

FARMACI GLUCOCORTICOSTEROIDEI

Classificazione

Anti-infiammatori steroidei

Immunosoppressori

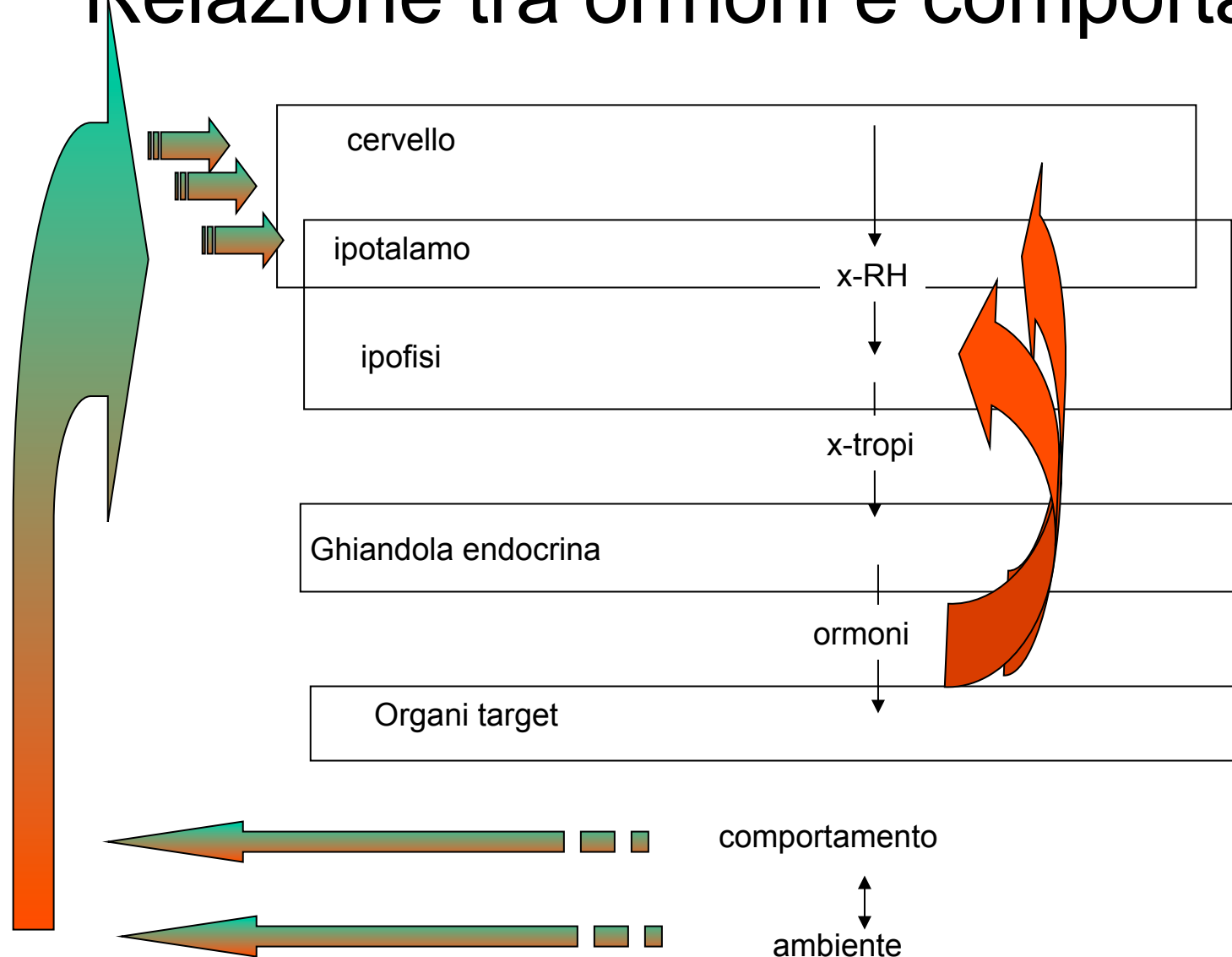


C. CHIAMULERA
Università degli Studi di Verona

