود یا افزایش هورمون های تیروئیدی میتواند سبب ایجاد بیماری بالینی گردد.

مکمل های تیروئیدی

مکمل های هورمون های تیروئیدی را می توان به سه گروه دسته بندی کرد:

(۱) هورمون های خام تهیه شده از غده تیروئید

(۲) L- تیروکسین صناعی

(۳) L- تری یدوتیرونین صناعی

هورمونهای تیروئیدی خام تهیه شده از غده تیروئید دام های کشتار شده به صورت تیروگلوبین خشک در دسترس است. این فرآورده ها در درمان دام های بزرگ دچار اختلالات تیروئیدی مفیدند، زیرا نسبتاً ارزان می باشند. اشکال این فرآورده ها فعالیت بیولوژیکی متنوع و نیمه عمر کوتاه آنها است.

L-تیروکسین صناعی بعنوان داروی درجه اول جهت جایگزین نمودن هورمون های تیروئیدی در دام های کوچک توصیه می شود. درمان با لووتیروکسین¹⁴ باعث طبیعی شدن مقادیر هر دو هورمون T₃ و T₄ میشود. پاسخ به درمان با لووتیروکسین معمولاً ظرف ۴ تا ۶ هفته مشاهده می شود.

درمان جایگزین با L-تری یدوتیرونین محبوبیت کمتری دارد. این دارو تنها میزان T₃ را نرمال می کند. طبیعی شدن میزان T₃ ممکن است پاسخگوی نیازهای متنوع به هورمونهای تیروئیدی در اعضای متفاوت بدن نباشد، ارگان هایی نظیر هیپوفیز و مغز که نیاز بالایی به T₃ دارند میزان بالای این هورمون را از طریق افزودن بر توانایی شان در دیدیناسیون T₄ 5' تامین می کنند.

بدون طبیعی شدن میزان T₄، تجویز T₃ ممکن است موجب کمبود این هورمون در چنین اعضای شود. T₃ صناعی تنها در مواردی که جذب نامناسب T₄ بطور قطعی مشخص شده باشد یا زمانی که دیدیناسیون محیطی دچار نقصان باشد، صورت می گیرد. هنگامیکه مکمل های تیروئیدی در دوزهای مناسب بالینی مصرف میشوند نگرانی اندکی در مورد احتمال تجویز بیش از حد آنها وجود دارد زیرا در بسیاری از حیوانات این جایگزینی بیش از حد هورمون های تیروئیدی فاقد علامت بالینی است. این مقاومت به تیروتوکسیکوز یا ترورژنیک ناشی از توانایی بالای پاکسازی این هورمون از طریق صفراء و دفع آن با مدفوع است.

داروهای ضد تیروئید

تیواوریلنها بصورت فعال توسط غده تیروئید جذب شده و باعث توقف سنتز هورمونهای تیروئیدی از طریق مهار واکنش هایی که به وسیله تیروپراکسیداز کاتالیز می شوند می گردند (تصویر را ببینید). این واکنش ها شامل اکسیداسیون ید، جفت شدن گروه های یدوتیروزیل برای تشکیل اتصال اتری در T₃ و T₄ و دیدیناسیون اسیدهای آمینه تیروزین در تیروگلوبین می باشند. این داروها تاثیری بر توانایی تیروئید در بدام انداختن ید یا مهار آزاد سازی هورمون های تیروئیدی ندارند. متی مازول¹⁵ در حال حاضر داروی ضد تیروئید انتخابی در درمان تیروتوکسیکوز حیوانات کوچک می باشد. دارو بصورت خوراکی در دسترس است اما زیست فراهمی متغیری دارد. این دارو بصورت متابولیت یا دست نخورده با ادرار دفع می شود. از آنجا که پیش از ایجاد پاسخ به درمان باید ذخیره هورمونی تیروئید تمام شده باشد،

14. Levothyroxine

15. Metimazole

تأخیری یک تا سه هفته ای پیش از ایجاد بهبود بالینی وجود دارد و کاهش معنی داری در میزان T_4 سرمی اتفاق می افتد.

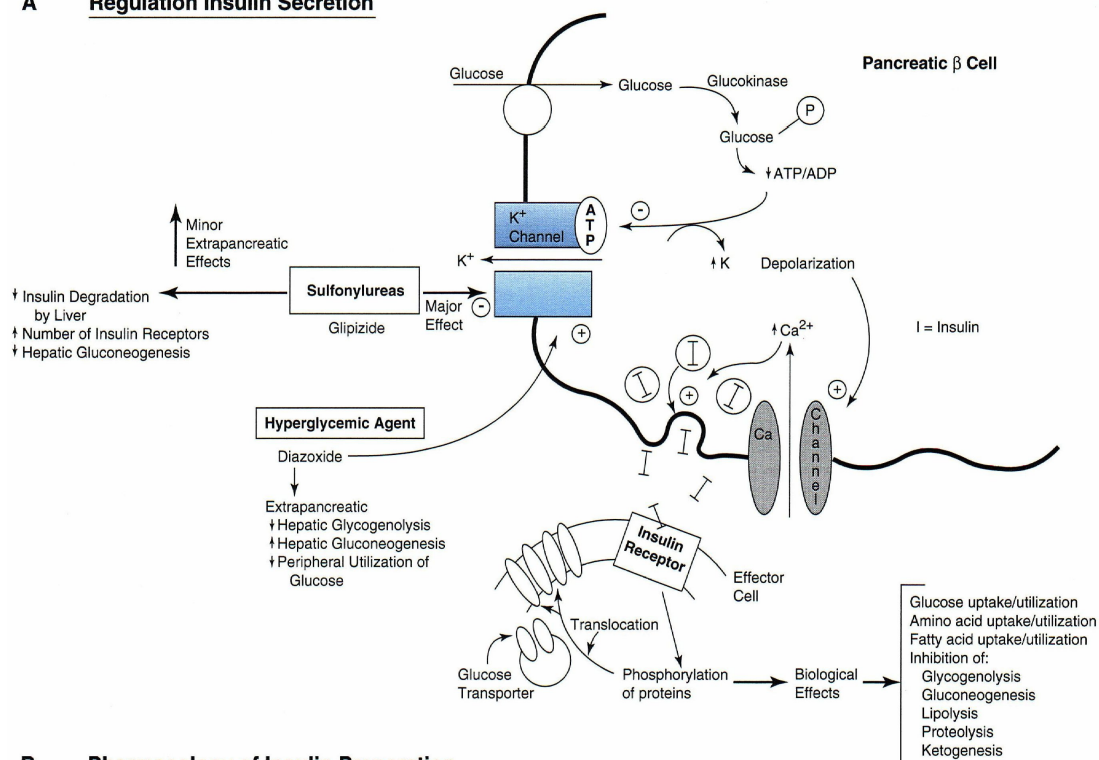
مصرف **متیمازول** در گربه ها همراه با تعدادی عوارض جانبی است که عبارتند از: (۱) اختلالات هماتولوژیک (لکوپنی ، ترومبوسیتوپنی ، آنمی همولیتیک ، آگرانولوسیتوز، لنفوسیتوز و ائوزینوفیلی) (۲) اختلالات دستگاه گوارش (بی اشتهایی و استفراغ که ممکن است خودبخود بهبود یابند). (۳) واکنش های درماتولوژیک (خارش صورت و خارش های ناشی از آن) (۴) سمیت کبدی. بسیاری از گربه ها (۵۲٪) در طی درمان طولانی مدت با متی مازول از نظر پادتن های ضد هسته ای مثبت می شوند، اما ایجاد سندرم بالینی مشخص کننده لوپوس سیستمیک نادر است. کاهش دوز باعث طبیعی شدن تیترا می شود.

