

FARMACI GLUCOCORTICOSTEROIDEI

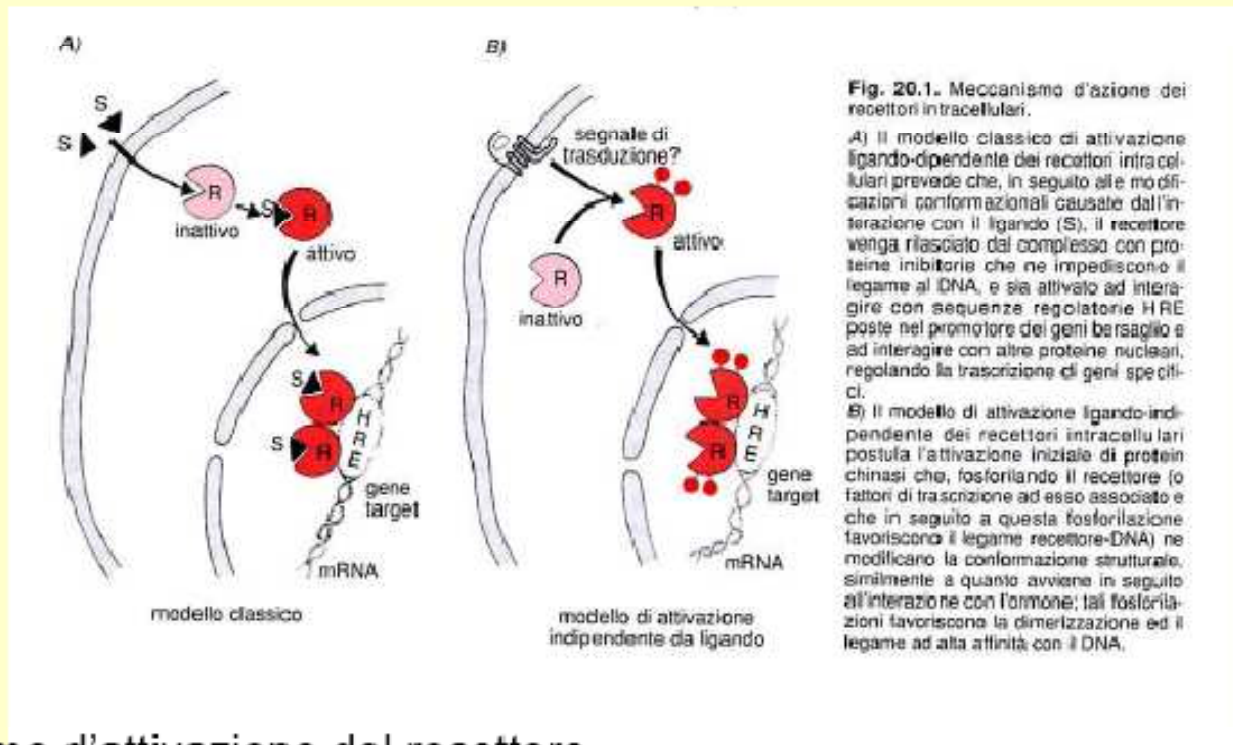
Classificazione

Anti-infiammatori steroidei

Immunosoppressori

Ormoni steroidei

Attivi su recettori intracellulari che modulano la trascrizione genica