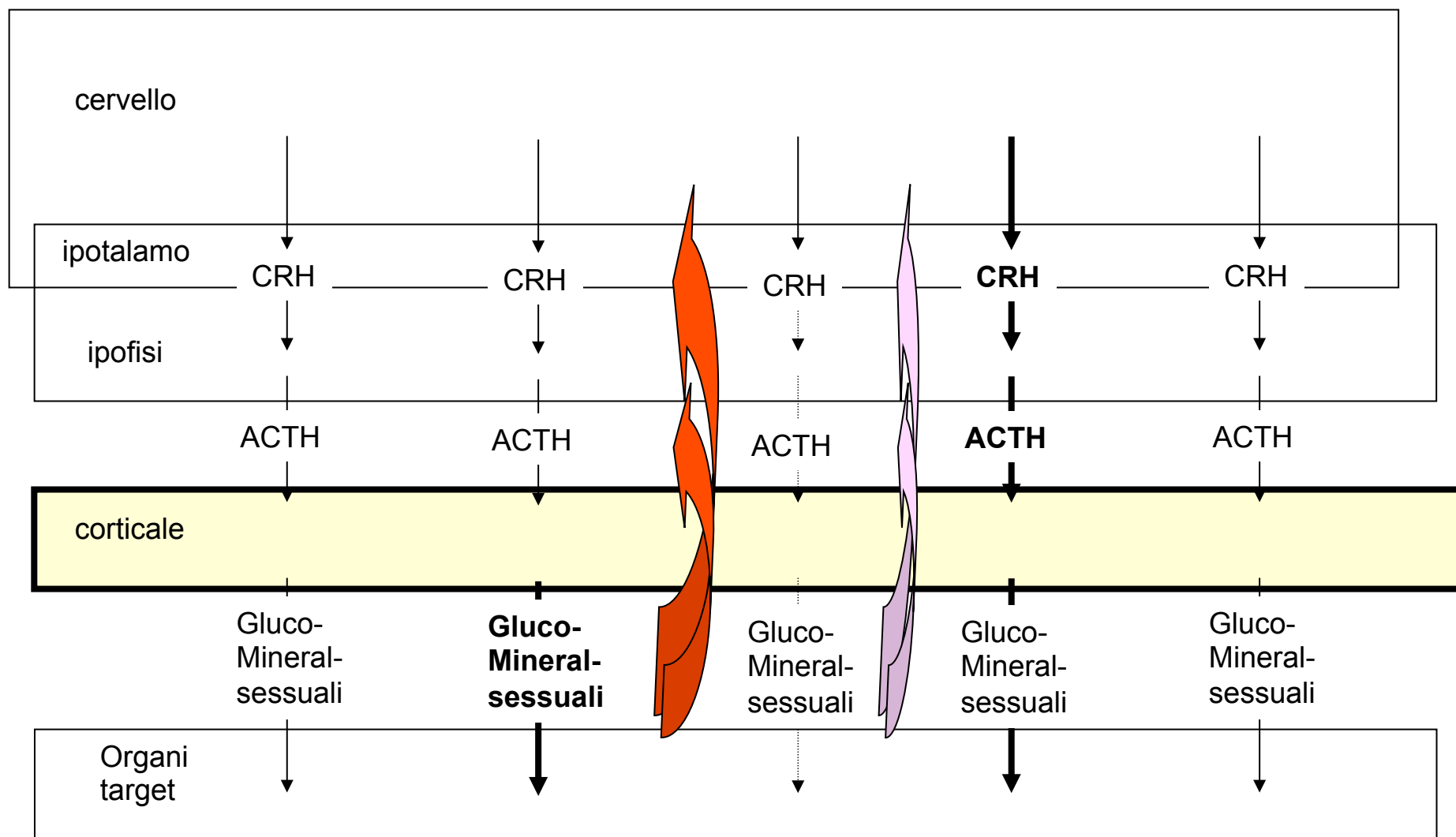
Corso di
“Farmacologia”
FARMACI DEL SISTEMA NERVOVO AUTONOMO E
CORTISONICI

Capitolo 9 e 18 Conforti (Sorbona ed.)

