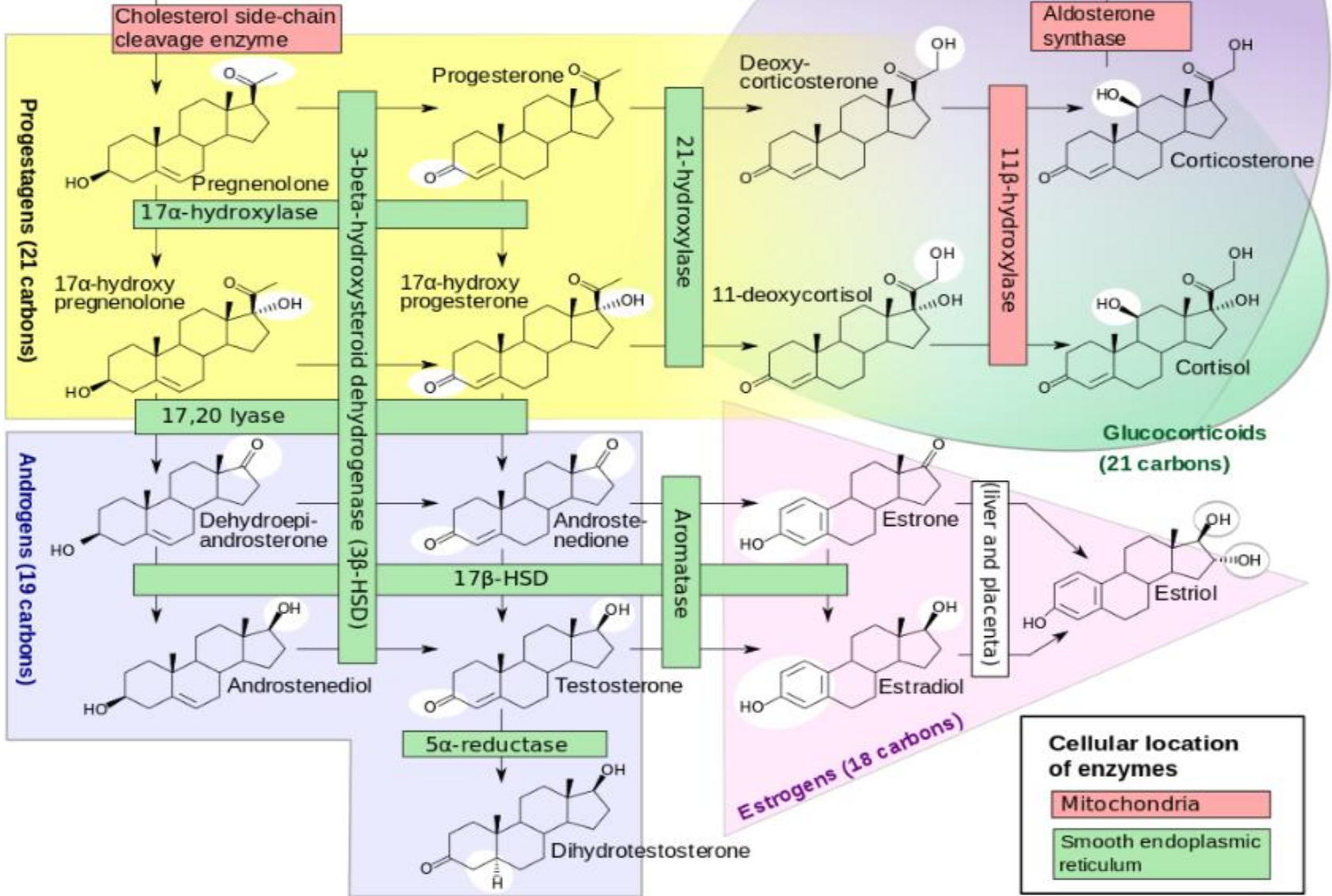
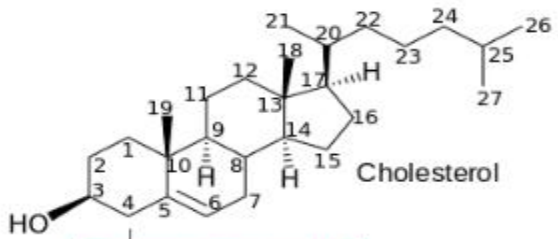
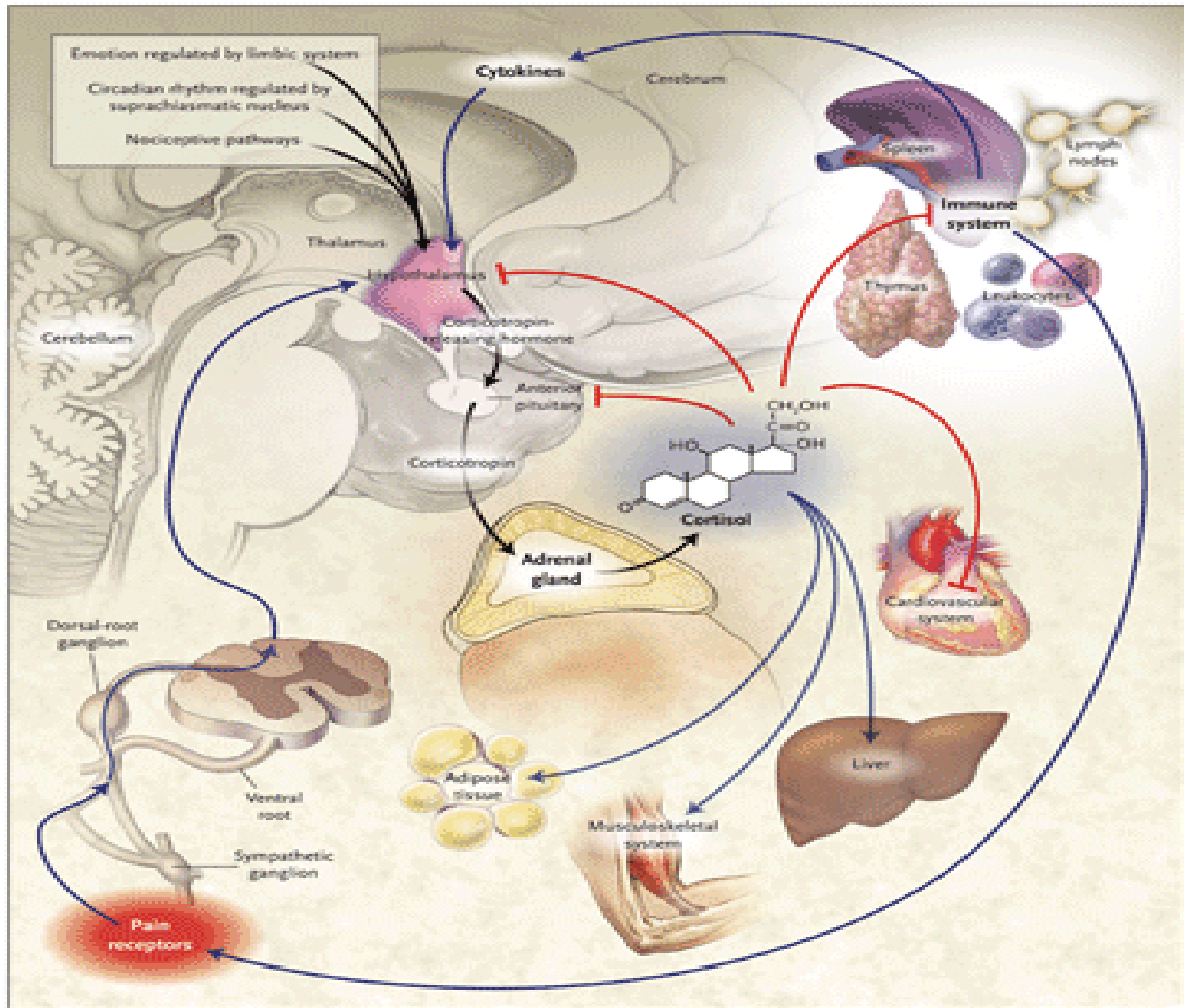