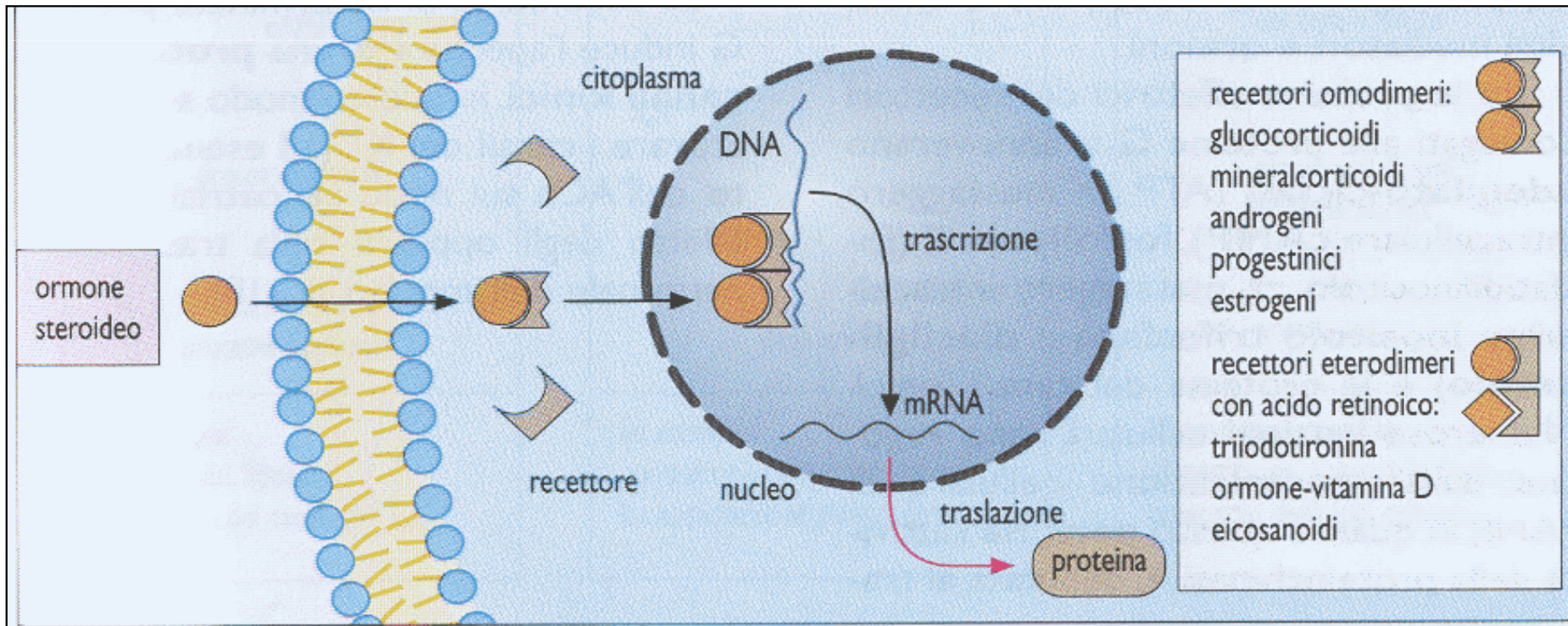


Meccanismo d'attivazione del recettore

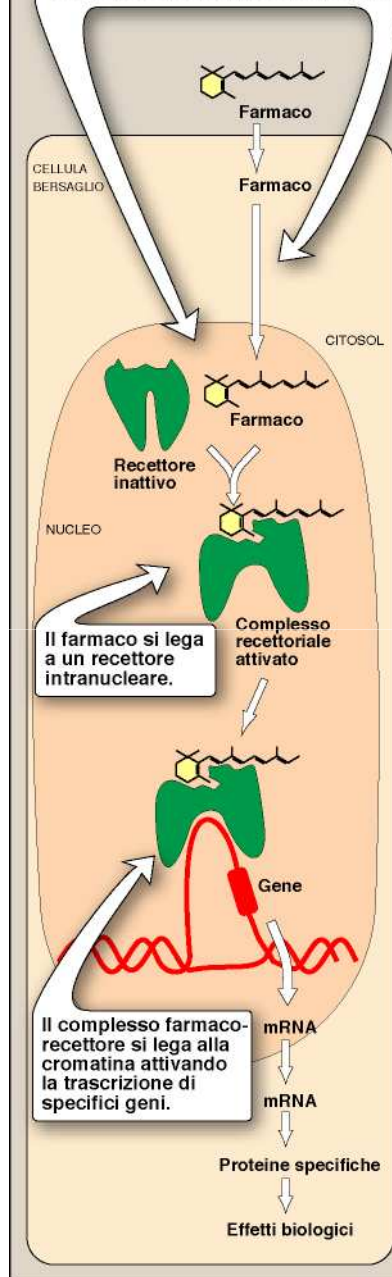
Rilascio da complesso di inibizione indotto da agonista o da fosforilazione

