



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA

Dipartimento di Neuroscienze,
Psicologia, Area del Farmaco e
Salute del Bambino



Farmacologia Clinica

Prof.ssa Raimondi Laura

a.a. 2019-2020

Antiinfiammatori steroidei

Vie biosintetiche degli ormoni steroidei

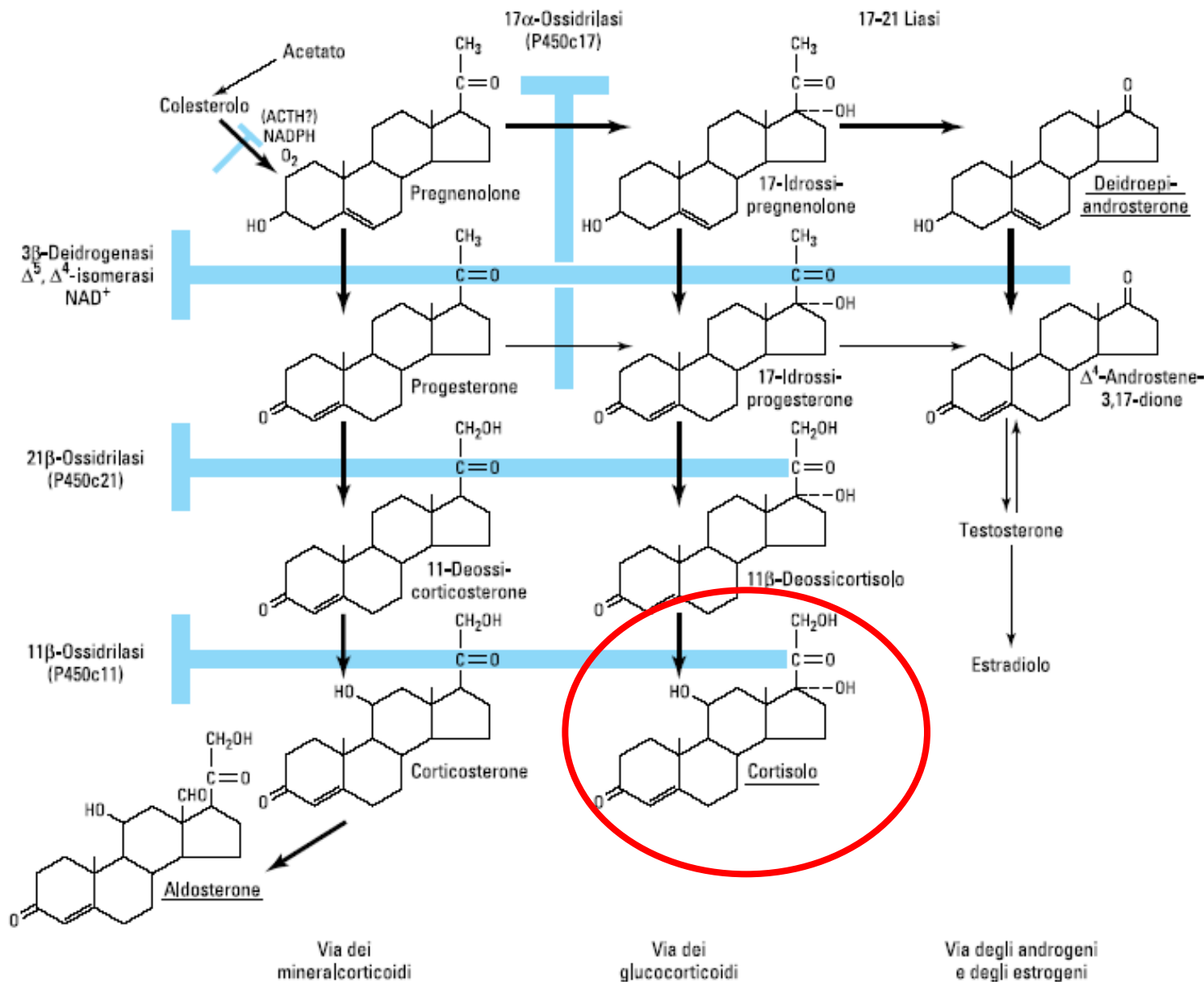
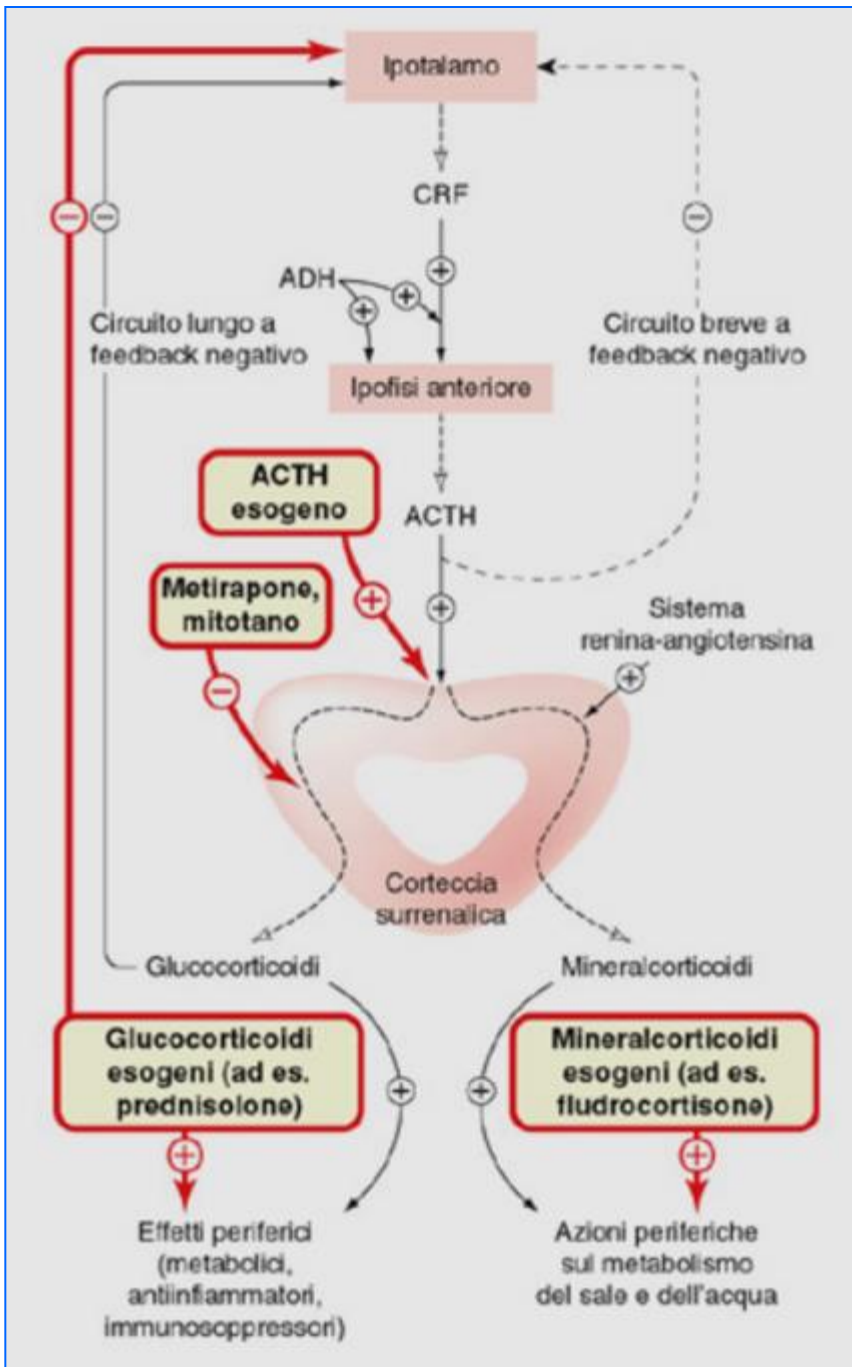