GLUCOCORTICOIDS

הקדמה

- האדרנלוקורטיקואידים הטבעיים הם מולקלות סטרואידליות המיוצרות ומופרשות מקורטקס האדרנל.
- הן הקורטיקוסטרואידים הטבעיים והן הסינטטים באים לידי שימוש בטיפול ובאבחנה של הפרעות בתפקוד האדרנל. אך השימוש הנפוץ ובמינונים גבוהים יותר בטיפול במגוון הפרעות דלקתיות ואימונולוגיות.





פונקציות פזיולוגיות

- יצירת גלוקוז וגליקוגן בעת צום.
שחרור אינסולין ועיכוב לקיחת גלוקוז ע"י תאי שריר.
הפעלה של ליפאז ובהתאם ליפוליזה.
שחרור חומצות אמינו מהשריר בזמן קטבוליזם.
- אפקטים קטבולים ואנטי-אנאבולים, ברקמת החיבור ברקמה הלימפואידית,
- הפחתת דלקת. דיכוי ציטוקינים, וכימוקינים.
הפרשת נויטרופילים ממח-עצם לדם ועיכוב נדידה לאתר הדלקת
הפחתת לימפוציטים, מונוציטים, אאוזינופילים, באזופילים.

- מעכבים את פעולת המקרופאגים – עיכוב פגוציטוזה והשמדה של מיקרואורגניזמים.
הפחתת לויקוטריאנים, פרוסטגלינודנים.
הפחתת COX II.

פרמקוקינטיקה

- קורטיזול (הידרוקורטיזון), מיוצר מכולסטרול.
- במבוגר נורמלי, בהעדר מצב לחץ, 10-20 מ"ג מופרשים מדי יום.

- קצב ההפרשה נקבע ע"י הפרשה סירקדיאנית של ACTH שמגיעה לשיא בשעות הבוקר המוקדמות ולאחר ארוחות.

- בפלסמה, קורטיזול קשור לחלבון – Corticosteroid-binding globulin ו- α_2 -globulin שמיוצרים ע"י הכבד וקושרים כ-90% מההורמון בפלסמה.