Recettori intracellulari

- ❖ Trasducono il segnale portato da ormoni e da altri mediatori **lipofilici** (ormoni steroidei e tiroidei, acido retinoico, vitamina D, ecc)
- ❖ Interagiscono con il genoma, modificando l'espressione genica e quindi la composizione proteica della cellula



Un farmaco liposolubile diffonde attraverso la membrana cellulare e si dirige verso il nucleo della cellula.



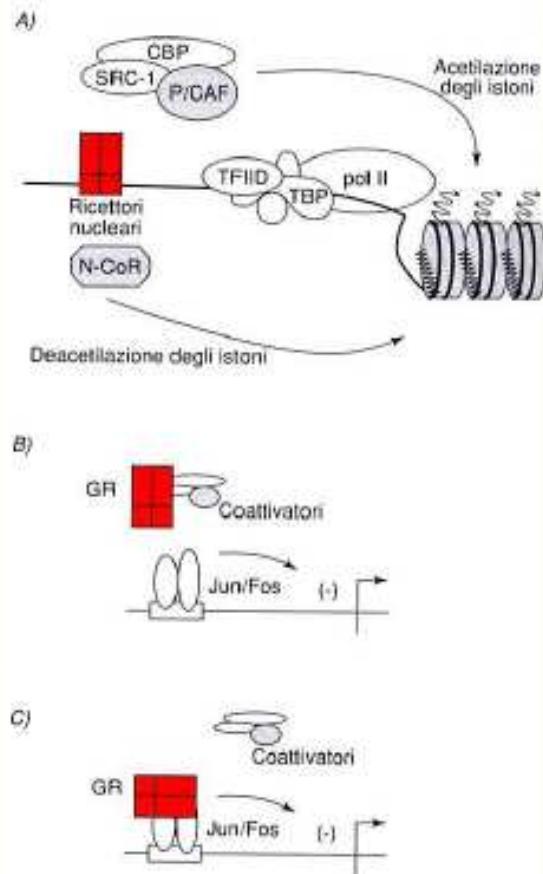


Fig. 20.4, ipotesi dei meccanismi di regolazione della espressione genica da parte di recettori intracellulari e cross-talk recettori di membrana

A) Attivazione della trascrizione: il complesso recettore-agonista lega l'elemento responsivo all'ormone posto nel promotore del gene bersaglio e subisce una modificazione della conformazione spaziale che gli permette di interagire con i coattiviatori (SRC-1, p/CAF) e gli altri fattori di trascrizione (TFIID, TBP) attirando la polimerasi II (pol II). I coattiviatori, mediante una attività di acetiltransferasi istonica, modificano l'assetto cromatinico del gene bersaglio facilitandone la trascrizione. I repressori (N-COR) legati al recettore mantengono le proteine istoniche nella forma deacetilata.

B) e C) Repressione della trascrizione: Il recettore dei glucocorticoidi blocca la trascrizione di geni regolati da Jun e Fos, fattori di trascrizione attivati dagli esteri del forbole (e genericamente chiamati fattori AP-1), in quanto: interagisce direttamente con Jun e Fos e ne impedisce l'interazione con l'apparato trascrizionale (B) o impedisce che legni altri fattori di trascrizione indispensabili all'attività di Jun e Fos (C).

