

فارماکولوژی هورمون رشد

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

سوماتروپین و سوماترم دو نوع هورمون رشد موجود برای مصرف در بیماران می‌باشند. این هورمون سنتز پروتئین را افزایش داده و با افزایش ورود اسیدهای آمینه به داخل سلول اثر سینرژیک با انسولین ایجاد نموده و ترشح سوماتومدین‌ها را توسط کبد تحریک می‌کند. هورمون رشد در بچه‌های کوتاه قد مبتلا به کم کاری هیپوفیز یا در بچه‌های مبتلا به سیندرم ترنر و موارد دیگری که منجر به کوتاهی قد می‌گردد استفاده می‌شود. ارتباط بین وقوع لوسمی و مصرف هورمون رشد مورد بحث می‌باشد. مصرف همزمان هورمون رشد و گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ به هورمون رشد را کاهش می‌دهد. با توجه به ایجاد دمانتای کروتزفلد جاکوب در اثر مصرف هورمون رشد یا منشأ انسانی، امروزه از هورمون رشد **genetically engineered** یعنی هورمون رشد ساخته شده به روش مهندسی ژنتیک استفاده می‌شود.

سلول دارای یک ناحیه برای اتصال به انتهای آمینوی هورمون است. انتهای داخل سلولی گیرنده، تایروزین کیناز است که فعال شدن آن باعث فسفریله شدن تایروزین‌های پروتئین‌های داخل سلولی و تنظیم ژن می‌شود. هورمون رشد حیوانات در انسان بی‌تاثیر است (۱ و ۵).

فارماکوکینتیک هورمون رشد

سوماتروپین پس از تزریق زیرجلدی یا داخل عضلانی بخوبی جذب می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی آن پس از تزریق داخل وریدی حدود ۲۰ تا ۳۰ دقیقه است ولی پس از تزریق زیرجلدی و داخل عضلانی، نیمه عمر پلاسمایی دارو

هورمون رشد هورمون آنابولیک ترشح شده از هیپوفیز قدامی است که از ۱۹۱ اسید آمینه به صورت یک زنجیر حاوی دو پل دی‌سولفیدی ساخته شده است. امروزه هورمون رشد مصنوعی به دو صورت تهیه و عرضه می‌شود. نوع اول بنام سوماتروپین^۱ که دقیقاً ترتیب اسیدهای آمینه هورمون رشد انسان را دارد و با استفاده از تکنولوژی rDNA تولید می‌شود و نوع دوم سوماترم^۱ (Somatrem) که آنالوگ سوماتروپین با یک اسید آمینه اضافی در انتهای آمینوی خود است و این اسید آمینه اضافی متیونین می‌باشد که در باکتری از rDNA تولید می‌شود. گیرنده هورمون رشد، در خارج غشاء

به علت جذب طولانی از محل تزریق حدود ۲ تا ۵ ساعت است. هورمون رشد در کبد متابولیزه شده و از طریق صفرا دفع می‌شود (۱ و ۵).

فارماکودینامیک هورمون رشد

سوماترم یا هورمون رشد انسانی با یک باقی‌مانده متیونین اضافی هم قدرت هورمون رشد طبیعی (سوماتروپین) و هورمون رشد بیوسنتتیک (سوماتروپین) است. پس از تزریق دوز فارماکولوژیک هورمون رشد، در ابتدا یک اثر شبیه انسولین ایجاد شده و باعث افزایش برداشت گلوکز و اسیدهای آمینه در بافتها و کاهش لیپولیز می‌شود. در عرض چند ساعت اثر متضاد با اثر انسولین در بافتها ایجاد شده و باعث کاهش برداشت گلوکز و افزایش لیپولیز می‌شود. دوزهای فارماکولوژیک هورمون رشد از طریق غیرمستقیم و با تحریک تولید هورمونهای پپتیدی دیگر مثل سوماتومدین‌ها از جمله سوماتومدین C یا IGF - I و IGF - II باعث ایجاد رشد طولی می‌شود. هورمون رشد سنتز سوماتومدین‌ها را تحریک می‌کند و سوماتومدین‌ها برداشت سلفات به داخل غضروف را افزایش می‌دهند و احتمالاً میانجی‌های واقعی روندهای سلولی در رابطه با رشد استخوانی می‌باشند. کمبود هورمون رشد منجر به تولید ناکافی سوماتومدین‌ها و قد کوتاه می‌شود. کوتاهی قد از نوع بندرت مربوط به کمبود تولید IGF - I، علی‌رغم غلظت بالای هورمون رشد (Laron dwarfism) با فقدان خروش مربوط به دوران بلوغ، IGF - I می‌باشد (۱).

