

Corticoids

นายแพทย์ประจักษ์ ฤกษ์เกษม พ.บ., M.S. (Western Reserve)

ก่อนจะพูดถึง Clinical uses ของพวก Corticoids เห็นสมควรมีการ review ถึง physiological & pharmacological back ground ของพวก Corticoids.

1) **Physiological Roles.**- ความสำคัญของ Adrenocortical hormones คือ life นั้น เราทราบกันอยู่แล้ว สำหรับ hormones ที่เราพบอยู่ใน peripheral blood ของคนเวลานั้น และซึ่งเป็น hormones ที่ secrete ในเวลาปกติก็มีอยู่ 3 ชนิด คือ:- Hydrocortisone, Corticosterone & Aldosterone, (Action) ความสำคัญของพวก Corticoids คือ life นั้น เราเห็นได้ชัดจาก conditions of deficiency. แต่ในรายที่มี hyperfunction of adrenal cortex ก็ทำให้ร่างกายเราผิดปกติเหมือนกัน ซึ่งเป็น pharmacological effects ของพวก Corticoids.

-Functions ที่สำคัญอนหนึ่งของ Corticoids ก็คือทำให้ร่างกายสามารถต้านทาน, ปรัยตัวเอง และมีชีวิตอยู่ได้ใน conditions of stress.

(Slide - 1, 2)

2) **Pharmacologic effects.**- การใช้ Corticoids ในการ treat รายที่มี defi-

ciency นั้น ก็เป็นการ supply normal body requirement ซึ่งก็ไม่มีปัญหาอะไรมาก แต่ในการใช้ ACTH หรือ Corticoids ในการรักษาโรคอื่น ๆ ซึ่งบางรายต้องใช้กันเป็นเวลานาน ก็เกิดปัญหาเกี่ยวกับ side effects ซึ่งเป็นเพราะขนาด Corticoids ที่ใช้นั้นเกินกว่า physiological requirement ที่พบก็มี neg. N2 balance (ขนาดมาก); hypo K; Na & H2O retention; edema (บ่อยกว่าเมื่อใช้ ACTH); Hypertension; glycosuria; Hirsutism & acne (บ่อยกับ ACTH); Cushing's obesity; pigmentation (ขนาดมากและนาน); Psychic disturbance (euphoria, psychoses) พบบ่อยขึ้น; purpura; insomnia; osteoporosis (เวลานาน); activation of peptic ulcer; aggravation of infection; depression of thyroid function; & menstrual irregularity แต่ที่สำคัญและควรระวังถึงเสมอคือ suppression of adrenal cortex function (โดยเฉพาะขนาดมากและนาน) และภายหลังการหยุดให้ hormone โดยทันที จะทำให้ร่างกายอยู่ในสภาพ adrenocortical deficiency.

(Slide 2)

สำหรับ synthetic preparations
 กัมทำขณอยู่เรื่อย ๆ และมีจุดมุ่งหมายที่จะ
 ให้ได้ Corticoids ที่มี anti-inflammation
 สูงแต่มี untoward effects น้อย, การเพิ่ม
 substition groups ต่าง ๆ ที่ Carbon
 position ต่าง ๆ กัน ทำให้ได้ Corticoid
 ที่มีคุณสมบัติบางอย่างแตกต่างกัน ซึ่ง
 structure activity relationship นั้นเป็น
 สิ่งที่น่าสนใจ

(Slide-3)

Contraindication & Indications.—

Relative Contraindication.— Osteopo-
 rosis, Marked emotional instability,
 peptic ulcer, tuberculosis, acute หรือ
 chronic infections (โดยเฉพาะ chronic
 infection ซึ่งการใช้ corticoid ขนาดมาก
 อาจทำให้เกิด exacerbation of infec-
 tion ได้); ข้ออักเสบใน acute infection
 ซึ่งเป็นชนิดซึ่งอาจมี involvement ของ
 adrenal cortex, เช่นมี hemorrhage
 อย่าง Waterhouse Friederliclur
 Syndrone ทำให้ร่างกายขาด cortical
 hormones เราไม่ควร supply corticoid
 ให้

