

# فارماکولوژی بالینی گلوکوکورتیکوئیدها

دکتر وحید خوری

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

در مورد اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک  
ترشحات کورتکس آدرنال تکمیل نشده است.  
تحقیقات چند دهه اخیر در مورد رابطه این

با گذشت بیش از یک و نیم قرن از کشف  
هورمونهای استروئیدی آدرنال، هنوز دانش ما

۸۶ / رازی . سال هفتم، شماره ۱، بهمن ۷۴

استروئیدها با سیستم ایمنی و واکنشهای التهابی و تلاش در جهت کشف ترکیبات جدیدتر با خواص اختصاصی تر خود گواهی بر این مدعاست. استفاده از عوامل شیمیایی در جهت مهار اختصاصی عمل گلوکوکورتیکوئیدها یکی از جنبه های فارماکولوژیک در حال رشد این هورمونهاست که در این مقاله مورد بحث قرار خواهد گرفت.

### تاریخچه

اولین گزارش در مورد نقش فیزیولوژیک غدد فوق کلیوی در ۵ مارس ۱۸۴۹ توسط توماس ادیسون منتشر شد، گزارش بعدی او در رابطه با علائم ناشی از فقدان ترشحات غدد فوق کلیوی با کمک Brown Sequard، توسط آدرنالکتومی چندین گونه از حیوانات به اثبات رسید. در سال ۱۹۴۲ دو گروه جداگانه به رهبری Reichstein و Kendall موفق به استخراج و تعیین ساختمان ۲۸ استروئید از کورتکس آدرنال شدند و Hench در ادامه کار در سال ۱۹۴۹ برای اولین بار مصرف کورتیزول را در درمان آرتریت روماتوئید پیشنهاد کرد. یکسال بعد از انتشار مقاله او در مورد کارایی کورتیزول در درمان آرتریت روماتوئید جایزه نوبل پزشکی به طور مشترک به Reichstein, Kendall و Hench اهداء شد.

### فیزیولوژی گلوکوکورتیکوئیدهای

#### مترشحه از غدد فوق کلیوی

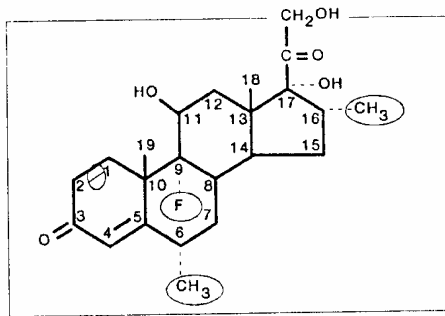
کورتیزول و کورتیکوسترون مهمترین کورتیکوئیدهای مترشحه از ناحیه فاسیکولا تا بخش کورتکس غده آدرنال

می باشند. سنتز و ترشح هورمونهای فوق تحت کنترل ACTH آزاد شده از هیپوفیز فوقانی قرار دارد. آزاد شدن ACTH توسط CRF و فیدبک گلوکوکورتیکوئیدهای موجود در خون کنترل می شود، واسطه های عصبی مختلف (سروتونین، استیل کولین، نوراپی نفرین، پپتیدهای اندروفینی) و عوامل فیزیولوژیک (استرس، ورزش) از طریق تأثیر مستقیم (آزاد شدن CRF) و یا غیر مستقیم (آزاد شدن اپی نفرین) ریتم طبیعی ترشح ACTH را کنترل می کنند. قسمت عمده ای از هورمونهای فوق (۹۵٪) در پلاسما با گلوبولین (CBG) و آلبومین پیوند می شوند، عوامل مختلف (قرصهای ضدبارداری حاوی استروژن، حاملگی، یرقان، سندرم نفروتیک) با تغییر در میزان سنتز و دفع پروتئینهای پلاسما و یا تغییر در تمایل هورمون به پروتئین، میزان جزء آزاد هورمون و در نتیجه فعالیت بیولوژیکی آن را تحت تأثیر قرار می دهند.

کسب و کلیه مهمترین ارگانهای درگیر در متابولیسم و دفع ترکیبات فوق می باشند.