Recettori intracellulari

Struttura recettore: Zinc finger

Recettore interagisce con sequenze di DNA palindromiche

RE: responsive elements

Agonisti endogeni di recettori intracellulari

Ormoni steroidei:

Glucocorticoidi: Cortisolo

Mineralcorticoidi: Aldosterone

Ormini sessuali: Estrogeni

Progesterone

Androgeni

Vitamina D

Ormoni tiroidei

Acido retinoico

Effetti antiinfiammatori dei glucocorticoidi

Tutti dipendenti da modulazione di espressione di proteine prodotte da geni bersaglio
Molti effetti anti-infiammatori sono riconducibili alla modulazione della sintesi di lipocortina-1 che inibisce l'attivazione di PLA2

PLA2

Forma extracellulare di 14 kD: secreta da cellule infiammatorie stimulate da citochine; attiva sulla stessa cellula che l'ha secreta e su contigue, inibita da glucocorticoidi via lipocortina-1

Forma citoplasmatica di 85 kD: traslocata alla membrana da aumenti della $[Ca^{2+}]_i$; non inibita dalla lipocortina-1

Eventi dell'infiammazione inibiti dai corticosteroidi:

Iniziali: edema, vasodilatazione, chemotassi

Tardivi: proliferazione capillari, fibroblasti, deposizione collagene (effetti anticicatriziali)

Segnali infiammatori inibiti dai corticosteroidi

Metabolismo acido arachidonico (lipocortina)

Sintesi PAF (lipocortina)

Produzione TNF da macrofagi attivati

Produzione IL-1

Produzione pTA (inibizione chemotassi)