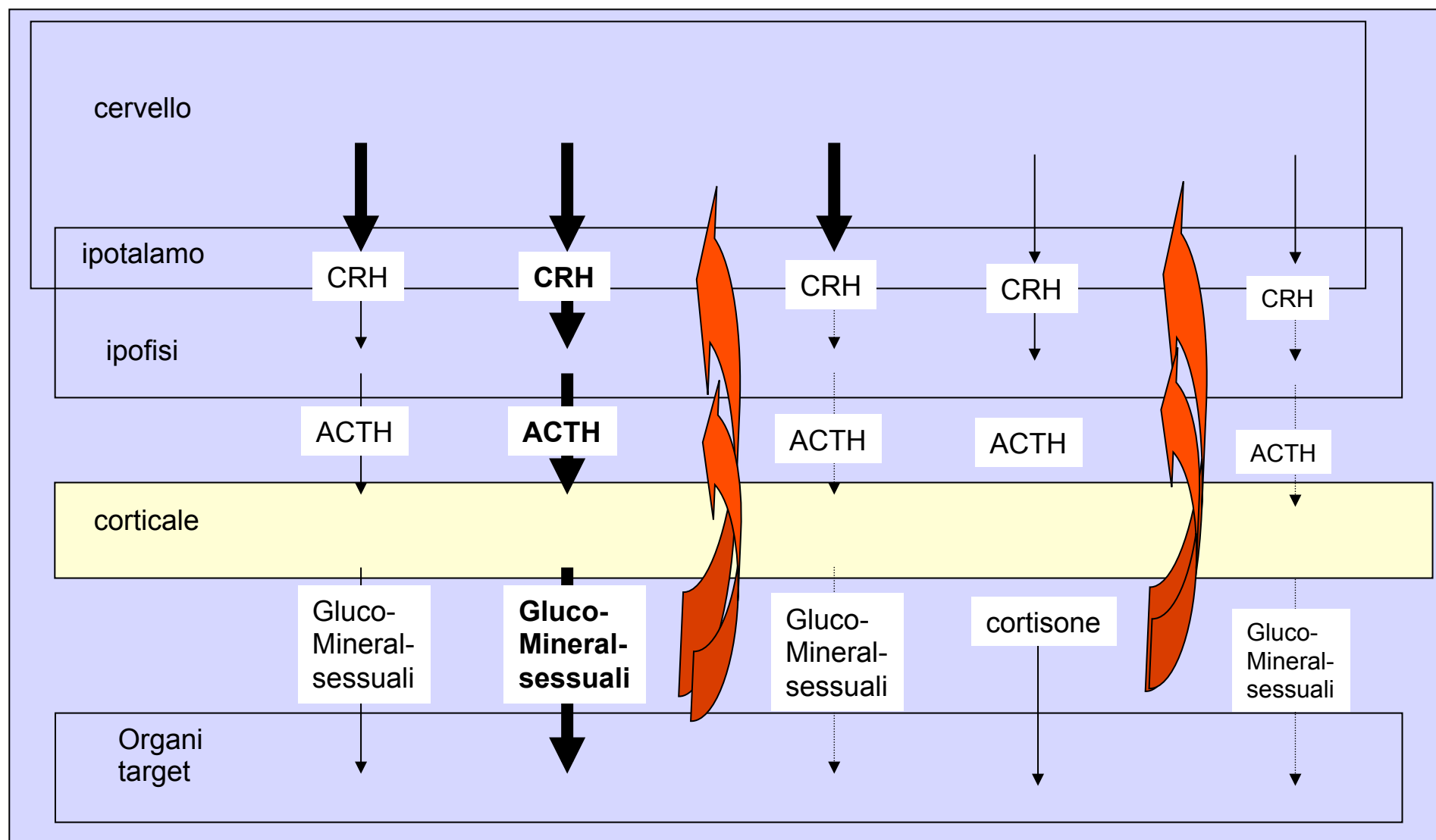
Relazione tra ormoni e comportamento



Ghiandola surrenale: asse ipotalamo-ipofisi-surrene

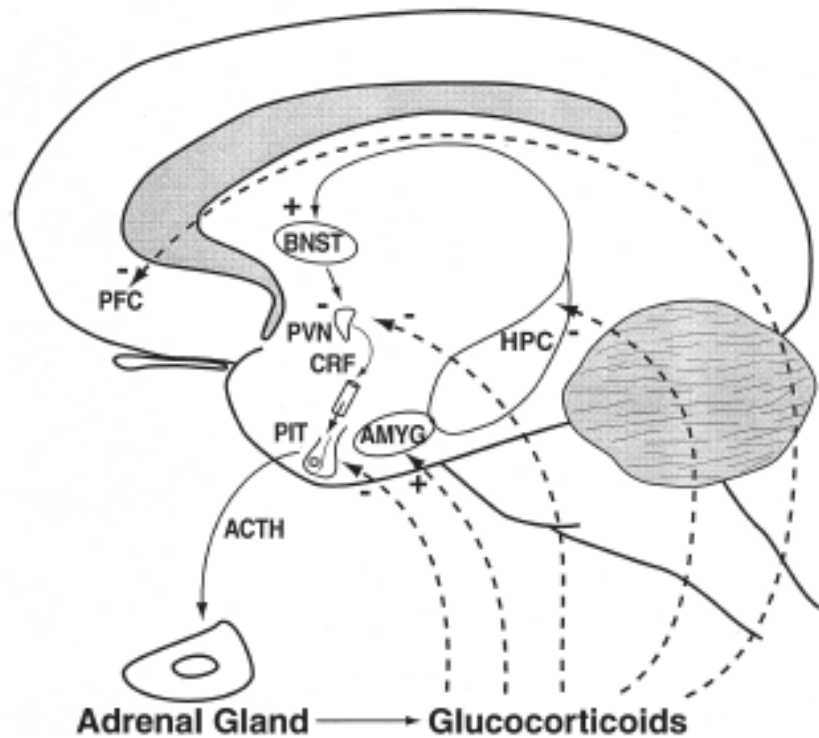


Ghiandola surrenale: Stress & Cortisone

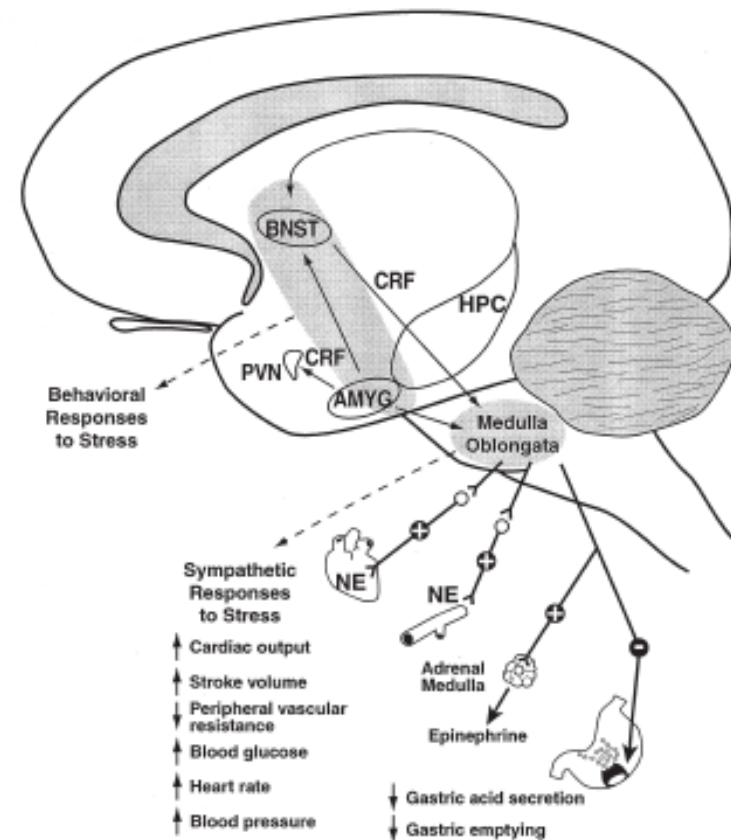


Asse ipotalamo ipofisario e sistema extra-ipofisario dello stress

A Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Brain Stress System



Extra Hypothalamic CRF Brain Stress System



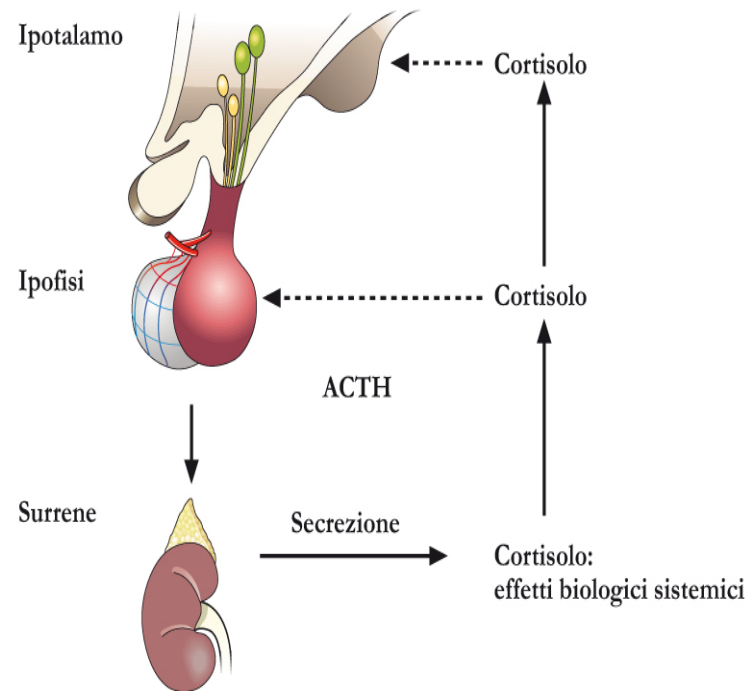


Figura 18.1. Rappresentazione schematica della regolazione della secrezione dei glucocorticoidi