### در اختلالات اندوکرینی، هدف درمان جایگزینی جهت جبران کمبود و یا فقدان ترشحات آدرنال (به علت اختلال در آدرنال و یا هیپوفیز) می باشد. ۶۶

متابولیسم کبدی (احیاء، کاتژوگاسیون با سولفات و گلوکوروناید) باعث کاهش در فعالیت بیولوژیکی و افزایش قابلیت حلالت در آب ترکیبات فوق گردیده و متابولیت های ایجاد شده



شکل (۱)، ساختمان طبیعی

**گلوکوکورتیکوستروئیدها (بیضی‌ها)**  
**محل‌های تغییرات شیمیایی را در جهت سنتز**  
**ترکیبات جدید نشان می‌دهد)**

ترکیبات حاصل از جهات مختلف (سرکوب  
 ائوزینوفیلها، آثار ضد التهاب و احتباس سدیم،  
 سرکوب محور هیپوتالاموس، هیپوفیز) با هم  
 متفاوت بوده و این تفاوت اساس استفاده بالینی  
 از یک استروئید خاص را در درمان یک عارضه  
 پاتولوژیک اختصاصی روشن می‌سازد. (جدول ۱)  
 اخیراً نسل تازه‌ای از ۲۱-آمینواستروئیدها  
 به نام Lazaroids (فاقد خاصیت  
 گلوکوکورتیکوستروئید و مینرالو  
 کورتیکوستروئید) معرفی شده‌اند. یکی از  
 مهمترین ترکیبات trilazrd مهار کننده قوی  
 اکسیداسیون لیپیدهای وابسته به آهن بوده و در  
 بازیابی مجدد فعالیت عصبی در صدمات عصبی  
 شدید در مدل‌های حیوانی، نتایج خوبی را از خود  
 نشان داده است.

**فارماکوکینتیک کورتیکوستروئیدهای**  
**صناعی**

پیوند ترکیبات فوق به CBC ضعیف‌تر از  
 کورتیزول می‌باشد. بطوریکه پردنیزولون ۵۰٪

از طریق فیلتراسیون گلومرولی از راه کلیه  
 دفع می‌گردند.

گلوکوکورتیکوستروئیدها آثار خود را از  
 طریق باند شدن به DNA و تشدید و یا مهار  
 سنتز پروتئین اعمال می‌کنند، دو نوع رسپتور  
 داخل سلولی کورتیکوستروئیدی وجود دارد:  
 نوع I (مینرالو کورتیکوستروئیدی) و نوع II  
 (گلوکوکورتیکوستروئیدی). تمایل بالاتر  
 گلوکوکورتیکوستروئیدهای صناعی  
 (پردنیزولون و تریامسینولون ۲ برابر،  
 بتامتازون ۵ برابر، دگزامتازون ۷ برابر)  
 در مقایسه با کورتیزول، می‌تواند دلیل خوبی  
 برای افزایش اثرات ضد التهابی ترکیبات فوق  
 باشد.

**فارماکولوژی گلوکوکورتیکوستروئیدهای**  
**صناعی**

ساختمان سیکلوپنتانوپریدروفنانترین در  
 تمامی استروئیدها مشترک می‌باشد. حداقل  
 اجزاء لازم برای داشتن فعالیت  
 گلوکوکورتیکوستروئیدی (شکل ۱) ساختمان  
 $\Delta$  - Keto - 11  $\beta$  - 17  $\alpha$  - 21 trihydroxyl  
 می‌باشد.

تغییر در ساختمان گلوکوکورتیکوستروئیدها در  
 جهت اهداف زیر صورت گرفته است.  
**الف)** افزایش اثرات ضد التهاب (اضافه کردن باند  
 دو گانه در کربن ۱ و ۲، عامل متیل در کربن ۶، اتم  
 فلوئور در کربن ۹)

**ب)** حذف اثرات احتباس سدیم (اضافه کردن  
 عامل متیل در کربن ۱۶)

**ج)** کاهش سرعت متابولیسم کبدی (اضافه کردن  
 باند دوگانه در کربن ۱ و ۲)

کمتر از کورتیزول تمایل برای پیوند به CBG داشته و در مورد متیل پردنیزولون، بتامتازون، دکزامتازون و تریامسینولون این میزان به کمتر از ۱٪ کورتیزول می‌رسد، پیامد این مسئله آزاد ماندن ۱/۳ استروئید و پیوند شدن ۲/۳ بقیه به آلبومین می‌باشد.