- החלק הנותר (5-10%) הוא חופשי או קשור באופן חלש לאלבומין והוא זה שפועל על הרקמות.

- כאשר הרמות בפלסמה עולות על 20-30 מיקרוגרם/ד"ל, החלבון רווי והריכוז של הקורטיזול החופשי עולות במהירות.
- זמן מחצית החיים של הקורטיזול במחזור הדם 60-90 דקות.
- זמן מחצית החיים של הידרוקורטיזון עשוי לעלות כאשר הוא ניתן במינונים גבוהים, בזמן של stress, היפותירואדיזם או מחלת כבד.
- 20% מהקורטיזול עובר התמרה לקורטיזון בכליה לפני הגעה לכבד. רק 1% מופרש בצורה החופשית.
- רוב הקורטיזול עובר אינאקטיבציה בכבד ו-1/3 מופרש דרך הכליות.

אופן הפעולה

- המערכת הסטרוואידלית עובדת דרך הרצפטור הגלוקוקורטיקואטידי שמבוטא בכמעט כול התאים.
- הרצפטור נקשר בחוזקה לקורטיזול.
- הקורטיזול הקשור מעודד את ההפרדות מהרצפטור של ה-
molecoular cheperones, כולל חלבוני Heat shock.

• בתוך התא הקורטיזול פועל בשלושה דרכים:

1. הקומפלקס נע אל הגרעין שם נקשר כהומודימר לרצף

DNA - הגברה או עיכוב של שיעתוק ה-RNA

POLYMERASE II.

2. ויסות של גנים אחרים – אינטראקציה עם פקטורי

טרנסקריפציה, כמו Nuclear factor kb(NF- Kb).

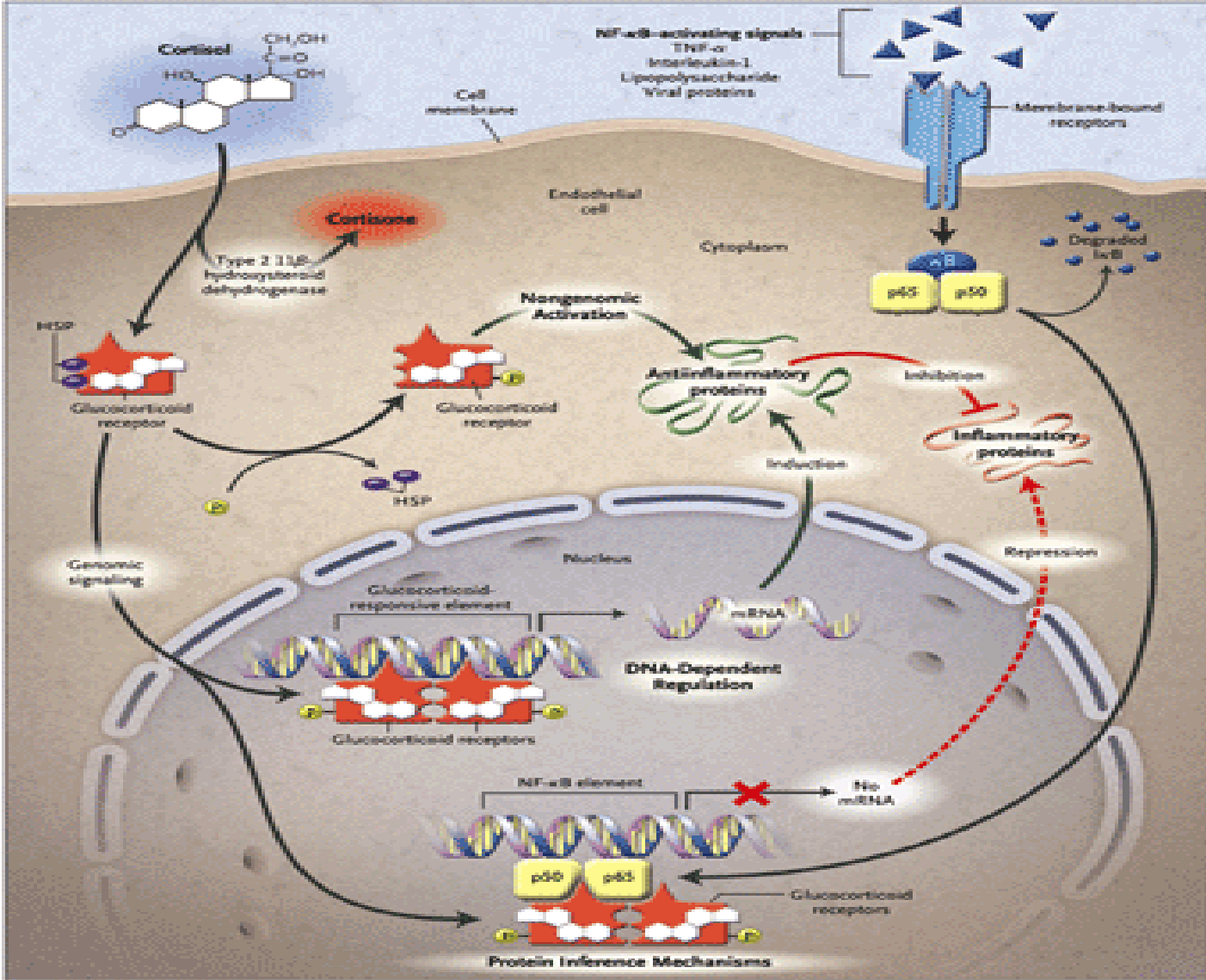
3. איתות דרך רצפטורים הקשורים לממברנה ושליחים

משניים.