attraverso il meccanismo a feedback negativo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Freccie rosse: stimolazione, freccie blu: inibizione.

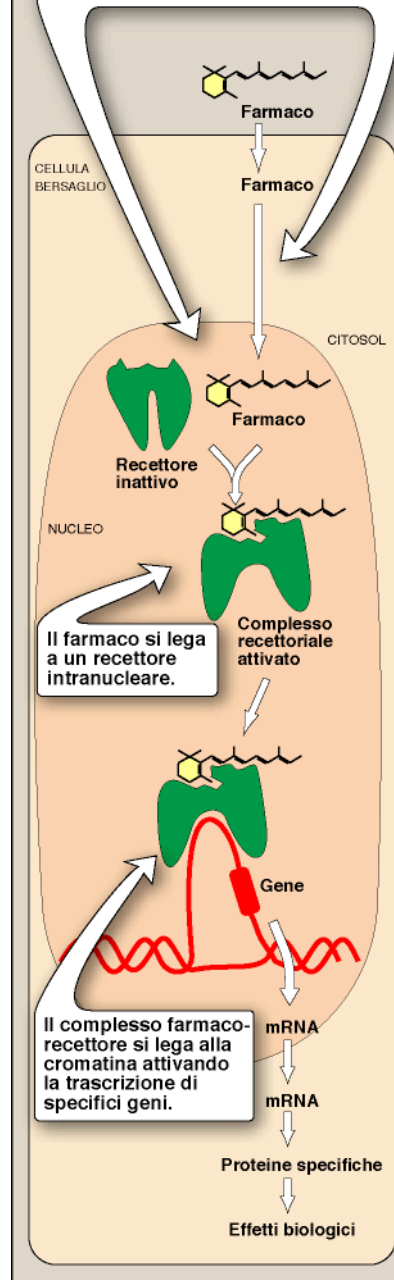
Tabella 18.1. Attività biologica, emivita e dosaggio del cortisolo e di alcuni glucocorticoidi di sintesi.