**●● طیف گسترده بیماری‌های تحت درمان با گلوکوکورتیکوستروئیدها وجود بیشتر از ۵۰ آنالوگ صناعی در بازار دارویی نمی‌تواند نقاط ضعف ما را در ارتباط با این هورمونها بپوشاند. ●●**

می‌باشند). قدرت نسبی یک گلوکوکورتیکوستروئید به تمایل آن برای رسپتور داخل سلولی و به مدت اثر آن بستگی دارد. رابطه بین نیمه عمر گلوکوکورتیکوستروئید و مدت اثر آن متناقض است، بطوریکه مدتها بعد از محو کامل استروئید از جریان خون آثار بیولوژیک آن ادامه خواهد داشت. بر همین اساس گلوکوکورتیکوستروئیدها به سه دسته کوتاه اثر (۸ تا ۱۲ ساعت)، متوسط اثر (۱۲ تا ۳۶ ساعت) و طولانی اثر (۳۶ تا ۷۲ ساعت) تقسیم می‌شوند.

Steroid	Eosinophil Suppression	Liver Glycogen	Anti-inflammatory	Hypothalamic-Pituitary Axis Suppression	Salt Retention
Control	1	1	1	1	1
Prednisolone	4	3	3	4	0.75
Methylprednisolone	4.8	10	6.2	4	0.5
Fludrocortisone	9.2	12	12	12	125
Δ-Fludrocortisone	31.2	50	14		225
Triamcinolone		5	5	4	0
Dexamethasone			26	17	0

جدول (۱): مقایسه ترکیبات صناعی گلوکوکورتیکوستروئید از نقطه نظر ایندکس‌های قدرت بیولوژیک نسبی.

### استفاده‌های درمانی از

#### گلوکوکورتیکوستروئیدها

بطور کلی موارد مصرف کلینیکی را می‌توان در قالب دو گروه تقسیم‌بندی کرد:

الف) اختلالات و بیماری‌های با منشأ اندوکرین  
 ب) اختلالات و بیماری‌های با منشأ غیر اندوکرین  
 در اختلالات اندوکرینی، هدف درمان، جایگزینی جهت جبران کمبود و یا فقدان ترشحات آدرنال (به علت اختلال در آدرنال و یا هیپوفیز) می‌باشد. در این موارد آنالوگهای طبیعی (کورتیزول و هیدروکورتیزون) بسیار مناسبتر از آنالوگهای

ترکیبات خوراکی تقریباً به طور کامل از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شوند، جذب استروئید موضعی بسته به موضع به کار رفته (نواحی چین‌دار بدن < پیشانی < صورت < بازو)، نوع پایه (پایه‌های پمادی بهتر از نوع لوسیونی و کرمی) و ملح استروئید فرق می‌کند. وارد کردن عامل استروئید در ترکیبات فلوئوردار (تریامسینولون و فلوسینولون) ترکیبات فعالی را از نظر موضعی ایجاد می‌کند. (ترکیبات حاصل در برابر متابولیسم موضعی در نواحی سطحی پوست مقاومتر از ترکیبات اولیه

پاتولوژیک با وجود محو علائم ناراحت کننده ولی استفاده مناسب از این عوامل می تواند به نجات جان بیمار بیانجامد. طیف وسیعی از واکنشهای ایمنی توسط گلوکوکورتیکوستروئیدها سرکوب می شود، این بیماریها می تواند ناشی از ایمنی هومورال (کهیر) و یا ایمنی سلولی (واکنش دفع پیوند) باشند. در واقع این هورمونها از افزایش تیترا آنتی بادی جلوگیری نمی کنند، بلکه تظاهرات بالینی آن را سرکوب می کنند. عمل آنها در نخستین مراحل فعال شدن سیستم ایمنی اعمال شده و آنرا ناشی از اختلال در تولید و یا عمل سیتوکینها<sup>(۱)</sup> می دانند. در هر حال در اکثر موارد استفاده از گلوکوکورتیکوستروئیدها جنبه تجربی داشته و

صناعی می باشند. تشخیص اختلالات اندوکراین (سندرم کوشینگ و نارسائی آدرنال) و غیر اندوکراین (اختلالات روانی) یکی دیگر از موارد استفاده از گلوکوکورتیکوستروئیدها می باشد. تست سرکوب دگزامتازون در تشخیص سندرم کوشینگ و اختلالات افسردگی روانی کاربرد دارد و ACTH به صورت خالص جهت تشخیص نارسائی آدرنال اولیه از ثانویه می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

کاربرد وسیع گلوکوکورتیکوستروئیدها در اختلالات غیر اندوکراین را به علت آثار گسترده آنها بر روی متابولیسم پروستاگلاندینها (آثار ضد التهاب) و اختلال در ارتباط بین لوکوسیتها (اثر سرکوب سیستم ایمنی) می دانند (جدول ۲).