Effetti immunosoppressori dei glucocorticoidi

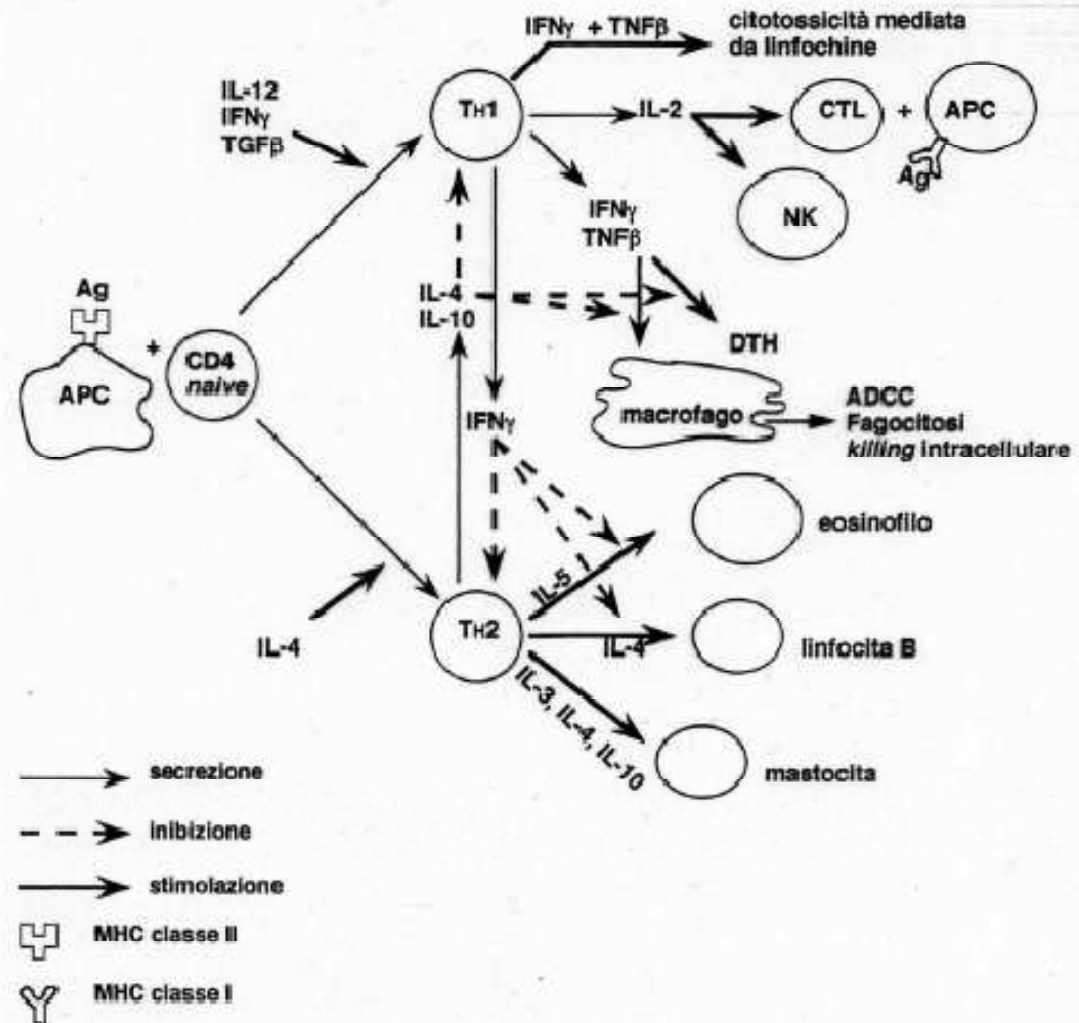
Inibizione produzione di citochine

In particolare:

Inibizione produzione IL-2

Inibizione funzione macrofagica (MIF)

Inibizione processamento antigeni (da inibizione I α g)



Differenze tra i vari farmaci corticosteroidi

proprietà farmacocinetiche

rapporto attività anti-infiammatoria/ritenzione idrica

potenza relativa

596 / CHAPTER 38

Table 38-1. Some commonly used natural and synthetic corticosteroids for general use.

Agent	Activity ¹			Equivalent Oral Dose (mg)	Forms Available
	Anti-inflammatory	Topical	Salt-Retaining		
Short- to medium-acting glucocorticoids					
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	1	20	Oral, injectable, topical.
Cortisone	0.8	0	0.8	25	Oral, injectable, topical.
Prednisone	4	0	0.3	5	Oral.
Prednisolone	5	4	0.3	5	Oral, injectable, topical.
Fluocortolone ²				5	Oral, topical.
Methylprednisolone	5	5	0	4	Oral, injectable, topical.
Meprednisone ²	5		0	4	Oral, injectable.
Intermediate-acting glucocorticoids					
Triamcinolone	5	5 ³	0	4	Oral, injectable, topical.
Paramethasone ²	10		0	2	Oral, injectable.
Fluprednisolone	15	7	0	1.5	Oral.
Long-acting glucocorticoids					
Betamethasone	25-40	10	0	0.6	Oral, injectable, topical.
Dexamethasone	30	10	0	0.75	Oral, injectable, topical.
Mineralocorticoids					
Fludrocortisone	10	10	250	2	Oral, injectable, topical.
Desoxycorticosterone acetate	0	0	20		Injectable, pellets.

¹Potency relative to hydrocortisone.

²Outside USA.

³Acetonide: Up to 100.

Principali utilizzo clinico dei corticosteroidi

Allergie e malattie autoimmuni

Stati infiammatori articolari

Tossicità da glucocorticoidi

Riproduce la sindrome di Cushing

Riconducibile ad attività immunosoppressiva, gluconeogenetica e mineralcorticoide

Segni manifesti:

- 1- Sensibilità ad infezioni
- 2- Ulcera gastrica
- 3- Diabete
- 4- Aumento catabolismo proteico
 - Miopatia (type II fiber atrophy)
 - Osteoporosi e facilità alle fratture
 - Atrofia cutanea
 - Cataratta
 - Inibizione della crescita
- 5- Alterazione asse ipofisi-surrne
- 6- Alterazione distribuzione grassi
- 7- Tricosi
- 8- Ritenzione idrica
- 9- Alterazioni comportamentali

FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)