پروپیل تیویوراسیل بدلیل وقوع بالای عوارض جانبی ناشی از مصرف آن در درمان هیپرتیروئیدیسم مجبوبیت چندانی ندارد. این عوارض جانبی شامل اختلالات دستگاه گوارش، بی اشتهایی و ایجاد اختلالات با واسطه ایمنی می باشند.

ایپودات^{۱۶} یک ماده حاجب رادیواپاک از نوع ید آلی است (تصویر را ببینید). این ماده از دست دادن ید توسط T_4 ۵' را برای تبدیل به T_3 مهار می کند. در گربه ها این دارو سبب کاهش T_3 شده اما میزان T_4 را کم نمی کند. این دارو در گربه ها بخوبی تحمل می شود، ولی پاسخ به درمان کوتاه است (۳ تا ۶ ماه). داروی فوق درموارد هیپرتیروئیدیسم شدید موثر واقع نمی شود.

داروهای مؤثر بر متابولیسم گلوکز

A Regulation Insulin Secretion



B Pharmacology of Insulin Preparation

Type of Insulin	Route of Administration	Action (hr)			
		Cat		Dog	
		Peak	Duration	Peak	Duration
Rapid acting					
Regular (Crystalline)	IV	1	1-4	1	1-4
	IM	1-4	3-8	1-4	3-8
	SC	1-4	4-10	1-4	4-10
Semilente	SC			4-8	12-16
Intermediate acting					
NPH	SC	2-8	4-12	8-12	8-16
Lente	SC	2-8	6-14	2-10	8-24
Long acting					
PZI*	SC	4-10	12-30	5-20	30
Ultralente	SC	4-10	8-24	4-16	8-28

*Limited available. Specialty pharmacies will compound

انسولین

انسولین یک هورمون پپتیدی کوچک است که توسط سلول های β لوزالمعده تولید می شود. ترشح انسولین بطور عمده بوسیله غلظت گلوکز خون تنظیم می شود. انسولین یک هورمون آنابولیک بوده و جذب و متابولیسم گلوکز در تمام سلولها، به جز سلولهای کبد، مغز و گلبول های قرمز خون را تسهیل می کند. این هورمون از انجام گلوکونئوزنز، گلیکوژنولیز، لیپولیز، کتوزنز و پروتئولیز ممانعت بعمل می آورد. (بخش A) فعالیت زیستی فرآورده های انسولینی از طریق بکارگیری یک آزمون سنجش زیستی بر پایه توانایی انسولین در پایین آوردن غلظت گلوکز خون، تعیین می شود. بسیاری از فرآورده ها واجد ۱۰۰ واحد در هر میلی لیتر می باشند. سرنگ هایی که برای تزریق انسولین بکار برده می شوند مطابق با غلظت انسولین موجود در ویال، استاندارد می شوند. فرآورده های انسولینی شامل انواع سریع الاثر، متوسط الاثر و طولانی اثر می باشند. (بخش B) اگرچه تنوع قابل ملاحظه ای بین گونه ها وجود دارد، در کل فرآورده های کوتاه اثر (رگولار و نیمه کند)^{۱۷} ظرف ۳۰ دقیقه پس از تجویز اثر کرده و تاثیرشان ۵ - ۲ ساعت بطول می انجامد. انسولین های متوسط الاثر (کند)^{۱۸} و پروتامین هاگدرون خنثی^{۱۹} (یا NPH) برای شروع اثر به ۳ - ۲ ساعت زمان نیاز دارند و اثرشان ۱۲ - ۴ ساعت طول می کشد. انسولین های طولانی اثر (بسیار کند)^{۲۰} و انسولین پروتامین روی (PZI) شروع اثری پس از ۴ ساعت دارند و طول اثرشان ۲۴ - ۶ ساعت است. نکته ای که باید به خاطر سپرده شود این است که طول اثر هرنوع از فرآورده های انسولینی در میان گونه ها، افراد یک گونه و از روزی به روز دیگر در هر فرد متغیر است. تمام فرآورده های انسولین به جز انسولین رگولار که می تواند بصورت IV یا IM نیز تجویز شود، بصورت SC تزریق می شوند. سوسپانسیون های انسولین در بافرهای خاصی تهیه شده اند تا پایداری آنها افزایش یابد. انسولین در بافراسات (انسولین کند) حلالیت کمتری داشته و کندتر جذب می شود. توالی آمینو اسیدهای انسولین تا حدی در بین گونه ها متفاوت است. انسولین سگ مشابه انسولین خوک بوده و از نظر یک آمینواسید با انسولین انسان و از نظر چند آمینواسید با انسولین گاو تفاوت دارد. انسولین گربه در یک آمینو اسید یا انسولین گاو و در ۳ آمینواسید با انسولین خوک و انسان فرق دارد. اگرچه هنوز انسولین های گاوی، خوکی و ترکیب گاوی - خوکی در دسترس اند، اما مهمترین انسولین

17. Semilente

18. Lente

19. Neutral Protamine Hagedrone

20. Ultralente

موجود در بازار انسولین نو ترکیب انسانی است. فرآورده های انسولین انسانی شروع اثر سریعتر و طول اثر کوتاهتری نسبت به انسولین های خوکی یا گاوی دارند.

داروهای خوراکی کاهنده قند خون

سولفونیل اوره ها

سولفونیل اوره ها ترشح انسولین را افزایش داده و موجب اصلاح حالت مقاومت به انسولین می گردند. سولفونیل اوره ها کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP را در سلول های β لوزالمعده مهار می کنند و بنابراین باعث دیپلاریزاسیون غشاء این سلولها و آزاد شدن انسولین می گردند (بخش A را ببینید). درمان با سولفونیل اوره ها حساسیت بافت به انسولین موجود در جریان خون را از طریق افزایش اتصال آن به گیرنده، یا بهبود مکانیسم های هدایت پیام پس از گیرنده افزایش می دهد. همچنین این داروها گلیکوژنولیز کبد را مهار کرده و خروج انسولین از خون توسط کبد را کاهش می دهند. گلی پیزید²¹ که یک سولفونیل اوره نسل دوم می باشد، جهت درمان دیابت ملیتوس تیپ II در گربه ها کاربرد دارد. گلی پیزید متعاقب تجویز خوراکی به خوبی جذب شده و در کبد متابولیزه می شود و با ادرار دفع میگردد. شایعترین عارضه جانبی آن هیپوگلیسمی است. سایر عوارض جانبی آن شامل اختلال در دستگاه گوارش و سمیت کبدی می باشد. سولفونیل اوره ها ممکن است سبب پیشبرد آمیلوئیدوز لوزالمعده شوند.