#### Allergic Diseases

Asthma, atopic dermatitis, anaphylactic shock

#### Autoimmune Diseases

Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic vasculitis, polymyalgia rheumatica, temporal arteritis, Graves' ophthalmopathy, autoimmune hemolysis, myasthenia gravis

#### Inflammatory Disorders

Crohn's disease, ulcerative colitis

#### Neoplastic Diseases

Lymphomas

#### Graft Rejection

Kidney, heart, lung, liver, and other tissue transplantation

#### Miscellaneous

Sarcoidosis, vitamin D intoxication, thyroid storm, septic shock, cerebral edema, altitude sickness, chronic bronchitis, emphysema

### جدول (۲): اختلالات غیر اندوکراین که با

کورتیکوستروئید درمان می شود.

تاکنون مکانیسمی که براساس آن استروئید باعث بهبود علائم بالینی بیماری می شود کشف نشده است.

گلوکوکورتیکوستروئیدها قادر به مهار تظاهرات اولیه و ثانویه التهاب می باشند، اگرچه کاربرد آنها جنبه تسکینی دارد، (پیشرفت حالت

## انتخاب دوز از صحیح کورتیکواستروئید

دوز مناسب گلوکوکورتیکواستروئید باید با توجه به شرایط فرد و بیماری به صورت اختصاصی معین شود و در ادامه روند درمان در صورت تغییر در شدت بیماری مجدداً مورد ارزیابی قرار گیرد. اگر هدف از درمان تخفیف حالات دردناک بیمار باشد (آرتريت روماتوئید) دوز هورمون باید ابتدا از مقادیر کم شروع شده و تارفع درد و یا عامل آزار دهنده افزایش یابد در چنین مواردی مقدار تجویز شده معمولاً کمتر از ترشح هورمون اندوژن بوده و تجویز گلوکوکورتیکواستروئید در یک وعده صبحگاهی، بیمار را در معرض مجموع هورمون تجویز شده و کورتیزول اندوژن مترشح قرار می‌دهد. در مورد بیماریهای تهدید کننده زندگی، دوز اولیه باید حداکثر انتخاب شده و در صورت عدم جواب می‌توان دوز را به دو یا حتی ۳ برابر افزایش داد. بنابراین به صورت یک اصل کلی دوره‌های طولانی درمان با دوزهای بالا باید برای موارد تهدید کننده زندگی کنار گذاشته شود.

**معرفی آنالوگهای جدید می‌تواند آغازگر تحولات گسترده‌ای باشد که در نهایت استفاده بهینه از گلوکوکورتیکواستروئیدها را در آینده نزدیک مقدور می‌سازد. ۶۶**

انتخاب نوع گلوکوکورتیکواستروئید و تعداد و زمان تجویز، بستگی به هدف پزشک از تجویز هورمون دارد. اگر هدف سرکوب ریتم ترشح

طبیعی ACTH باشد (سرکوب سیستم ایمنی) تجویز یک فرآورده طولانی اثر، در دفعات متعدد (مخصوصاً در بعد از ظهر و غروب) مناسب می‌باشد، عکس مطلب در مورد یک فرآورده کوتاه اثر که یک نوبت در روز تجویز شود (صبح بعد از برخاستن از خواب) صادق است که کمترین میزان مهار روی ACTH را ایجاد می‌کند، در هر حال دوز بالاتر و دوره مصرف طولانی‌تر، میزان و شدت مهار در ترشح ACTH را بالا می‌برد.

## آنتاگونیست‌های گلوکوکورتیکواستروئید

به دو دسته تقسیم‌بندی می‌شوند:

- الف) ترکیبات مهار کننده مسیر آنزیمی گلوکوکورتیکواستروئید در آدرنال.
- ب) آنتاگونیست‌های رسپتور گلوکوکورتیکواستروئیدی

### مهارکننده‌های آنزیمی

**Metyrapone:** مهار کننده اختصاصی آنزیم P450C11-Hydroxylase بوده و از تبدیل ۱۱-دزوکسی کورتیزول و ۱۱-دزوکسی کورتیکواسترون به کورتیزول و کورتیکواسترون جلوگیری می‌کند، در نتیجه ترشح ACTH از هیپوفیز به صورت جبرانی افزایش می‌یابد، متیراپون در موارد تولید بیش از اندازه کورتیزول همراه با پرتو درمانی و جراحی می‌تواند به کار گرفته شود. در موارد تشخیص بیماری کوشینگ متیراپون داروی بسیار مفیدی می‌باشد، مهمترین عارضه جانبی آن احتباس آب و نمک و پرمویی به علت منحرف شدن مسیر سنتز استروئیدهای آدرنال به سمت سنتز

دزوکسی کورتیکوسترون و آندروژن می باشد.