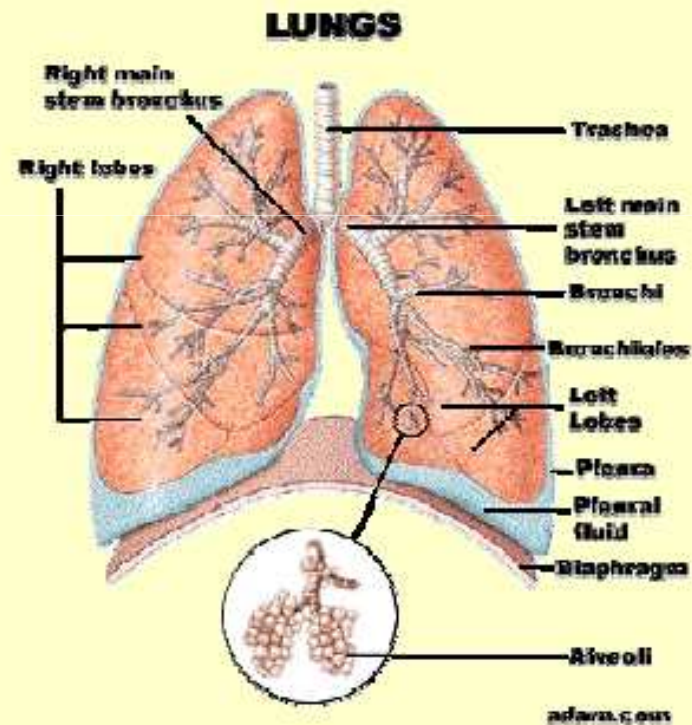
Secrezione ed espettorazione muco

Infiammazione

FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)