موارد مصرف و دوز هورمون رشد

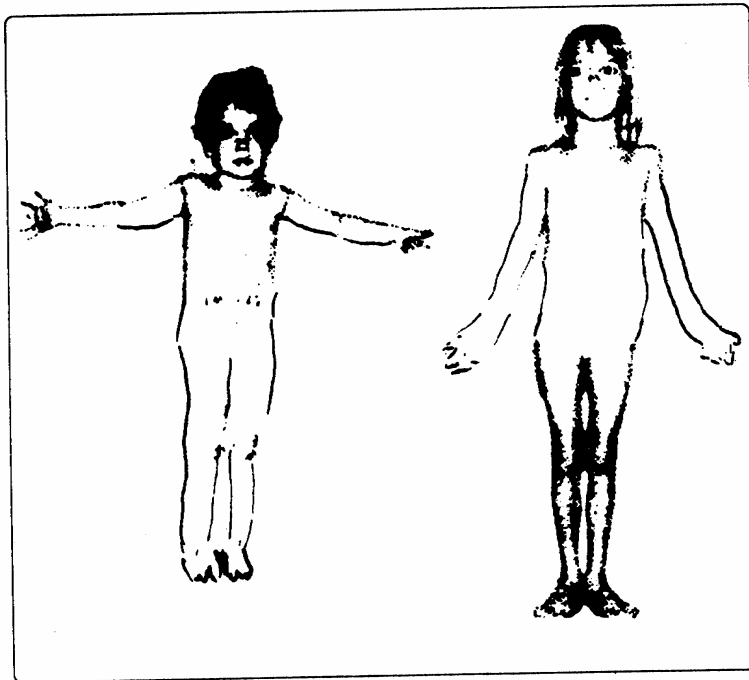
در بچه‌هایی که اپیفیزها باز باشد و بچه

کمبود هورمون رشد داشته باشد (pituitary dwarfism)، از هورمون رشد برای ایجاد قد طبیعی استفاده می‌شود. در بچه‌هایی نیز که بعلا دیگر دچار تاخیر در رشد باشند (مثل سیندرم ترنر^۲ یا در اثر بی‌کفایتی مزمن کلیوی) هورمون رشد به‌کار می‌رود. هورمون رشد به‌طور تجربی، برای محافظت عضلات در موارد کاتابولیک مثل درمان با کورتیکواستروئیدها، سوختگی‌ها و AIDS نیز استفاده می‌شود (۲). دوز هورمون رشد بایستی متناسب با بیمار تعیین شود. دوز توصیه شده از هورمون رشد‌های سنتز شده ۰/۱ میلی‌گرم (معادل ۰/۲۶ واحد بین‌المللی) برای هر کیلوگرم وزن بدن سه بار در هفته است که از طریق زیرجلدی و داخل عضلانی تزریق می‌شود. در سیندرم ترنر دوزهای بزرگتر تا ۱ واحد برای هر کیلوگرم در هفته در شش دوز منقسم از راه زیرجلدی یا داخل عضلانی توصیه شده است. استفاده از هورمون رشد در بزرگسالانی که کمبود هورمون رشد دارند در حال بررسی است و به نظر می‌رسد که دانسیته مواد معدنی در استخوان را اصلاح و مقدار چربی را کاهش و باعث افزایش توده عضلانی بدون چربی (lean body mass) شده و ضمناً میزان متابولیسم حالت استراحت را زیاد می‌کند، ولی مصرف هورمون رشد در بزرگسالان فعلاً در حد تجربی است. دوز مورد نیاز در بزرگسالان کمتر از بچه‌ها است. برای AIDS wasting، با دوز ۰/۱ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در روز از راه زیرجلدی به مدت ۱۲ هفته باعث افزایش خوب در وزن بدون چربی بدن می‌شود (۱ و ۵). شکل ۱ دختر بچه شش‌ساله مبتلا به نقص رشد را قبل و ۱۵ ماه بعد از درمان با هورمون رشد نشان می‌دهد.

عوارض جانبی و موارد احتیاط

وجود دارد ولی معلوم نیست که این افزایش واقعاً مربوط به هورمون رشد باشد. در یک مطالعه در آمریکا به این نتیجه رسیده‌اند که درمان با هورمون رشد، وقوع لوسمی را تا ۲/۵ درصد افزایش داده است ولی اشاره شده که بیشتر این بیماران ریسک فاکتورهای دیگری برای ایجاد لوسمی را داشته‌اند. پیشنهاد شده که کمبود هورمون رشد خودش یک ریسک فاکتور برای ابتلا به لوسمی است و شاید همین کمبود باعث افزایش وقوع لوسمی در بیماران می‌شود نه مصرف هورمون رشد، در هر صورت اگر خطری نیز وجود دارد این خطر نسبتاً کم است و با توجه به ضرورت مصرف هورمون رشد در بچه‌های مبتلا به کمبود آن، قطع مصرف آن عاقلانه نمی‌باشد. بیماریهای بدخیم دیگری که