مت فرمین

مت فرمین²² یک داروی بی گوانیدی پایین آورنده قند خون است که از طریق مهار آزاد شدن گلوکز از کبد و بازگرداندن حساسیت به انسولین بافتهای محیطی عمل می کند. این دارو هیچ گونه تاثیری بر آزادسازی انسولین ندارد و بنابراین سبب هیپوگلیسمی بعنوان یک عارضه جانبی، نمی شود. عوارض جانبی آن در انسان شامل استفراغ و اسهال است. دارو دست نخورده با ادرار دفع می شود.

آکاربوز

21. Glipizide
22. Metformin

آکاربوز B²³ یک مهار کننده آنزیم α -گلوکوزیداز است که در جذب روده ای گلوکز، از طریق کاهش هضم فیبر و بنابراین کاهش آزادسازی گلوکز مداخله می نماید. این دارو توانایی اندکی در کاهش گلوکز خون دارد و نباید در حیوانات غیرچاق مصرف شود. آکاربوز جذب عمومی نداشته و می توان آن را با سایر عوامل کاهش دهنده قند خون تجویز کرد. عوارض جانبی مشتمل بر نفخ و اسهال می باشد.

تiazolidinediones دیون ها

تiazolidinediones دیون ها²⁴ از طریق افزایش حساسیت عضلات اسکلتی و بافت چربی نسبت به هورمون انسولین عمل می کنند. تروگلیتازون²⁵ یک داروی نسل اول است که به دلیل واکنش های سمیت کبدی شدید در انسان از بازار جمع آوری شده است. فرآورده های نسل دوم نظیر روزی گلیتازون²⁶ و پیوگلیتازون²⁷ در حال حاضر در بازار وجود دارند اما مصرف گسترده ای در دامپزشکی ندارند.

عوامل افزایش دهنده قند خون

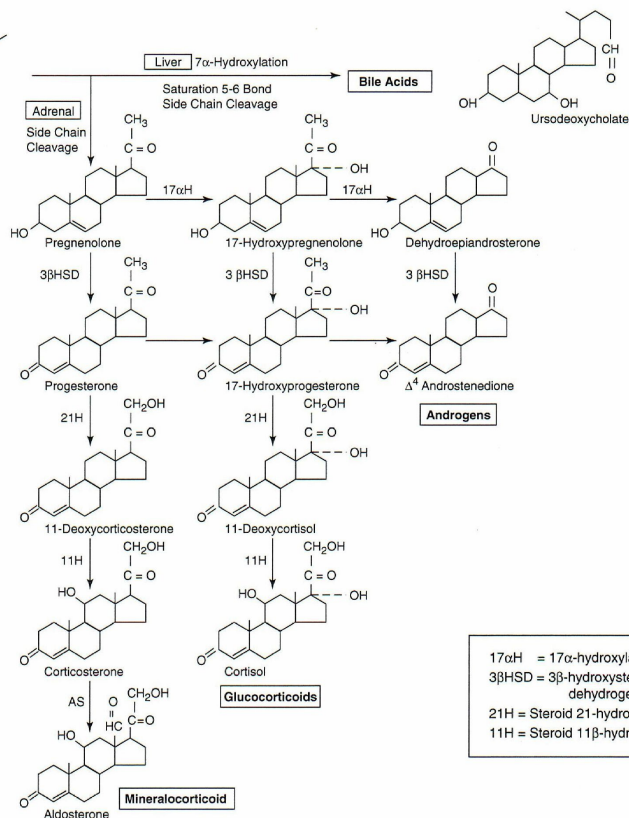
دiazoxide²⁸ یک بنزوتیادiazin غیرمدر است که آزاد سازی انسولین از سلولهای β را از طریق افزایش نفوذ پذیری این سلولها به پتاسیم و نتیجتاً هیپرپلاریزاسیون آنها مهار می کند (بخش A را ببینید). این دارو بعلاوه دارای اثرات خارج لوزالمعده ای نیز می باشد، به این صورت که باعث تشویق گلیکوژنولیز کبدی و کاهش جذب گلوکز توسط کبد می شود. این دارو برای درمان هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای ترشح کننده انسولین در سگها بکار گرفته می شود. دارو بصورت بخشی، توسط کبد متابولیزه شده و به شکل فعال و متابولیزه از طریق کلیه ها دفع می شود. عوارض جانبی، مشتمل بر اختلالات دستگاه گوارش، احتباس آب و سدیم، القاء دیابت ملیتوس و اختلالات هما تولوژیک می باشند. مدرهای تیازیدی ممکن است عمل دیازاکسید را تقویت نمایند.

سوماتواستاتین آزادشدن انسولین و گلوکاگون از سلولهای β لوزالمعده، ترشح هورمون رشد از هیپوفیز و آزادسازی چندین هورمون دستگاه گوارش را مهار می کند. تنها فرآورده در دسترس برای تجویز عمومی

23. Acarbose B
24. Thiazolidinediones
25. Troglitazone
26. Rosiglitazone
27. Pioglitazone
28. Diazoxide
29. Octreotide

اوکترئوتید^{۲۹} است. این دارو در دامپزشکی با موفقیت محدودی در درمان سگ های مبتلا به انسولینما و گاسترینوما و گربه های مبتلا به آکرومکالی بکار گرفته شده است .

Cholesterol

[illegible]

۳ گروه اصلی استروئیدهای تولید شده در بدن عبارتند از ۱) هورمون های آدرنوکورتیکال شامل کورتیکواستروئید ها و مینرالوکورتیکوئیدها ۲) هورمون های تولید مثلی نظیر استروژن و آندروژن ها ۳) اسیدهای صفراوی. تمامی این استروئیدها از کلسترول ساخته می شوند (بخش A). هورمون های آدرنوکورتیکال در قشر غده فوق کلیه ساخته می شوند ، هورمون های تولید مثلی عمدتاً در گنادها تولید می شوند، اگرچه به میزان اندکی نیز توسط غدد فوق کلیه سنتز می شوند. تولید اسیدهای صفراوی منحصراً در کبد صورت می گیرد. کورتیکواستروئیدها هورمون های تولید مثلی و اسیدهای صفراوی در فصول ۵۵ ، ۵۹ و ۶۰ مورد بحث قرار گرفته اند. هورمون آزاد کننده کورتیزول که توسط هیپوتالاموس ترشح می شود موجب تحریک غده هیپوفیز و آزادسازی آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) می شود. ACTH به گیرنده های موجود در غده فوق کلیه متصل شده و سبب تحریک تولید کورتیکواستروئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها می گردد (بخش B). ترشح مینرالوکورتیکوئیدها در اثر افزایش K^+ سرم یا آنژیوتانسین II سرمی نیز افزایش می یابد.