**Aminoglutethimide:** اولین مرحله در سنتز استروئیدهای آدرنال را مهار کرده و میتواند سبب کاهش سنتز کلیه استروئیدهای فعال شود (کورتیزول و آلدوسترون) در درمان سندرم کوشینگ و هیپرپلازی آدرنال ناشی از افزایش ترشح اکتوپیک ACTH به کار گرفته شده است.

### آنتاگونیست های رسپتور

#### گلوکوکورتیکوستروئیدی

**Mifepristone:** آنتاگونیست رقابتی در

محل رسپتورهای پروژسترون و گلوکوکورتیکوستروئید می باشد، در واقع این دارو با تمایل ۴ بار بیشتر از دکزامتازون به رسپتور گلوکوکورتیکوستروئیدی متصل می شود. مهار فیدبک کورتیزول در هیپوتالاموس و افزایش ترشح CRF و ACTH از پیامدهای مصرف آن می باشد. در حال حاضر مصرف این دارو محدود به خاصیت ضد پروژسترون آن در القاء سقط در سه ماهه دوم و سوم آبستنی می باشد.

**Cortexolone:** به صورت رقابتی با

رسپتور داخل سیتوپلاسمی گلوکوکورتیکوستروئید رقابت کرده، بطوریکه کمپلکس رسپتور-دارو در فضای سیتوپلاسمی باقی مانده و در نتیجه رسپتورهای در دسترس برای القاء اثرات دارو کاهش می یابد. کورتکسولون در بدن سریعاً به کورتیزول متابولیزه شده و قادر به ایفای نقش آنتاگونیستی نمی باشد.

### نتیجه گیری

طیف گسترده بیماریهای تحت درمان با گلوکوکورتیکوستروئیدها و وجود بیشتر از ۵۰ آنالوگ صنعتی در بازار دارویی نمی تواند نقاط ضعف ما را در ارتباط با این هورمونها بیوشاند. عدم فهم دقیق مکانیسم اثر این داروها در ارتباط با بیماریهای التهابی و سیستم ایمنی و در اختیار نداشتن ترکیبات گلوکوکورتیکوستروئیدی با خواص اختصاصی بدون داشتن عوارض جانبی، خود به تنهایی می تواند مشوق محققان در ادامه تحقیقات کاربردی و پایه در مورد این هورمونها باشد. معرفی آنالوگهای جدید می تواند آغازگر تحولات گسترده ای باشد که در نهایت استفاده بهینه از این هورمونها را در آینده نزدیک مقدور می سازد.

### پانویس:

۱ - سینتو کین ها: پپتیدهایی که عمدتاً از ماکروفاژها و لنفوسیتها آزاد شده و به عنوان تنظیم کننده واکنشهای التهابی عمل کرده و همچنین در تکثیر و افتراق سلولهای درگیر در سیستم ایمنی دخالت دارند.

### منابع:

1. Faden, A.I, Salzman.S. Pharmacological Strategies in CNS trauma Tips - 13 29-35 , 1992.
2. Rang, H.P, Dale. M.M, Ritter, J.M. In: Pharmacology. 3rd. ed. Churchill Livingstone. Edinburgh PP. 433 - 444 , 1995.
3. Goldfine. A. in: Basic & Clinical Pharmacology (Katzung.B.G) 6th. ed. Appleton & Lange Norwalk. PP.592 - 604 , 1995.
4. Kuret, J.A, Murad, F. in: The Pharmacological Basis of therapeutics (Gilman Goodman, A.) Vol 2. 8th.ed. Pergamon Press. Singapore PP. 1334 - 1361, 1991.
5. Axelord. L. in: Principles and Practice of endocrinology and metabolism (Becker.K.L) 1st. ed. Lippincott Company. Philadelphia. PP. 613 - 623, 1990.