האפקטים של הגלוקוקורטיקואידים הם בעיקר הודות

לחלבונים שמיוצרים מ-mRNA שמשועתק מהגנים

המתאימים.



מקור

- מיוצרים מ :
 1. cholic acid - בקר
 2. Steroids sapogenines - צמחי ה- Dioscoreaceae
Liliaceae
- שינויים של סטרואידים אלו הביאו לשיווק של סטרואידים סינטטים.

- הסטרואידיים הסינטטיים שניתנים באופן פומי נספגים במלואם ובמהירות.

- עוברים מטבוליזם באופן דומה לסטרואידיים האנדוגנים, אך קיימים הבדלים.

- שינוי במולקולה הגלוקוקורטיקואידית משפיע על האפיניות לרצפטורים הגלוקוקור' והמינורלו', עוצמת ההתקשרות לחלבונים, יציבות השרשרת, קצב הפינוי והתוצרים המטבוליים.

מושגת הארכת מחצית החיים ביותר מ-50%



פרמקודינמיקה

- הסטרואידים הסינטטיים דומים בפעולתם לקורטיזול האנדוגני. נקשרים באופן דומה לרצפטורים חלבוניים תוך תאיים ויוצרים את אותם האפקטים, אולם בעלי יחס שונה של פעילות גלוקוקורטיקואידית ומינרלוקורטיקואידית.

	Activity				
Agent	Anti inflammatory	Topical	Salt - retaining	Equivalent oral d	Forms available
Short to medium acting glucocorticoids					
Hydrocortisone	1	1	1	20	P.O, injection,top
Cortisone	0.8	0	0.8	25	P.O, injection,top
Prednisone	4	0	0.3	5	p.o
Prednisolone	5	4	0.3	5	P.O, injection,top
Methylprednisolone	5	5	0	4	P.O, injection,top
Long-acting glucocorticoids					
Betamethasone	25-40	10	0	0.6	P.O, injection,top
Dexamethasone	30	10	0	0.75	P.O, injection,top
Mineralocorticoids					
Fludrocortisone	10	10	250	2	P.O, injection,top

תופעות לוואי

- רעילות של סטרואידים קשורה למנה הממוצעת ושימוש המצטבר, אע"פ שלרוב הרעילויות לא נקבע סף של מינון או משך טיפול.
מחלוקת רבה לגבי מינונים נמוכים במצבים כרוניים.
- תופעות הלוואי משפיעות על מערכות רבות, משתנות בחומרתן.
- לרוע המזל, הרבה תופעות לוואי עשויות להיות אסימפטומטיות עד שהן מתפתחות לתופעות חמורות יותר הדורשות התערבות מידיית.

Tissue-Specific Side Effects of High-Dose or Prolonged Glucocorticoid Therapy.

Tissue	Side Effects
Adrenal gland	Adrenal atrophy, Cushing's syndrome
Cardiovascular system	Dyslipidemia, hypertension, thrombosis, vasculitis
Central nervous system	Changes in behavior, cognition, memory, and mood (i.e., glucocorticoid-induced psychoses) cerebral atrophy
Gastrointestinal tract	Gastrointestinal bleeding, pancreatitis, peptic ulcer
Immune systems	Broad immunosuppression, activation of latent viruses
Integument	Atrophy, delayed wound healing, erythema, hypertrichosis, perioral dermatitis, petechiae, glucocorticoid-induced acne, striae rubrae distensae, telangiectasia
Musculoskeletal system	Bone necrosis, muscle atrophy, osteoporosis, retardation of longitudinal-bone-growth
Eyes	Cataracts, glaucoma
Kidney	Increased sodium retention and potassium excretion
Reproductive system	Delayed puberty, fetal growth retardation, hypogonadism

Major Side Effects Associated with Corticosteroid Therapy

Dermatologic and soft tissue

- Skin thinning and purpura
- Cushingoid appearance
- Alopecia
- Acne
- Hirsutism
- Striae
- Hypertrichosis

Eye

- Posterior subcapsular cataract
- Elevated intraocular pressure/glaucoma
- Exophthalmos

Cardiovascular

- Hypertension
- Perturbations of serum lipoproteins
- Premature atherosclerotic disease
- Arrhythmias with pulse infusions

Gastrointestinal

- Gastritis
- Peptic ulcer disease
- Pancreatitis
- Steatohepatitis
- Visceral perforation

Renal

- Hypokalemia
- Fluid volume shifts

Genitourinary and reproductive

- Amenorrhea/Infertility
- Intrauterine growth retardation

Bone

- Osteoporosis
- Avascular necrosis

Muscle

- Myopathy

Neuropsychiatric

- Euphoria
- Dysphoria/depression
- Insomnia/akathisia
- Psychosis
- Pseudo tumor cerebri

Endocrine

- Diabetes mellitus
- Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency

Infectious disease

- Heightened risk of typical infections
- Opportunistic infections
- Herpes zoster

עור ורקמות רכות

- התדקקות העור ופורפורה. יותר באזורי חשיפה לשמש – גב-היד והאמה.
- שכיחות יתר של גידולי עור לא מלנומה – SCC, BCC.
- אקנה, אלופציה, שיעור-יתר וסטרייות.
- מאפיניים קושינגואידיים – truncal obesity, buffalo hump, moon face, weight gain.
- כאשר ניתנים במינון של יותר מ-7.5 מ"ג/יום.