| | Attività antinfiammatoria relativa | Attività mineralcorticoide relativa | Emivita | | Dose orale equivalente (mg) |
|-------------------------------|--|---|---------------------|------------------|-----------------------------------|
| | | | plasmatica (min) | biologica (h) | |
| Cortisolo (Idrocortisone) | 1 | 1 | 90 | 8-12 | 20 |
| Prednisolone | 4 | 0.8 | 200 | 12-36 | 5 |
| Prednisone | 4 | 0.8 | | 12-36 | 5 |
| 6 α -Metilprednisolone | 5 | 0.5 | 200 | 12-36 | 4 |
| Triamcinolone | 51 | 0 | 200 | 12-36 | 4 |
| Betametasone | 25 | 0 | 300 | 36-72 | 0.75 |
| Desametasone | 25 | 0 | 300 | 36-72 | 0.75 |

Il triamcinolone acetoneide ha un'attività antinfiammatoria topica circa 100 volte superiore a quella del cortisolo.



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



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

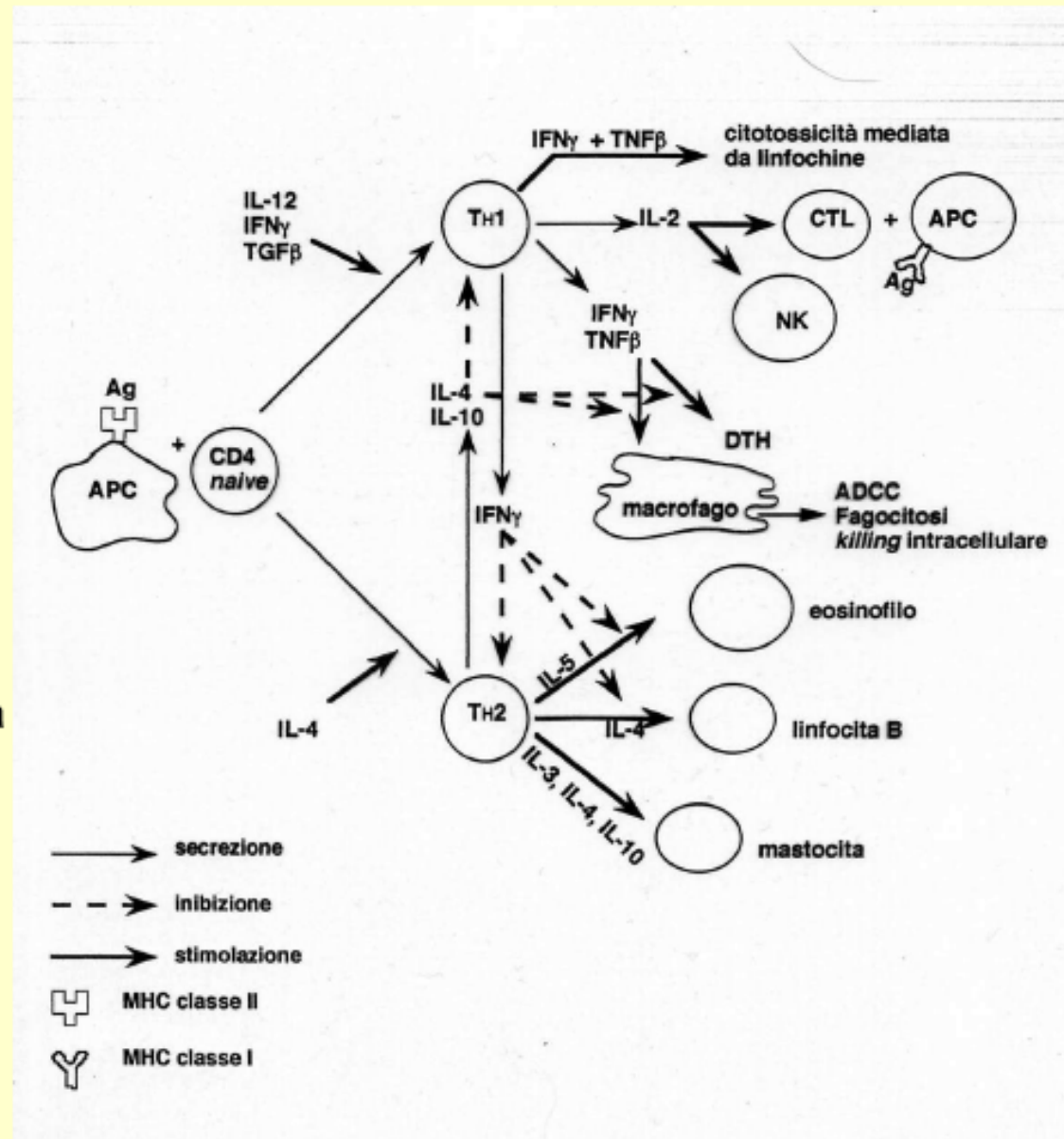
Inibizione produzione di citochine

In particolare:

Inibizione produzione IL-2

Inibizione funzione macrofagica (MIF)

Inibizione processamento antigeni (da inibizione I_fg)



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-inflam-matory | 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. |
| Flucortolone 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)

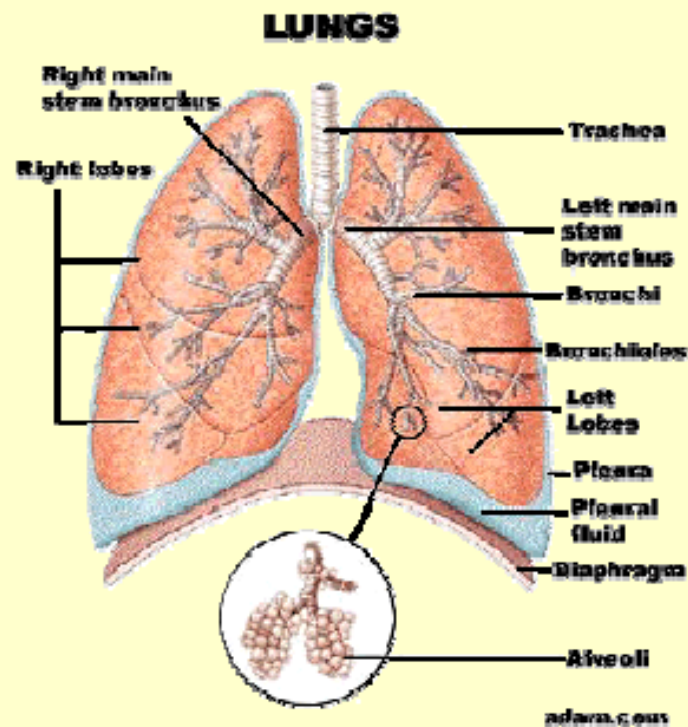
Secrezione ed espettorazione muco

Infiammazione

FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)