مینرالوکورتیکوئیدها

مصرف فارماکولوژیک مینرالوکورتیکوئیدها محدود به جایگزینی فیزیولوژیک آنها در کنترل کم کاری قشر غده فوق کلیه می باشد. مینرالوکورتیکوئیدها در زونا فاسیکولاتا و زونا گلوبومولوزای قشر غده فوق کلیه تولید می شوند . (بخش B). مهمترین مینرالوکورتیکوئید یعنی آلدوسترون توسط زوفاگلوبومولوزا تحت کنترل آنژیوتانسین II موجود در خون تولید می شود. زونا فاسیکولاتا، دزوکسی کورتیکواسترون را تحت کنترل ACTH تولید می نماید.(بخش B) عمده ترین محرک های ترشح آلدوسترون عبارتند از کاهش حجم تام مایعات بدن و افزایش غلظت پتاسیم. آلدوسترون روی بخش های دیستال نفرونها و مجاری جمع کننده کلیوی اثر کرده و باعث تحریک احتباس سدیم (و در نتیجه آب) و دفع پتاسیم می شود. به دلیل طول اثر کوتاه، آلدوسترون بصورت یک فرآورده فارماکولوژیک در دسترس نمی باشد. دزوکسی کورتیکو استرون پی والات (DOCP) برای تزریق داخل عضلانی در درمان کم کاری غده فوق کلیه در دسترس است. DOCP دارای فرمولاسیون کندرهش بوده و عمل آن تا ۳ هفته بطول می انجامد. معمولاً بعنوان شروع، از دوز تجربی $2/2 \text{ mg/kg}$ بصورت داخل عضلانی هر ۲۵ تا ۳۰ روز یکبار استفاده شده و دوز و فواصل زمانی تجویز متعاقباً برپایه سنجش غلظت الکترولیت های سرمی تنظیم می شوند. عوارض جانبی ناشی از درمان نادر است. اما در صورت تجویز بیش از حد دارو شامل پرنوشی - پرادراری ، افزایش فشار خون، افزایش Na^+ خون و کاهش

K^+ خون می باشد. DOCP دارای فعالیت گلوکوکورتیکوتیدی بسیار اندکی بوده و بنابراین تجویز همزمان پردنیزولون یا کورتیزون نیز توصیه می شود. فلودروکورتیزون استات یک مینرالوکورتیکوئید خوراکی است که در درمان کم کاری غده فوق کلیه کاربرد دارد. تجویز دارو با دوز تجربی $mg/10\text{ lb}$ ۰/۱ یکبار در روز آغاز شده و تنظیم دوز برپایه سنجش الکترولیت های سرمی صورت می گیرد.

فلودروکورتیزون دارای فعالیت ذاتی گلوکو کورتیکوتیدی است و بنابراین مصرف پردنیزون ممکن است ضرورتی نداشته باشد. عوارض جانبی به جز در موارد تجویز بیش از حد که شامل افزایش فشار خون، کاهش K^+ خون و ادم است، در سایر موارد نادر است. برخی حیوانات نشانه های بالینی افزایش کورتیکواستروئیدها را نشان خواهند داد.

داروهای آدرنولیتیک و مهارکننده های سنتز کورتیکواستروئیدها

اندیکاسیون اصلی درمان با مهارکننده های سنتزکورتیکواستروئیدها یا داروهای آدرنولیتیک درمان پرکاری غده فوق کلیه خودبخودی می باشد. در اکثر موارد پرکاری غده فوق کلیه در سگ ها، گربه ها و اسب ها ناشی از وجود یک تومور فونکسیونل ترشح کننده آدرنوکورتیکوتروپین در غده هیپوفیز می باشد. (PDH). ندرتاً سگ ها ممکن است دچار تومورهای آدرنوکورتیکال فونکسیونل شوند. در PDH ترشح بیش از حد ACTH سبب هیپرپلازی دو طرفه غده فوق کلیه و ترشح بیش از حد کورتیکو استروئیدها می شود. هدف درمان کاهش آزادسازی ACTH از تومور یا کاهش سنتز کورتیکو استروئیدها در غدد فوق کلیوی می باشد.

داروهایی که ترشح ACTH را کاهش می دهند

چندین دارو به منظور کنترل ترشح ACTH از هیپوفیز بکار گرفته شده اند. اینها شامل عوامل آنتی سروتونینرژیک نظیر سیپروهپتادین و دوپامینرژیک نظیر بروموکریپتین و دپرنیل می باشند. (بخش B را ببینید) دوپامین می تواند ترشح ACTH از تومورهای هیپوفیز را مهار نماید. مزیلات بروموکریپتین یک آگونیست دوپامین و یک مهارکننده پرولاکتین است. این دارو به عنوان یک درمان ارزاقیمت در اسبهای دچار آدنومای هیپوفیز بکار گرفته می شود. تجویز آن بصورت عمومی انجام گرفته و دارو در کبد متابولیزه می گردد. عوارض جانبی شامل اختلالات دستگاه گوارش، تسکین، بی حالی و افت فشار خون می باشد. این دارو در سگ ها عملکرد ضعیفی دارد. دپرنیل یک مهارکننده آنزیم مونوآمین اکسیداز است که تخریب آنزیمی دوپامین را مهار کرده و سبب بالارفتن میزان دوپامین مغز می گردد. دارو توسط سگ های بیمار به خوبی تحمل می شود. متاسفانه، داروهای دوپامینرژیک تنها به

میزان اندک در کاهش میزان کورتیزول سگ ها موثرند. سیپروهپتادین یک آنتی هیستامین است که دارای عملکرد آنتی سروتونینزیک در CNS نیز می باشد. این دارو در کنترل پرکاری غده فوق کلیه به دلیل کارایی اندک، کمتر بکار گرفته می شود.