עיניים

- קטרקט – לאחר שימוש ממושך. תלוי זמן ומינון.
במיקום סבקפסולרי אחורי, נבדלים מקטרקט סנילי.
לרוב דו-צדדים, מתפתחים באיטיות ועשויים להתייצב עם המינון מופחת משמעותית.
ילדים יותר מועדים ממבוגרים.
- גלאוקומה - הגדלת הלחץ התוך עיני, יותר בשימוש בטיפות.
יותר באנשים עם נטיה כמו היסטו' משפחתית.
- אקסופתלמוס ובצקת של העפעפים ושרירי העין.
- כוריורטינופתיה סרוסית מרכזית – בצקת המפרידה בין הרטינה לכורואיד.
- כיב בקרנית מהרפס – פרפורציה ועיוורון קבוע.

מע' קרדיווסקולרית וליפידים

- האצת אתרוסקלרוזיס, עליה בשכיחות של : MI, stroke, איס"ל - (ע"פ מחקרים).

- עליה בסיכון ל – PVD – פי 3 (במחקר שהדגים הסתיידויות וסקולריות בגפיים התחתונות).

- האצת האתרוס' ע"י העלאת רמות ליפופרוטאין, עמידות פריפרית לאינסולין, היפראאינסולינמיה ויצור מוגבר של vLDL

- לדיכוי הפרשת ACTH – השפעות מיטיבות על שומנים.

מע' עיכול

- גסטריטיס, יצירת כיב, דימום GI (נמוך יותר מ-NSAID'S).
- השפעה על מחלה פפטית קטן, אולם שילוב עם NSAID'S מעלה את השכיחות.
- השפעה על מחלה פפטית קטן, אולם שילוב עם NSAID'S מעלה את השכיחות.
- השפעה על מחלה פפטית קטן, אולם שילוב עם NSAID'S מעלה את השכיחות.
- Hepatic Steatosis (Fatty Liver), Visceral rupture
Perforation of Diverticular Absces Pancreatitis ?

כליות ומאזן משק נוזלים

- אגירת נוזלים (משמעותי יותר בחולי לב וכליות).
- העלאת לחץ-דם בבריאים ובחולי יל"ד (מנגנון?).
- היפוקלמיה ואלקלוזיס מטבולי.
- היפוקלמיה משמעותית לא שכיחה בשימוש של הסינטטיים.

מע' גינקו-אורינרית ורבייה

- אי-סדירויות ויסתיות, הפחתת פוריות בנשים ובגברים.
עיכוב יצור הורמוני מין.
- הריון – חיך שסוע בתינוק.
ללא עדות לדיכוי אדרנלי בתינוק.

מוסקלוסקלטלית

- אוסטאופורוזיס – עיכוב פעולת ופרוליפרצית אוסטאובלסטים, עידוד התמינות אוסטאוקלסטים.
- אוסטאונקרוזיס – avascular / ischemic bone necrosis.
- פגיעה בגדילה בילדים – במיוחד בטיפול יומי, פחות בטיפול לסירוגין, עלול להתרחש בטיפול במשאפים (עד 4 ס"מ).
- חולשת שרירים -מיופתיה (לא שכיח) שמתבטאת בחולשה מוטורית פרוקסימלית בפלג גוף עליון ותחתון.

מע' עצבים מרכזית

- עליה בתחושת ה-well-being שלא קשורה לשיפור במחלה הבסיסית. עד אאופוריה.
- סימפטומים פסיכיאטריים – היפומניה, דכאון. ללא פסיכוזה. יותר בבעלי היסטוריה משפחתית. ליתום כמניעה.
- הפרעות בזיכרון
- . אקטיזיה, אינסומניה, דכאון ופסיכוזה (מינונים גבוהים לאורך זמן).
- פסאודוטומור צרברי – נדיר. משמש גם כטיפול.

מטבוליזם של גלוקוז

• מגוון של פעולות שגורמות להיפרגליקמיה.

• בחולים עם סוכרת או אי סבילות לגלוקוז יש בעיה באיזון.

ניתן לראות היפרגליקמיה חדשה בחולים עם סוכרת תת קלינית.