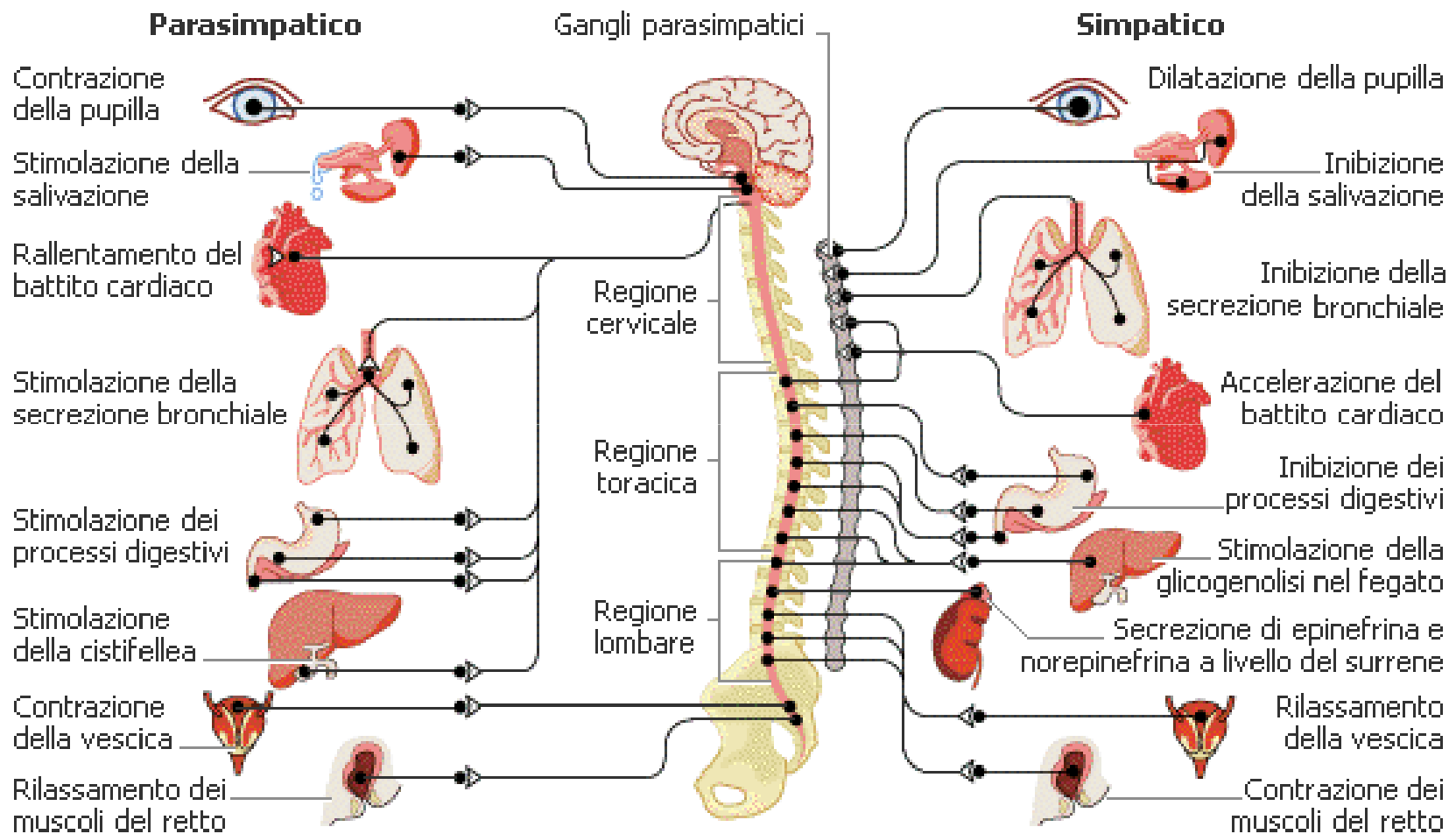


Broncodilatatori

Beta-agonisti

Farmaci anti-muscarinici

Teofillina



SIMPATICOMIMETICI DIRETTI NON SELETTIVI

Adrenalina

sia α che β

Uso: anestesia locale
gravi reazioni allergiche
arresto cardiaco

Noradrenalina

prevalentemente α

Uso: nessuno

Dopamina

a basse concentrazioni: D1 di vasi renali,
mesenterici e coronarici

a concentrazioni medie: anche β_1 e effetti indiretti

a concentrazioni alte: anche α_1 e 5HT: vasocostriz.

Uso: stati a bassa gettata cardiaca con
compromessa funzione renale: shock
ipovolemico, cardiogeno

SIMPATICOMIMETICI INDIRETTI

Amfetamina

Attivo in SNC anche su sistemi D e 5HT

Uso: psicostimolante
riduzione dell'appetito
attention deficit hyperactivity disorders

Tiramina

AGONISTI BETA NON SELETTIVI

Isoproterenolo

β -selettivo solo a basse concentrazioni
Uso: bradicardia grave e arresto cardiaco

Dobutamide

isomero (-): potente agonista α_1
isomero (+): potente antagonista α_1 e agonista β
Uso: trattamento acuto di scompenso in cardichirurgia
o da infarto (emivita 2 min)

AGONISTI BETA2 SELETTIVI

Metaproterenolo

Terbutalina

Albuterolo (Salbutamolo)

Uso: asma

Ritodrina

Uso: ritardare travaglio prematuro

Complicanze

Ansia e tremori muscolari (sia SNC che SNP): iniziare con bassi dosaggi

Tachicardia (no in asma grave)

Riduzione pO₂ atriale per vasodilatazione del territorio polmonare

Aumento nel sangue di glucosio, lattato, FFA

Riduzione nel sangue di K⁺

Tolleranza

Sistema colinergico polmonare

- Fibre colinergiche dalla trachea ai bronchioli terminali con densità decrescente
- Innervazione di ghiandole e muscolatura liscia; no in vasi ed epitelio
- Recettori postsinaptici su cellule muscolari lisce: M3

Negli asmatici il tono bronchiale è aumentato

- Aritmie sinusali notturne, alterazioni del ritmo da Valsalva)
- Riflessi stimolati da terminazioni sensitive più esposte, anche da riniti, reflusso gastro-esofageo

Reattività bronchiale e controllo del rilascio di Ach:

Inibito da recettori presinaptici M2 e β e da VIP

Antimuscarinici aspecifici incrementano rilascio di ACh, agonisti specifici M2 (pilocarpina) lo inibiscono: controllo di broncospasmo riflesso

Ipotesi di alterazione di M2 causata da agenti ossidanti, neuroaminidasi, antagonismo allosterico da parte della proteina basica degli eosinofili