داروهای آدرنولیتیک

میتوتان^{۳۰} {o-(۱- (P - کلروفنیل) - ۲ - ۲ - دی کلرواتان {o,p,DDT یک داروی آدرنولیتیک است. این دارو بطور نسبتاً انتخابی سبب تخریب زونا فاسیکوتالا و زونا رتیکولاریس قشر غده فوق کننده شده و بنابراین بافت مولد کورتیکواستروئیدها را تخریب می کند. (بخش B را ببینید). اطلاعات بسیار کمی درمورد فارماکوکینتیک میتوتان در حیوانات اهلی وجود دارد. این دارو به شدت چربی دوست بوده و در انسان تنها ۴۰ درصد دوز خوراکی آن از نظر بیولوژیک در دسترس است. در انسان این دارو تا حدی دستخوش متابولیسم کبدی و متعاقباً دفع در ادرار می شود، اما قسمت اعظم آن دست نخورده با صفراء دفع می گردد.

میتوتان معمولاً هم در درمان پرکاری غده فوق کلیه وابسته به غده هیپوفیز و هم نئوپلاسم های خوش خیم و بدخیم قشر غده فوق کلیه در سگ ها کاربرد دارد. بطور معمول این دارو بصورت دوز بارگذاری روزانه تا هنگامیکه ترشح کورتیکواستروئید به حداقل رسیده (معمولاً زیر ۵ میکروگرم در دسی لیتر) و پاسخی به تحریک ACTH وجود نداشته باشد، تجویز می شود. سپس یک دوز نگهداری مساوی دوز روزانه بارگذاری بصورت هفته ای بکار گرفته می شود. دوز بارگذاری قطعی مورد نیاز در درمان پرکاری غده فوق کلیه در بین بیماران بسیار متنوع است، لذا هر حیوان بایستی در طی دوره درمانی بارگذاری از نظر ایجاد علائم کم کاری قشر غده فوق کلیه یا تروژن از نزدیک تحت نظر قرار گیرد. معمولاً این حالت با علائم بی حالی، بی اشتها و اختلال دستگاه گوارش از ۴ تا ۷ روز پس از شروع درمان بارگذاری مشخص می شود. در صورت ظهور چنین علائمی باید مصرف میتوتان قطع، تست تحریک ACTH انجام و کورتیکواستروئیدهای فیزیولوژیک حیوان جایگزین شوند. ندرتاً تخریب زونا گلو مریولوزا و نقصان مینرالوکورتیکوئیدها در حیوان ایجاد می شوند.

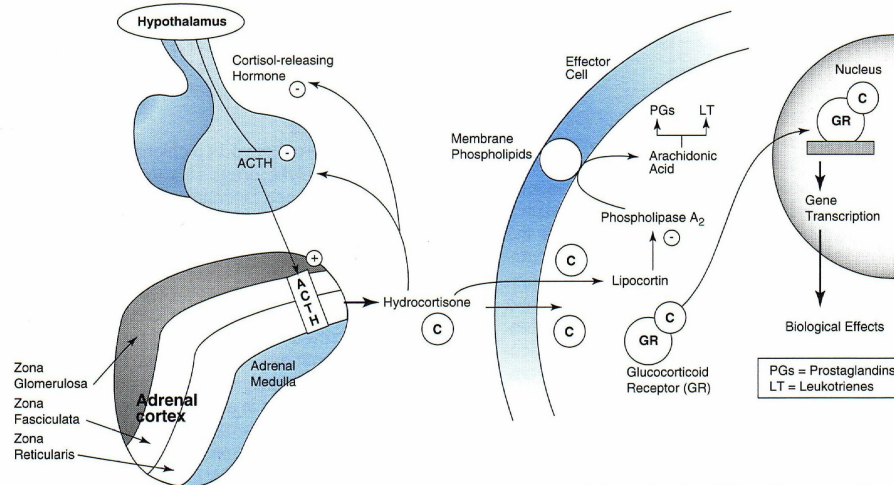
این عوارض جانبی درمان با میتوتان معمولاً ملایم بوده و شایعترین آنها اختلالات دستگاه گوارش است. معمولاً می توان با تقسیم دوز روزانه و تجویز آن با غذا از این عارضه پیشگیری کرد. سایر عوارض جانبی مشتمل بر تضعیف سیستم اعصاب مرکزی، عدم تعادل و سمیت کبدی می باشد.

داروهای مهارکننده ترشح کورتیکواستروئیدها

کتوکونازول تولید کورتیزول در غدد فوق کلیه را مهار کرده و به نحو موفقیت آمیزی در درمان پرکاری قشر غده فوق کلیه بکار گرفته شده است (بخش های A و B را ببینید). کتوکونازول فعالیت ۱۷ - α - هیدروکسیلاز را مهار می کند. از آنجا که مهار سنتز کورتیکواستروئیدها برگشت پذیر است دارو باید روزانه تجویز شود. عوارض جانبی شامل استفراغ، بی اشتهایی و سمیت کبدی می باشد. کتوکونازول همچنین تولید استرادیول و تستوسترون از غده فوق کلیه را مهار می کند و در درمان اختلالات ناشی از افزایش این هورمون های تولید مثلی کاربرد دارد.

کورتیکوسترئوئیدها

A Secretion and Action of Corticosteroids



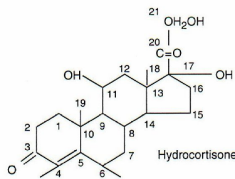
B Physiological Effects of Corticosteroids

- † 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 A_2
- † Macrophage cytokine production/release
- † Endothelial leukocyte adhesion

C Structure Activity Relationship



Drug	Glucocorticoid Potency	Substitution	Mineralocorticoid Potency
Hydrocortisone	1	-	1
Prednisone → Liver	4	Double Bond C1-2	0.8
Prednisolone	4	Double Bond C1-2	
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

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

کورتیکواستروئیدها توسط غده فوق کلیه تحت کنترل هورمون هیپوفیزی ACTH ساخته می شوند. (بخش A). در اغلب گونه ها مهمترین کورتیکواستروئید موجود در گردش خون هیدروکورتیزون (کورتیزول) است. ترشح ACTH از غده هیپوفیز توسط هورمون هیپوتالاموسی آزادکننده کورتیزول تنظیم می شود. در شرایط نرمال کورتیزول با میزان اندکی که تنها برای نگهداری کفایت می کند ترشح می شود اما در طی استرس مقادیر بالایی از آن در دسترس خواهد بود. فیدبک منفی کورتیزول در ترشح ACTH هم در سطح هیپوفیز و هم در سطح هیپوتالاموس اتفاق می افتد. اثرات متنوع فیزیولوژیک و فارماکولوژیک کورتیکواستروئیدها در بخش B خلاصه شده اند.

اثرات ضد التهاب

هنگامیکه در اثر تجویز خارجی یا استرس های مزمن غلظت کورتیکو استروئیدها بالا رود این عوامل سبب تضعیف پاسخ های التهابی می شوند. کورتیکو استروئیدها آنزیم فسفولیپاز A₂ را مهار نموده و بنابراین از آزاد شدن اسید آراشیدونیک و متعاقباً تولید مدیاتورهای پیش التهابی قوی شامل پروستاگلندین ها و لوکوترین ها ممانعت بعمل می آورند (بخش A را ببینید). همچنین کورتیکو استروئیدها تولید یا رهاسازی سیتوکین ها از لوکوسیتها را مهار می کنند. اثرات دیگر آنها شامل مهار مهاجرت لوکوسیت ها به مناطق التهابی، کاهش فعالیت فاگوسیتیک سیستم رتیکولوآندوتلیال و مهار تکثیر فیبروبلاستها و رسوب کلاژن می باشد.