לא נפוץ בחולים עם סבילות תקינה לסוכר. לא נפוץ קטואצידוזיס

• סוכרת כתוצאה מטיפול בסטרואידים משתפרת לאחר הפחתת

זיהום ותגובה אימונית

- השפעות רבות על על חיסוניות מולדת ונרכשת שמובילה לזיהום. כולל ירידה בציטוקינים ובתפקוד הפגוציטים.
- מיסוך התגובה הדלקתית – הפחתה בתגובות הדלקתיות ובחום.
- זיהומים עם אורגניזמים אופרטוניסטים או אטיפים (פי 40).
פנאומוציסטיס קריני. הרפס זוסטר.
- שחפת – מספר מחקרים נכשלו להוכיח ראקטיבציה.
ההסכמה כיום: PPD+, צ.חזה, סיפור משפח' - טיפול מ

דיכוי הציר היפתלמוס – היפופיזה – אדרנל

- סטרואידים מדכאים את הציר ע"י בקרה שלילית על היפותלמוס (CRH) והיפופיזה (ACTH). מוביל לאטרופיה של האדרנל ולירידה בהפרשת הקורטיזול.
- הזמן להשגת דיכוי תלוי במינון ומשתנה מחולה לחולה.
- יש לחשוד באלה שטופלו 3 שבועות במינון של יותר מ-20 מ"ג ליום, ובמפתחי סינדרום קושינג. (צריכים לשאת מזרק דקסהמתזון).

מניעה: מנה אחת בבוקר ומתן לסירוגין?

סטרואידיים בשאיפה

- פחות תופעות-לוואי, אך קיימת ספיגה סיסטמית חלקית.
- בעיות מקומיות – דיספוניה, קנדידיאזיס אוראלי, דרמטיטיס פריאוראלי, שיעול במהלך אינהלציה, היפרטרופית לשון וצמא מוגבר.
- יתכן דיכוי של הציר.
- בעיות עיניות – גלאוקומה, קטרקט?
- עצמות - פגיעה בגדילה בילדים ואוסטאופורוזיס (שברים בירך).

הפחתת מינון

- הפחתה מהירה מדי עלולה לגרום ל: אי-ספיקה אדרנלית, וחזרת המחלה.

- משתנה מחולה לחולה בהתאם לגיל ולמטבוליזם.

- **ההמלצות :**

1. קורס קצר (עד 3 שבועות) – לא מצריך הפחתה מדורגת.

2. $60 < \text{מ"ג}$ – הפחתה של 10 מ"ג כול שבוע – שבועיים.

3. 20-60 מ"ג – 5 מ"ג כול שבוע עד שבועיים.

4. 10-20 מ"ג – 2.5 מ"ג כול שבוע עד שבועיים.

5. 5-9 מ"ג – 1 מ"ג כול שבוע עד שבועיים.

6. $5 > \text{מ"ג}$ – 0.5 מ"ג.

???Alternate day regimen

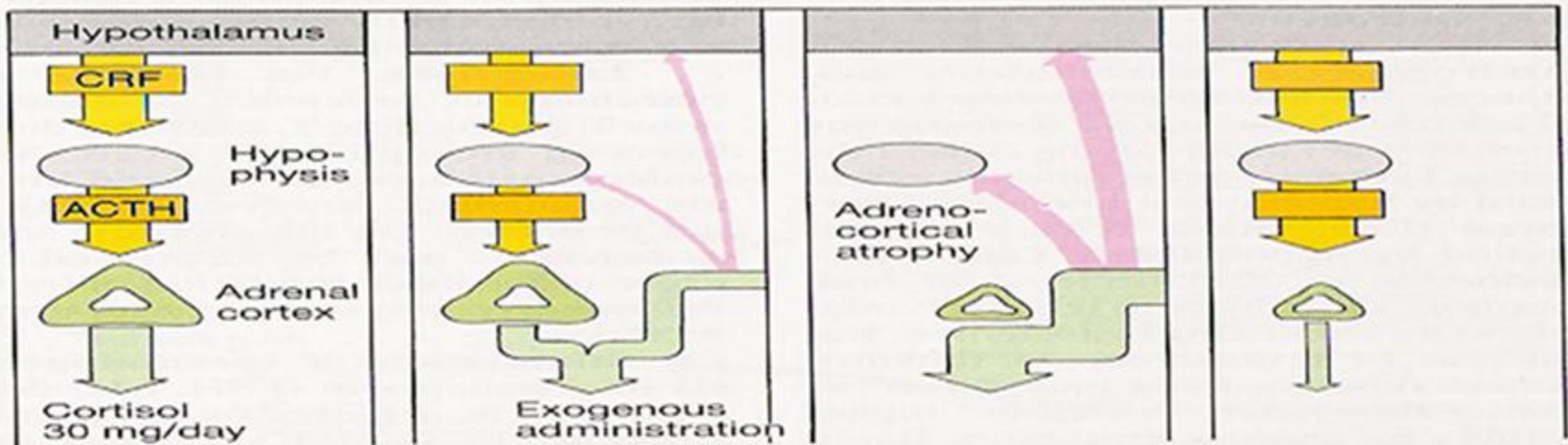
- עד שנה לאחר הפסקה תוספת הורמון:זיהום, טראומה, ניתוח.

מחלות שכדאי לנטר לפני שימוש

- TB או זיהומים כרוניים אחרים.
- עדות לסוכרת, אי-סבילות לגלוקוז או סוכרת הריונית
- אוסטאופורוזיס.
- מחלה פפטית, גסטריטיס או אזופגיטיס.
- יל"ד או מחלה לבבית-וסקולרית.
- הפרעות פסיכולוגיות.