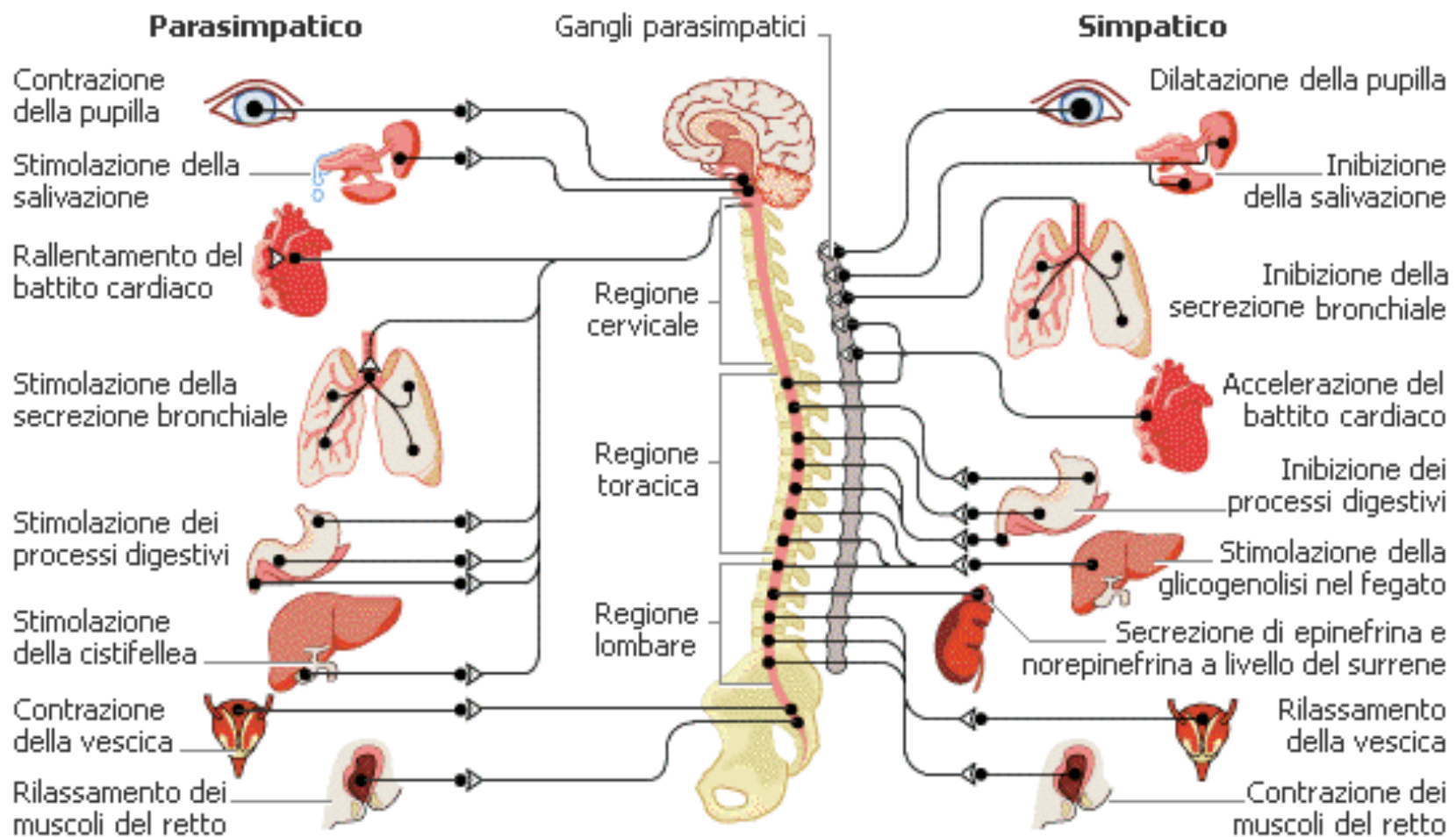


Broncodilatatori

Beta-agonisti

Farmaci anti-muscarinici

Teofillina



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

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

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