Indications.— ก็เช่นที่ทราบกันแล้ว แต่

เพื่อเป็นการ reveiw ก็อาจจะกล่าวได้ว่า
 corticoid ไปเป็นประโยชน์ในการรักษา
 โรคหลายโรค ซึ่งไม่ว่าจะเป็นโรคที่เกิดจาก
 การขาด corticoid อย่างใน Addison's
 disease แต่ mechanism of action ของ
 corticoids ในโรคเหล่านี้ยังไม่สามารถ
 อธิบายได้แน่ชัด Sayers อธิบายว่า การที่
 corticoid สามารถช่วยในการรักษาโรค
 ต่าง ๆ ได้หลายชนิด ก็เพราะมันช่วยใน
 metabolism ของ cells ต่าง ๆ เช่นในการ
 mobilization of energy ซึ่งเป็นการ
 support ให้ cells เหล่านี้สามารถ
 survive อยู่ได้ใน abnormal conditions
 หรือใน stressed conditions, โดยที่ไม่
 ได้มี specific action ต่อโรคใดโรคหนึ่ง
 โดยเฉพาะ Indications ในการใช้ได้แก่:—

- (1) Rheumatic diseases (e.g. rheumatoid arthritis, acute rheumatic fever, etc.)
- (2) Allergic diseases (e.g. severe bronchial asthma, allergic dermatoses, etc.)
- (3) Generalized dermatoses having an allergic component (e.g. contact dermatitis, allergic ecyema.)

(4) Acute inflammatory diseases ของ eyes ยกเว้น herpes simplex.

(5) Chronic หรือ recurrent diseases of unknown etiology (e.g. ulcerative colitis, nephrosis.)

(6) Soft tissue inflammation (e.g. bursitis, synovitis.)

(7) Blood dyscrasias (e.g. idiopathic purpura, etc.)

(8) Miscellaneous conditions. (pulmonary enphysema pulmonary fibrosis, etc.)

Doses:— ถ้าเราจะลองเทียบ doses ของ corticoids ต่าง ๆ ต่อ anti-inflammatory activity ก็มักจะ:-

Drug	Cortisone	Hydrocortisone	Prednisone & Prednisolone	6-Methyl Pred. & Triamoinolone	Dexa-methasone
Anti-inflam-matory Activity.	1	1	1	1	1
Dosage	52 mg.	20	5	4	0.8

Sex Hormones

Physiological Aspects.— Sex endocrine glands ซึ่งประกอบด้วย testis & ovaries นั้น เราอาจแบ่งออกเป็น 2 systems:— คือ Hormonal system & germinal system. **Hormonal system** นั้น control โดย LH หรือ ICMS ซึ่งจะ stimulate ให้มี secretion ของ characteristic sex hormones. **Germinal system** นั้น control โดย FSH ซึ่งทำให้มี spermatogenesis ใน testis, และ development ของ primordial follicle ใน ovary.

ข้อแตกต่างอันหนึ่งระหว่าง testis & ovary คือ estrogens จะ form ได้ทั้ง ชาติ development ของ primordial follicle เป็น Graafian follicle เสียก่อน; แต่การ form testosterone นั้น ไม่ต้อง ชาติ spermatogenesis, แต่ตรงข้าม spermatogenesis นั้น ต้อง ชาติ testosterone ด้วย.

Estrogens & androgens มี biological antagonistic action ต่อกัน เมื่อให้ hormones ทั้ง 2 ชนิดเข้าไปในเวลาเดียวกัน จะไม่เกิด effect อันใด คุณสมบัติอัน

อาจเป็นข้ออธิบายผลในการรักษา carcinoma บางอย่างด้วย hormone ของเพศตรงข้าม.

Adrenal Cortex เป็น source สำคัญอันหนึ่งของ androgens, สามารถ form estrogens ได้บ้าง.

(Slide 4)

Pharmacologic Effects ของ Androgens.— นอกจากการใช้เพื่อ substitution therapy แล้ว testosterone ยังมี metabolic effects อื่นๆ อีกอย่างกว้างขวาง ซึ่งเราไม่มีเวลาพอจะกล่าวอย่างละเอียดและ effects บางอย่างก็เช่นเพียงคน animal experiments.

Body growth.— ใน immature individuals การฉีด testosterone หรือ กิน methyltestosterone พบว่าทำให้มี rapid growth เหมือนในระยะ puberty หรือการใช้ chorionic gonadotropin ก็ได้ผลเช่นกัน.

Muscles.— พบว่ามี potent growth promoting effect ต่อ muscles จากการทดลองใน animals ทาง clinical พบว่า promote muscular growth ในพวก eunuch.

Bones, Cartilage & teeth.— excessive production ทำให้มี early fusion of epiphysis ของ long bones, ตรงข้ามถ้ามี deficiency จะมี delayed ossification. Small dose ของ testosterone จะ synergist กับ growth hormone, แต่ dose มาก จะ inhibit, ทำให้มี increased calcification.