اثرات تعدیل کننده ایمنی

در دوزهای بالاتر کورتیکو استروئیدها سرکوبگر سیستم ایمنی به شمار می آیند. اعمال ضد التهابی و ضد ایمنی کورتیکواستروئیدها کاملاً به یکدیگر وابسته بوده و هر دو بطور عمده ناشی از مهار عملکردهای لکوسیت ها و ماکروفاژها می باشند. کورتیکواستروئیدها از ایجاد پاسخ های ایمنی وابسته به سلول یا هومورال پیشگیری نمی کنند، اما تظاهراتات چنین پاسخ هایی رامهار می نمایند. اثرات مهاری آنها با واسطه مهار آزادسازی و پاسخ به سیتوکین ها صورت گرفته و عبارتند از: (۱) جلوگیری از آزادسازی اینترلوکین ۱ و فاکتور نکروزکننده تومور توسط ماکروفاژهای فعال شده. (۲) مهار آزادسازی اینترلوکین ۲ از لنفوسیت های T. (۳) جلوگیری از عملکرد اینترکولین ۲ روی لنفوسیت های T. (۴) مهار اثرات اینترفرون ها روی ماکروفاژها.

فرمولاسیون های شیمیایی

ساختار استروئیدی پایه در تمام کورتیکواستروئیدها یکسان است (بخش C). گروههای کتوی کربن ۳ و کربن ۲۰، باند مضاعف کربن ۴ و ۵ و گروه هیدروکسیل کربن ۱۱ برای فعالیت کورتیکواستروئیدها ضروری اند. قدرت کورتیکواستروئیدها با هیدروکورتیزون که به آن ارزش ۱ داده می شود مقایسه می شود. اضافه کردن باند مضاعف بین کربن های ۱ و ۲ (پردنیزون^{۳۱}) قدرت را ۴ برابر افزایش می دهد. متیلاسیون پردنیزون در موقعیت ۶α فعالیت کورتیکواستروئیدی را به میزان ناچیزی بالا می برد، اما فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی را کاهش می دهد. فلوئوریناسیون در موقعیت ۹α (دگزامتازون^{۳۲}، تریامسینولون^{۳۳}) قدرت کورتیکواستروئیدی را افزایش داده و از فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی می کاهد. اضافه کردن گروه استر در کربن ۲۱ حلالیت در آب را تغییر داده و روی طول مدت عمل، تاثیر می گذارد. استرهای فسفات و همی سوکسینات که بخوبی در آب حل می شوند در صورت تجویز عمومی شروع اثر سریع و طول اثر کوتاه دارند. استرهای استات و دی استات حلالیت کمی در آب دارند و بصورت فرمولاسیون های تزریقی تاخیری IM یا SC تجویز می شوند. استرهای استونید شروع اثر سریع و طول اثر متوسط دارند.

مصارف کورتیکواستروئیدها

جایگزینی فیزیولوژیک

درمان با کورتیکواستروئیدهای جایگزین فیزیولوژیک در کم کاری قشر غده فوق کلیه کاربرد دارد. از آنجا که حیوانات تقریباً ۱ mg کورتیزول به ازای هر کیلوگرم وزن بدن خود در روز تولید می کنند دوز هم قدرت پردنیزون (۰/۱-۰/۲ mg/kg) برای جایگزینی فیزیولوژیک روزانه کاربرد دارد. در خلال دوره های پرتنش دوز جایگزینی ۵ - ۲ برابر افزایش می یابد.

درمان شوک

ارزش مصرف کورتیکواستروئیدها در تمامی انواع شوکها مورد بحث است. در شوک سپتیک یا آندوتوکسیک بیشترین پاسخ به تجویز کورتیکواستروئیدها دیده می شود. متیل پردنیزولون سدیم

32. Dexamethasone

33. Triamcinolone

34. Methyl prednisolone sodium succinate

سوکسینات^{۳۴} و هیدروکورتیزون سدیم سوکسینات (IV ۳۰-۵۰ mg/kg) تا حدی مفید بوده اند .
بهترین درمان شوک میزان بالای مایع درمانی است.

اثرات ضد التهابی

در دامپزشکی بهره گیری از اثرات ضد التهابی شایعترین نوع مصرف کورتیکواستروئیدها به شمار می‌رود. دوزهای ضد التهابی پردنیزون (۱-۵/۰ mg/kg/day) در درمان طیفی از اختلالات آلرژیک و التهابی بخصوص آنها که پوست و دستگاه تنفس را درگیر می سازند، کاربرد دارند. در این زمینه برخی قوانین می بایست مورد توجه قرار گیرند. پیش از بکارگیری درمان با کورتیکواستروئیدها باید جهت شناسایی و حذف عامل التهاب تلاش شود. از آنجا که کورتیکواستروئیدها بصورت غیراختصاصی عمل می کنند التهاب ناشی از هر عاملی از جمله عوامل عفونی را کاهش می دهند. در اینجا باید هدف از درمان مشخص شود و سپس سعی میشود که کمترین دوز کورتیکواستروئیدها در طی کوتاهترین دوره ممکن بکار گرفته شود. ترجیحاً بایستی کورتیکواستروئیدهای خوراکی کوتاه اثر (پردنیزون) با این هدف که سرانجام درمان روزانه متناوب^{۳۵} (ADT) انجام شود، مصرف شوند. عوارض جانبی درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئیدها که بطور اولیه مرتبط با تضعیف محور غده فوق کلیه - هیپوفیز - هیپوتالاموس است را می توان با بکارگیری ADT شدیداً کاهش داد.

درمان سرکوب کننده ایمنی

دورهای سرکوب کننده پرونیزون (۲ mg/kg/day) معمولاً بعنوان درمان درجه اول در اختلالات با واسطه ایمنی مثل آنمی همولیتیک با واسطه ایمنی، ترومبوسیتوپنی، پی آرتریت و لوپوس اریتماتوی عمومی بکار گرفته می شوند. مصرف دوزهای بالا تا زمانی که بیماری به سمت بهبودی رود ادامه یافته و سپس میزان دوزها به آهستگی کاهش داده می شود تا به پایین ترین دوزی که بیماری را در حالت رو به بهبود نگه می دارد برسد که ترجیحاً بصورت ADT تجویز می شود. چنانچه دوزهای بالای کورتیکواستروئیدها جهت حفظ روند روبه بهبود لازم باشد، باید بطور متناوب داروهای تضعیف ایمنی دیگر (فصل ۶۱ را ببینید. در کتاب ۴۱ آمده که بنظر اشتباه است) به رژیم درمانی اضافه شوند تا امکان کاهش دوز کورتیکواستروئیدها ایجاد شود.