در سال ۱۹۸۵، به علت مشاهده بیماری کروتز فلد جاکوب در عده‌ای از بیماران که با هورمون رشد از منشأ هیپوفیز انسانی درمان شده بودند، تولید هورمون رشد از منشأ هیپوفیز متوقف شد (۳). فرآورده‌هایی که امروزه مصرف می‌شوند هورمون رشد non - pituitary derived - هستند که عاری از آلودگی با ویروس کروتز فلد جاکوب می‌باشند (۳). در ژاپن پنج مورد لوسمی حاد بین بیماران درمان شده با هورمون رشد گزارش شده است. با توجه به مطالعات مختلفی که در این زمینه انجام شده نتیجه‌گیری شده است که امکان افزایش در وقوع لوسمی همراه با درمان با هورمون رشد در بیماران مبتلا به کمبود هورمون رشد تا حدودی



شکل ۱

در بیماران درمان شده با هورمون رشد گزارش شده در دو بیمار مبتلا به سیندرم Bloom^۲ بوده که در یکی از آنها لنفومای غیرهاچکینی - B cell و در دیگری Stem cell leukaemia ایجاد شده است (۴).

در ۳۰ درصد بیماران که با هورمون رشد بیوسنتتیک درمان می‌شوند آنتی‌بادی تولید می‌شود ولی این آنتی‌بادیها بندرت در فعالیت هورمون رشد دخالت می‌کنند و لذا بندرت رشد بیمار توسط هورمون رشد را تحت تاثیر قرار می‌دهند.

در ناحیه تزریق هورمون رشد، ممکن است قرمزی، خارش، تشکیل توده و یا لیپوآتروفی ایجاد شود. در یک بچه واکنش حساسیت مفرط به هورمون رشد انسانی (سوماتروپین) توسط غیر حساس شدن درمان شده و بیمار در روزهای بعد بدون حادثه‌ای دارو را تزریق نموده است (۱).

گرچه هورمون رشد اثر دیابتوزنی دارد و باید با احتیاط در بیماران مبتلا به دیابت شیرین مصرف شود ولی دوزهای متوسط آن می‌تواند ایجاد هیپوگلیسمی کند. تنظیم دوز داروهای ضد دیابت ضروری است. در ضمن با هورمون رشد ممکن است هیپوتیروئیدی ایجاد شود و این می‌تواند منجر به پاسخ کمتر از حد مطلوب شود. بیماران تحت درمان با هورمون رشد باید به‌طور مرتب از لحاظ هیپوتیروئیدیسم و دیابت مورد ارزیابی قرار گیرند. در صورت وجود هیپوتیروئیدیسم، دیابت شیرین و دیابت بی‌مزه که تحت درمان نباشند، پاسخ به هورمون رشد آسیب می‌بیند (۱ و ۵).

مصرف سوماتروپین در بیماران با

اپی‌فیزهای بسته، مبتلا به سرطان و ضایعات داخل جمجمه‌ای ممنوع است. مصرف دوزهای زیاد گلوکو-کورتیکوئیدها پاسخ به هورمون رشد را آسیب می‌زند، لذا مصرف همزمان گلوکوکورتیکوئیدها اثرات سوماتروپین را مهار می‌نماید.

از عوارض دیگر هورمون رشد می‌توان به ژینکوماستی، کم‌خونی ناشی از کمبود آهن و پانکراتیت حاد اشاره نمود. علت ایجاد آنمی کمبود آهن فزایش تولید هموگلوبین است و بهمین جهت در بیماران تحت درمان با هورمون رشد، باید مصرف آهن مکمل مورد نظر باشد.

زیرنویس:

- ۱- فرمول بسته و وزن مولکولی سوماتروپین و سوماترم به ترتیب $C_{990}H_{1528}N_{732}O_{207}S_7$ (۲۲۱۲۵) و $C_{995}H_{1537}N_{733}O_{207}S_8$ (۲۲۲۵۶) می‌باشد.
- ۲ - Turner's syndrome یک اختلال ارثی همراه با عدم وجود یک کروموزوم X است که منجر به نابابوری و آمنوره اولیه و ناهنجاریهای فیزیکی مثل قد کوتاه و شکل ویژه صورت و نقص‌های قلبی می‌باشد.
- ۳ - سیندرم Bloom: کوتاه قدی، حساسیت به نور، سرخی پوست ناشی از گشادی مویرگهای صورت همراه با نقص‌های متعدد در پیکمانتاسیون و کراتینیزه شدن پوست. این سیندرم به‌صورت یک خصیلت مغلوب اوتوزومی منتقل می‌شود.

منابع:

1. Fitzgerald PA et al, Growth hormone. in: Basic and clinical pharmacology (katzung. BG. ed), 1998: 606 - 608
2. Katz, MH et al, HIV infection, in: Current medical diagnosis and treatment (Tierney LM et al, ed), 1998: 1209
3. Macario ME et al, pituitary growth hormone and creutzfeldt jakob disease. Br Med J, 1991, 1149
4. Rapaport, R et al, Relationship of GH deficiency and leukemia, J Pediatier, 1995, 126: 759 - 761
5. Strobl, JS, Human growth horman, pharmacol. Rev. 1994, 46(1): 1 - 34