Skin.— characteristic distribution ของ hair นั้น เช่นที่ทวารคิ้วแล้ว Pubic & axillary hair นั้น control โดย adrenal androgen อีกส่วนหนึ่งด้วย โดยเฉพาะในหญิงอาศัยจาก adrenal อย่างเดียว

Androgen ก็เชื่อว่ามีส่วน responsible ต่อการเกิดของ acne, แม้ว่าจะมี factor อื่นเกี่ยวข้องด้วย.

Protein anabolic activity.— androgens มี powerful anabolic effect ทำให้มี N_2 retention, โดยเฉพาะต่อ muscle Wt. gain ที่ได้เกิดจาก retention of N_2 , P, SO_4 , K, Cl, & Na.

ตรงข้ามกับ corticoid, testosterone ทำให้มี retention of K, Ca & S are retained in ratio similar to protein tissue.

ในรายมี increased tissue breakdown เช่นใน hypothyroid การให้ testosterone propionate อาจช่วยลด tissue breakdown ได้ (แต่ไม่ได้ผลเมื่อใช้ methyltestosterone.)

Sexual behavior.— androgens มี effect ในการทำให้เกิด masculine behavior in general, ในการกระตุ้น sexual potence & sexdrive แต่การให้เป็นเวลานานจะทำให้มี inhibition of gonadotropin secretion, เป็นผลทำให้มี inhibition of spermatogenesis แต่เป็นเพียงชั่วคราว, แต่ full recovery อาจกินเวลานาน.

Pharmacologic effects of Estrogens.

Uterus.— การให้ estrogens ทำให้มี proliferative changes ใน endometrium, และการยุบให้ hormone หลังจากให้เป็นเวลานาน ทำให้มี bleeding ได้ซึ่งเกิดจาก disintegration ของ proliferative endometrium เป็น anovulatory bleeding หรือเรียก estrogen withdrawal bleeding แต่ระหว่างการใช้จะมี bleeding ได้ ซึ่งอธิบายว่าการใช้เป็นเวลานาน ๆ dose ที่ให้ครึ่งหลัง ๆ ไม่เพียงพอจะ maintain proliferative endometrium

ซึ่งจะ disintegrate และเกิด bleeding.

Pituitary.— เป็นที่ทราบกันว่าการให้ estrogen early ใน menstrual cycle จะ delay ovulation and ทำให้ cycle ยาวออกไป การให้ขนาดมากของ estrogen ต่ำก่อนจะ inhibit ovulation ได้ มีข้ออธิบายเป็น 2 แบบ แบบ (1) abnormal concentrate ของ estrogen inhibits secretion ของ gonadotropins อีกแบบหนึ่ง พยายามมี evidence ที่แสดงว่า estrogen อาจ stimulate release ของ gonadotropins, และการใช้เป็นเวลานานจะทำให้มี depletion ของ gonadotropin, แต่การให้ไม่นาน pituitary secretion กลับคืนมาใหม่ก็จะเกิด ovulation ได้ แต่ช้ากว่าปกติ ยังมี evidence ที่แสดงว่า estrogens กระตุ้น secretion ของ pituitary hormone อื่น เช่น ACTH, โดยพบมี adrenal enlargement, increase urinary corticoids, และ depletion ของ adrenal ascorbic acid.

Skeletal System.— ใน human sex-hormones มีหน้าที่ regulate morphogenesis ของ skeleton. Estrogen จำนวนมากจะ inhibit growth ของ cartilage และ ossification of long bone. Estro-

gens จะช่วยให้มี proliferation ของ medullary bone. Osteoporosis ที่เกิด ในระยะ postmenopause เชื่อว่าเนื่องมาจาก ขาด stimulation โดย estrogens.

Electrolyte & Water retention.— ใน Estrogens มีส่วนแสดงคุณสมบัติของ corticoid ซึ่ง effect sodium reabsorption. ในบาง condition เช่น hypoproteinemia หรือ latent cardiac insufficiency predispose ต่อ Na retention & edema.

Carcinogenic action.— ในบาง strain ของ mice, การใช้ estrogen นาน ๆ จะ ทำให้เกิด Carcinoma ของ organs ต่าง ๆ เช่น mammary gland, uterus, testes และ bone แต่ carcinogenic action ในพวก primates ยังไม่เคยมีใครพบ อย่างไรก็ตาม การให้ estrogens ขนาดมาก ในคนที่มีการปฏิบัติทางกรรมพันธุ์เกี่ยวกับ Carcinoma ของ breast หรือ uterus ยังไม่สามารถ ระบุได้ แน่ ๆ ว่า จะไม่มี ส่วน ช่วย ให้ เกิด Carcinoma ในเวลาต่อไปหรือไม่.