M1 gangliare facilita trasmissione parasimpatica: pirenzepina in asma non-allergica

- β -bloccanti possono causare broncospasmo severo

ANTIMUSCARINICI

Alcaloidi	Atropina Scopolamina	<i>Atropa belladonna</i> <i>Scopolia carniolica</i> <i>Hyoscyamus niger</i>
Sintetici	Propantelina Pirenzepina Oxitropio Ipatropio	

EFFETTI

Occhio Midriasi, cicloplegia, fotofobia

Sistema cardiocircolatorio Bradicardia (centrale) seguita da tachicardia

Secrezioni e muscolatura liscia del sistema gastro-intestinale
antispastici

SNC Scopolamina: sedazione, confusione, amnesia;
Atropina e tutti: eccitazione, allucinazioni, psicosi, amnesia; problemi in anziani e pazienti psichiatrici
Alterazioni della memoria da farmaci dovute spesso ad attività atropinica

TOSSICITA' Accidentale da farmaci
Alimentare
Più grave in bambini (Cute e mucose secche-Allucinazioni, comportamento bizzarro, confusione, delirio- Alterazioni della memoria-
Tachicardia- Aumento temperatura

Trattamento Fisostigmina

USI CLINICI DEI F. ANTIMUSCARINICI

- Oculistica: esame del fondo (omatropina, ciclopentolato, tropicamide),
trattamento di iriti, iridociclititi, cheratiti
- Anestesia -Medicazione pre-anestetica solo se anestetico è irritante
-Controllo da effetti muscarinici di neostigmina per recupero da curaro
- Ipermotilità gastrointestinale: antispastici; pericolo di ritenzione urinaria in
prostatici
- Antiulcera: pirenzepina
- Decongestionanti: gli anti-H1 hanno spesso forte attività anti-muscarinica
SNC In Morbo di Parkinson e ancor più in sindrome da antipsicotici
(prociclidina, triexifinidil, benzotropina, biperidene)
Mal di moto: Scopolamina (le afferenze eccitatorie al nucleo vestibolare
sono colinergiche, quelle inibitorie sono adrenergiche: combinazioni migliori sono
rappresentate da farmaci che combinano attività atropinica+dopaminergica)

INIBITORI FOSFODIESTERASI (PDE)

Teofillina, aminofillina

Teoricamente agiscono perché aumentano livelli di cAMP per inibizione di enzima che lo degrada

In realtà i farmaci soprariportati agiscono anche su recettori adenosinici

Effetto: potente dilatazione muscolatura liscia anche vasale (particolarmente nel territorio polmonare)

Esistono diverse isoforme di PDE che possono essere tessuto-specifiche

Alcuni farmaci inibiscono selettivamente le PDE cardiache: sono inotropi-positivi

Farmaci che inibiscono selettivamente PDE vasi: Viagra

MUCOLITICI

Carbocisteina

Mecisteina cloridrato

I mucolitici vengono a volte prescritti per favorire l'espettorazione riducendo la viscosità delle secrezioni.

L'uso regolare di questi farmaci potrebbe essere di qualche utilità nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva che soffrono di esacerbazioni particolarmente gravi.

L'inalazione di vapore con drenaggio posturale rappresenta invece una buona terapia espettorante nelle bronchiectasie e in alcuni casi di bronchite cronica.

SEDATIVI DELLA TOSSE

Opiacei:

codeina

destrometorfano

Anti-istaminici sedativi

difenidramina

Farmaci per il controllo dell'infiammazione

Corticosteroidi

Efficaci nel trattamento dell'asma

Non utilizzati per BPO

Preferibile somministrazione regolare per via inalatoria (alte dosi)

Effetti anti-infiammatori visibili dopo 3 giorni

Cromoglicato

Inibizione degranulazione mastocitaria e attivazione neutrofili (?): trattamento preventivo

Se inalato mezz'ora prima è efficace nella prevenzione dell'asma indotta dall'esercizio fisico

Inutile durante attacco asmatico