אמצעים להפחתת האפקטים מטבולים

- שליטה על הדיאטה – מניעת עליה במשקל.
- הגבלת מלח – מניעת בצקת, יל"ד ואיבוד אשלגן.
- תוספת אשלגן.
- נוגדי חומצה בקיבה, PPI.
- Alternate day
- סטרס אקוטי – הכפלת מינון.
- הקטנת אוסטאופניה – טיפול הורמונלי תחליפי, ויטמין D, סידן וביפוספונטים באופן מניעתי בחולים בסיכון גבוה.

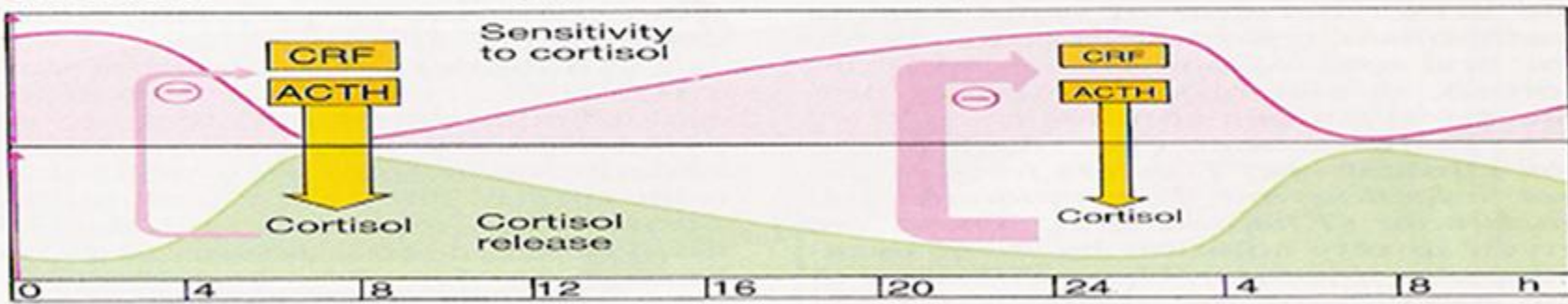


Cortisol production under normal conditions

Decrease in cortisol production with cortisol dose < daily production

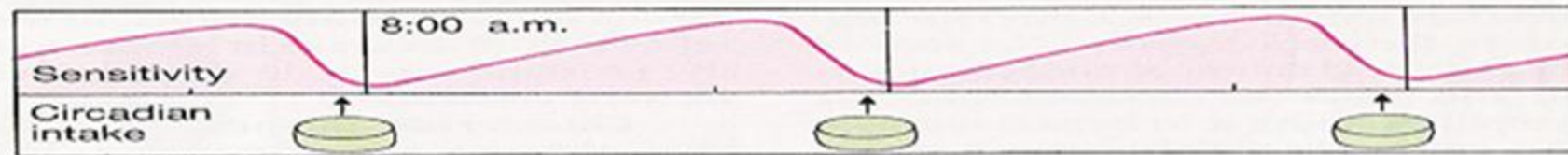
Cessation of cortisol production with cortisol dose > daily production

Cortisol deficiency after abrupt cessation of administration



Slight inhibition of CRF-ACTH release by cortisol → cortisol concentration peak

Pronounced inhibition of CRF-ACTH release by cortisol → cortisol concentration trough