35. Alternate-Day Therapy

36. Desmopressin

عوارض جانبی

مهمترین عوارض جانبی درمان کوتاه مدت (زیر ۲ هفته) با کورتیکواستروئیدها عبارتند از ————— د از (بخش D):

(۱) افزایش حساسیت به عفونت ها

(۲) پرادراری همراه پرنوشی ثانویه

(۳) پرخوری

(۴) تغییرات رفتار و خلق و خو (افسردگی ، له له زدن، بی حالی)

(۵) اسهال

(۶) ایجاد التهاب لوزالمعده.

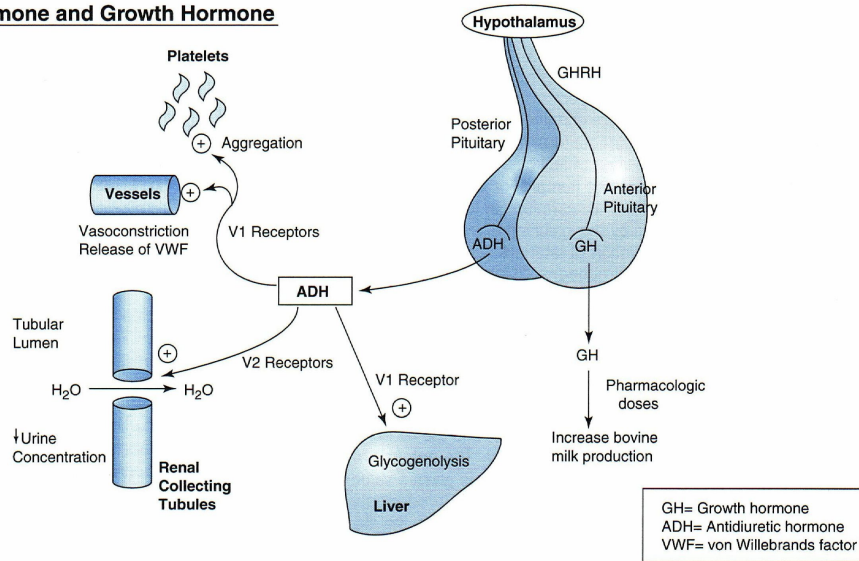
مصرف کورتیکواستروئیدها در سگ های دچار آسیب طناب نخاعی به منظور کاهش التهاب نخاع همراه با افزایش خطر سوراخ شدگی کولون بوده است. در سگ ها، کورتیکواستروئیدها تولید ایزوآنزیم خاص استروئید فسفاتازقلیایی را القاء می کنند ، سطوح سرمی آلانین آمینوترانسفراز و ۷- گلوتامیل ترانس پیتیداز را بالا می برند و باعث تجمع گلیکوژن در کبد می شوند که منجر به بزرگ شدن کبد (هپاتوپاتی استروئیدی) می گردد. اگرچه این گونه تغییرات کبد به خودی خود ندرتاً همراه با نارسایی عملکردی کبد می باشند اما غالباً ارزیابی بیوشیمیایی عملکرد کبد را پیچیده می سازند. کورتیکواستروئیدها می توانند سبب القای زایمان در اواخر آبستنی شوند و در اوایل آبستنی نیز تراژون هستند. در اسب ها کورتیکواستروئیدها می توانند موجب لنگش شوند. کورتیکواستروئیدها تعداد سلولهای خونی در گردش را تغییر می دهند. حیوانات لکوسیتوز نوتروفیلی بالغ همراه با مونوسیتوز ، نوزینوپنی و لنفوپنی را نشان می دهند. هماتوکریت معمولاً به دلیل تشدید تولید اریتروپوئین توسط کورتیکواستروئیدها افزایش می یابد.

جدی ترین عارضه مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئیدها سرکوب محور غده فوق کلیوی – هیپوفیز – هیپوتالاموس که باعث آتروفی غده فوق کلیه (نارسایی ثانویه قشر غده فوق کلیه) می شود و ایجاد سندرم کوشینگ یا تروژن است. حیوانات درگیر علائم بالینی نظیر سگ های دچار پرکاری قشر غده فوق کلیوی خودبخودی دارند که شامل از دست دادن موها، نازک شدن پوست، تحلیل عضلانی و ضعف ، توزیع مجدد چربی های شکمی (حالت شکم قوری مانند) عفونت های راجعه و اختلالات تولید مثلی می باشد. اثرات گلوکوکورتیک کورتیکواستروئیدها می تواند باعث خستگی مفرط سلولهای β لوزالمعده و ایجاد دیابت ملیتوس شود.

قطع درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئیدها باید تدریجی باشد تا زمان کافی برای تجدید عملکرد محور غده فوق کلیوی - هیپوفیز - هیپوتالاموس فراهم باشد. علائم قطع سریع کورتیکواستروئیدها شامل کودنی، ضعف، بی اشتها، استفراغ و تغییرات رفتاری است.

هورمون آنتی دیورتیک. هورمون رشد و استروئیدهای متفرقه

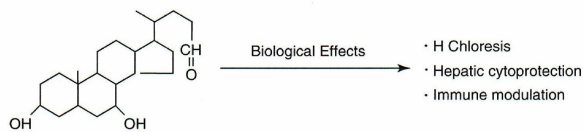
A Antidiuretic Hormone and Growth Hormone



B Anabolic Steroids

Drugs	Actions	Side Effects
Stanozolol Boldenone Undecylenate Nandrolone	Increase erythropoiesis Promote muscle development Stimulate appetite	Hepatotoxicity Electrolyte and water retention Decreased spermatogenesis Estrus suppression

C Ursodeoxycholate



هورمون آنتی دیورتیک (ADH)