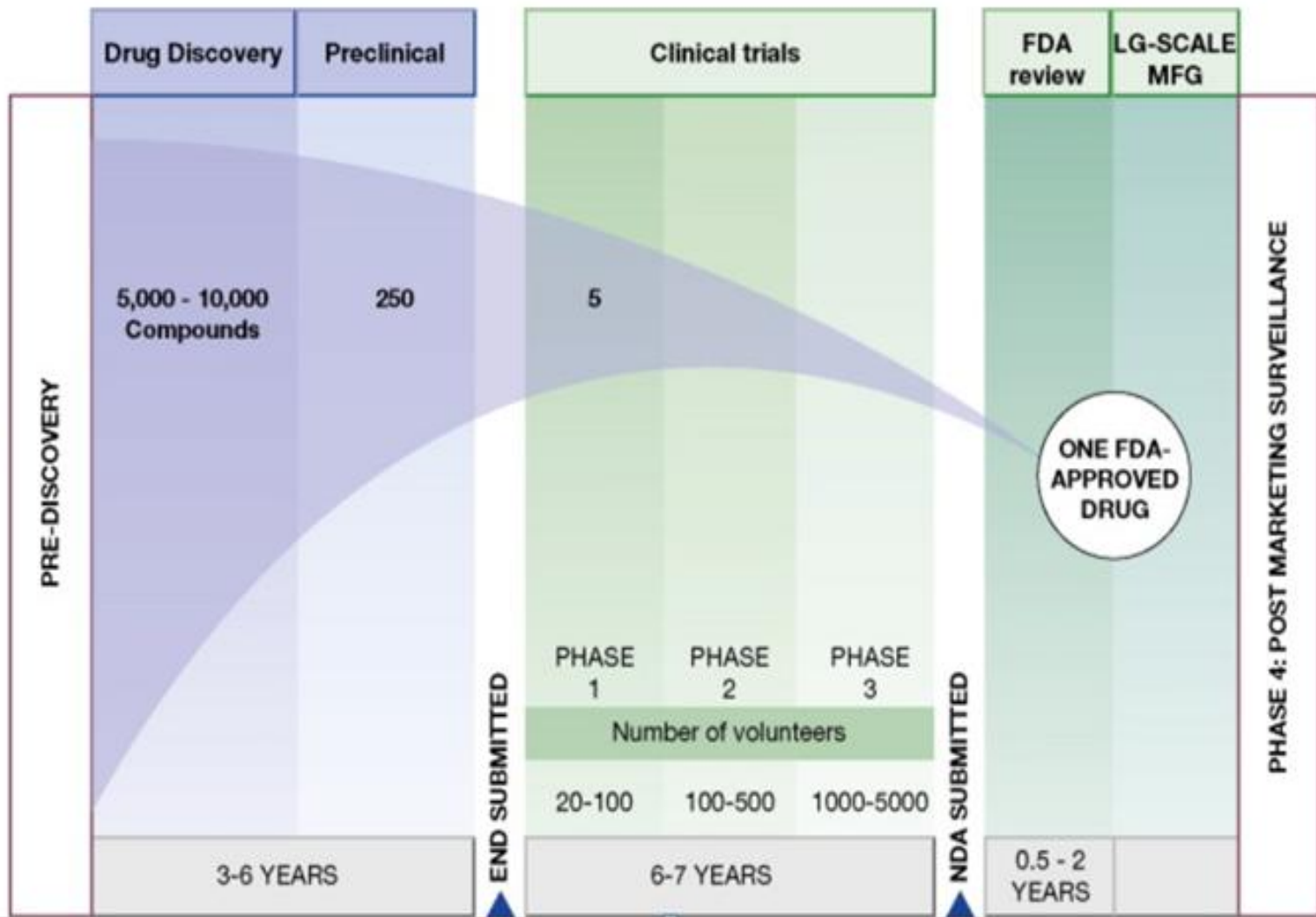


To avoid shut-down of endogenous production (cortex atrophy) →

Give glucocorticoid at time of minimal sensitivity of control center

A. Cortisol release and its modification by glucocorticoids

DRUG DEVELOPMENT





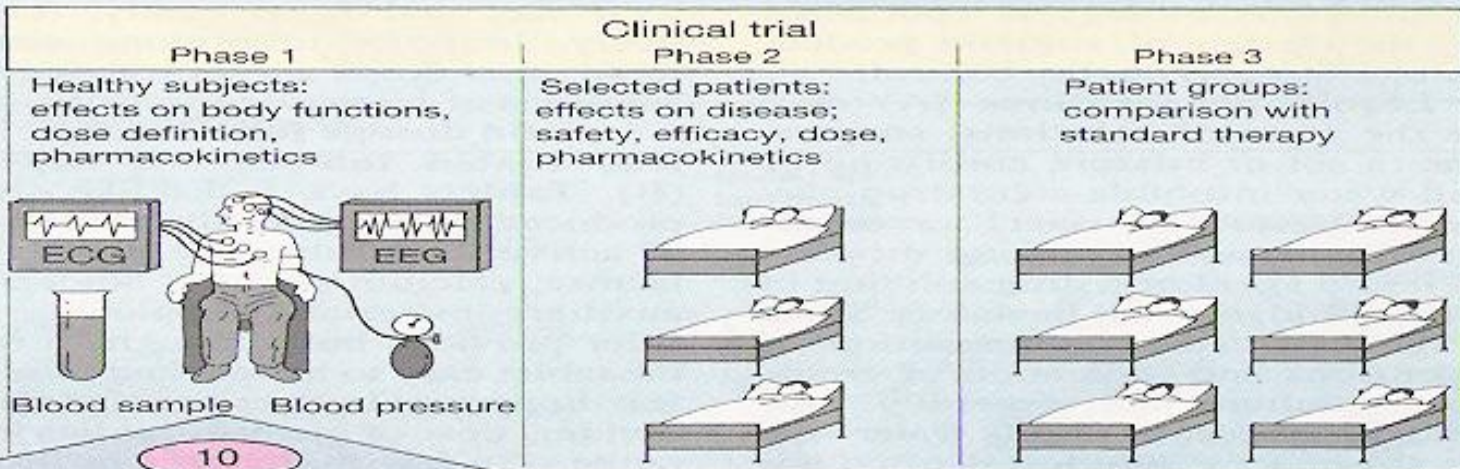
Clinical trial Phase 4

General use
Long-term benefit-risk evaluation

Approval



1 Substance



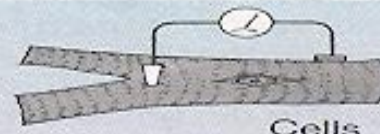
10 Substances



Animals



Isolated organs



Cells



Preclinical testing
Effects on body functions, mechanism of action, toxicity

(Bio)chemical synthesis



10 000 substances



Tissue homogenate

A. From drug synthesis to approval