ADH از سیستم نوروهیپوفیز ترشح شده و به ۲ نوع گیرنده متصل می شود (بخش A). گیرنده های V_1 که در عضلات صاف عروق، هپاتوسیت ها و پلاکت ها حضور داشته و در ایجاد انقباض عروقی، گلیکوژنولیز و تجمع پلاکتی موثرند و گیرنده های V_2 که در توبولهای جمع کننده کلیوی وجود دارند. اتصال لیگاند به گیرنده های V_2 سبب نفوذ پذیر شدن توبولها را نسبت به آب می شود که منجر به تولید ادرار غلیظ شده و در ضمن آزادسازی فاکتور ون ویل براند را تحریک می نماید. دسموپرسین^{۳۶} (۱- دس آمینو - ۸ - D - آرژینین وازوپرسین؛ DDAVP) آنالوگ طولانی اثر صناعی ADH است که عمدتاً از طریق گیرنده های V_2 اثر می کند. استفاده اصلی از آن در درمان دیابت بی مزه است. میتوان DDAVP را بصورت عمومی تجویز کرد، اما این دارو در صورت تجویز از طریق بینی یا کیسه ملتحمه نیز فعال خواهد بود. حداقل دوز مورد نیاز در ۲ مسیر اخیر ۱۰-۵ برابر دوز تجویز عمومی است. تجویز ۴-۱ قطره یک یا ۲ بار در روز، می تواند پرادراری را در بسیاری از حیوانات دچار دیابت بیمزه کنترل کند. DDAVP جهت درمان سگ های دچار بیماری ون ویل براند نیز کاربرد دارد، زیرا بصورت وابسته به دوز باعث آزادسازی فاکتور ون ویل براند شده و زمان خونروی را در این سگ ها بطور معنی داری کاهش می دهد. در درمان بیماری ون ویل براند توصیه می شود که دارو بصورت عمومی تجویز شود، زیرا دوز مورد نیاز جهت ایجاد اثرات دخیل در انعقاد خون ۱۰-۵ برابر دوز مصرفی در کنترل پرادراری است. عوارض جانبی ناشی از درمان درمان نادرند. امکان تحریک ملتحمه چشم وجود دارد. از آنجا که مقادیر زیاد ADH می تواند از دفع بار آب آزاد جلوگیری نماید، مصرف دوزهای بالای DDAVP می تواند سبب احتباس مایع و کاهش سدیم خون یا در صورت هیدراسیون شدید ادم مغزی شود.

هورمون رشد

هورمون رشد (GH) بطور طبیعی تحت تاثیر هورمون آزادکننده GH مترشح از هیپوتالاموس، توسط غده هیپوفیز تولید و ترشح می شود. (بخش A را ببینید). هورمون رشد در گاوها جهت تقویت رشد یا افزایش تولید شیر بکارگرفته می شود. هورمون رشد گاوی یک فرمولاسیون قابل تزریق کندرهش از هورمون رشد گاوی نو ترکیب است. این دارو بصورت SC هر ۱۴ روز یکبار تزریق می شود.

عوارض نامطلوب شامل هیپرترمی ملایم، ورم پستان بالینی و تحت بالینی، کاهش دریافت غذا، تورم در محل تزریق، آنمی ملایم، کاهش باروری و افزایش مشکلات زایمانی (زایمان پیش از موعد، دوقلو زایی و جفت مادگی) می باشد.

استروئیدهای آنابولیک

استروئیدهای آنابولیک در دامپزشکی با این مقاصد به کار گرفته می شوند:

(۱) درمان آنمی های جبران ناپذیر

(۲) تقویت رشد و عملکرد

(۳) تحریک اشتها (بخش B)

استروئیدهای آنابولیک ترکیبات آندروژنی صناعی هستند که طوری تهیه شده اند که آثار آنابولیک بالا و اثرات نرسازی کمی داشته باشند. استروئیدهای آنابولیک در درمان آنمی ها به دلیل تحریک تولید اریتروپوئین و احتمالاً تشدید ساخت هم و تکثیر گلبول های قرمز مفید اند. در صورت وجود میزان مناسب کالری و پروتئین در جیره، استروئیدهای آنابولیک تولید توده عضلانی را افزایش داده و واکنش های کاتابولیک را معکوس می کنند. این داروها احتباس ازت، وزن بدون چربی و وزن بدن را بالا میبرند. امروزه استروئیدهای آنابولیک به دلیل پتانسیل ذاتی سوء استفاده از آنها توسط انسان، داروهای تحت کنترل در نظر گرفته می شوند.

در دامهای کوچک، استانوزولول^{۳۷} و ناندرولون دکانوات^{۳۸} مصرف دارند، و در مورد اسبها استانوزولول و بولدنون^{۳۹} آندوسیلینات کاربرد دارند. استانوزولول جهت تجویز خوراکی و عمومی در دسترس قرار دارد. اثرات آنابولیک استانوزولول تا ۱ هفته برجای می ماند. ناندرولون بصورت عمومی و به شکل یک تزریق هفتگی بکار گرفته می شود و در تشویق اریتروپوئین تا حدی موثرتر است. بولدنون هر ۸ هفته یکبار بصورت IM در اسب ها مصرف میشود. اطلاعات اندکی در مورد فارماکوکینتیک این داروها در حیوانات بیمار وجود دارد. عوارض جانبی استروئیدهای آنابولیک شامل سمیت کبدی (بخصوص در گربه ها)، احتباس سدیم، کلسیم، فسفات، پتاسیم و آب، پیشبرد اختلالات پروستات، کاهش اسرمتوژنز و سرکوب فحلی است. داروهای آنابولیک نباید در حیوانات آبستن یا آنهایی که برای تولید مثل بکار گرفته می شوند مصرف شوند.

38. Nandrolone decanoate

39. Boldenone

40. Orsodeoxycholic acid

اسیدهای صفراوی

اسیدهای صفراوی منحصرراً در کبد از کلسترول ساخته می شوند. تنها اسید صفراوی که دارای مصرف فارماکولوژیک در دامهای کوچک می باشد اورسو داکسی کولیک اسید^{۴۱} می باشد. (بخش C). این ماده اصالتاً از صفراوی خرسهای سیاه استخراج می شود، امروزه اورسوداکسی کلات بطور تجارتي جهت درمان سنگ های کلسترولی کیسه صفراء و به عنوان یک عامل محافظت کننده کبد در انسان تولید میشود. اورسوداکسی کلات میزان کلسترول پلاسما و صفرا را از طریق مهار ترشح کلسترول به صفرا و کاهش سنتز کبدی کلسترول کاهش می دهد. اورسوداکسی کلات در درمان بیماری های کبدی دارای منفعت های بالقوه زیر است:

اولاً این دارو تولید صفراوی غنی از بی کربنات را تحریک می کند (کلرز) ثانیاً تجویز طولانی مدت آن باعث جایگزینی اسیدهای صفراوی نسبتاً آب گریز با اورسوداکسی کلات نسبتاً آب دوست میشود. از آنجا که کاملاً مشخص شده است که اسیدهای صفراوی آب گریز در غلظت های بالا مسموم کننده سلولی اند (نظیر آنچه که در بیماری های کبدی دیده می شود)، جایگزین نمودن آنها با اورسوداکسی کلات ممکن است از کبد محافظت به عمل آورد. ثالثاً ، اورسوداکسی کلات ممکن است در حفاظت از یکپارچگی غشاء میتوکندریایی موثر باشد و بالاخره، به نظر می رسد اورسوداکسی کلات دارای اثرات تعدیل کننده ایمنی است که ممکن است مربوط به تعاملات آن باگیرنده کورتیکوستروئیدها باشد.