Figura 39-1. Schema delle principali vie nella biosintesi degli ormoni corticosurrenali.

Regolazione della sintesi e secrezione dei corticosteroidi surrenalici

Il circuito di feedback negativo lungo è più importante di quello corto
La concentrazione plasmatica di corticosteroidi ha un ritmo circadiano: è alta al mattino alle 8 e si abbassa la sera-notte.
Risponde inoltre a stress ed all'assunzione di cibo.



Farmacologia dei recettori intracellulari

I recettori intracellulari trasducono il segnale dell'ormone legandosi a sequenze specifiche del DNA contenute nel promotore di specifici geni. In tal modo l'attivazione di questi recettori produce un cambiamento dell'espressione genica della cellula bersaglio

Agonisti endogeni di recettori intracellulari

Ormoni steroidei: Cortisolo

Aldosterone

Estrogeni

Progesterone

Androgeni

Vitamina D

Ormoni tiroidei

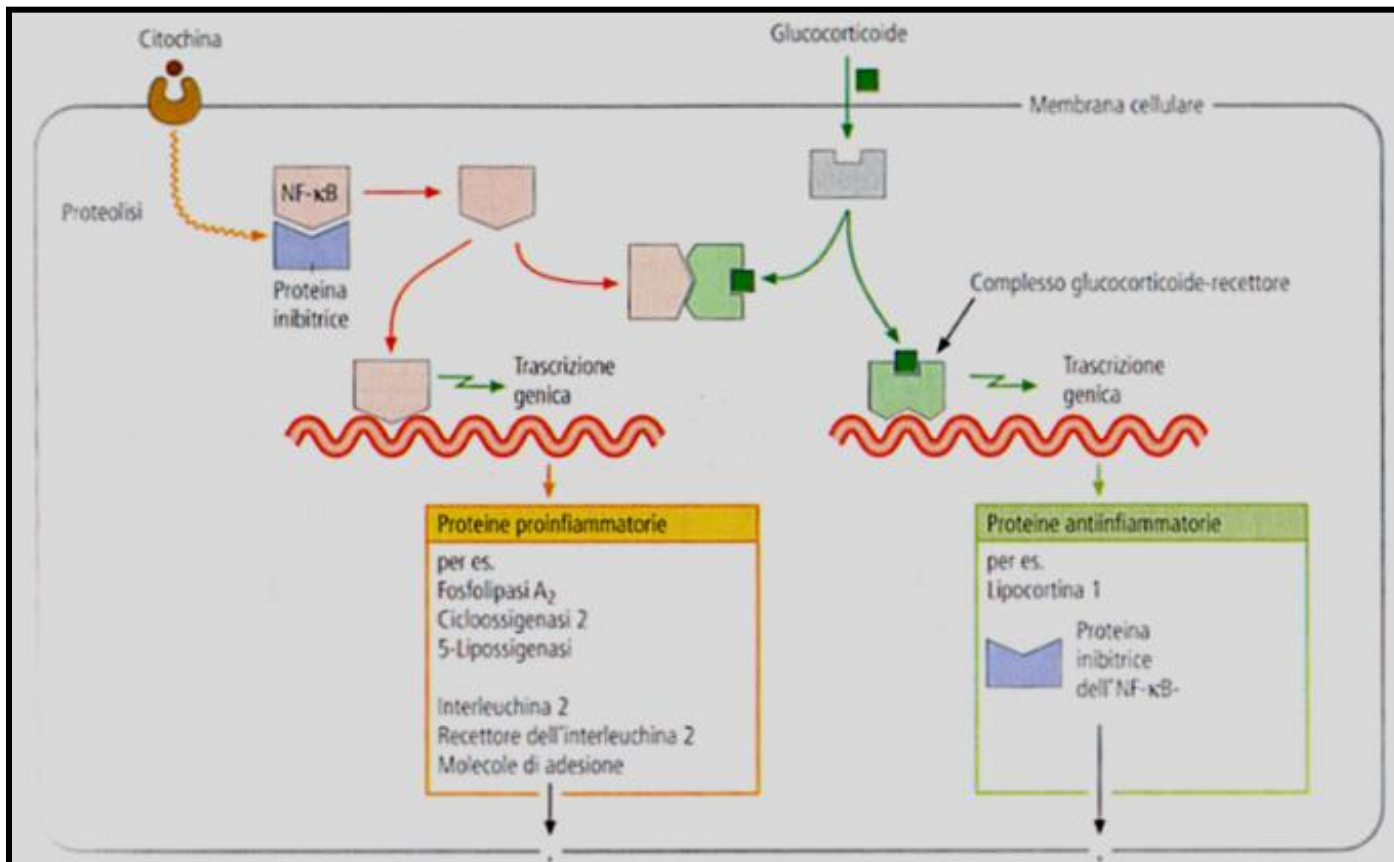
Acido retinoico

I recettori di queste sostanze/ormoni legano il promotore di geni specifici
Il promotore è una sequenza di DNA che generalmente precede la sequenza che codifica il gene. L'attacco al promotore è fondamentale per consentire alla polimerasi di leggere il gene, trascriverlo in mRNA e quindi permettere la produzione della proteina

Struttura del recettore per i glucocorticoidi

Complesso dimerico normalmente complessato a proteine che inibiscono la sua interazione con il DNA

L'agonista provoca una modificazione conformazionale che causa il distacco delle proteine inibitorie e consente la formazione del complessa recettore-DNA-polimerasi



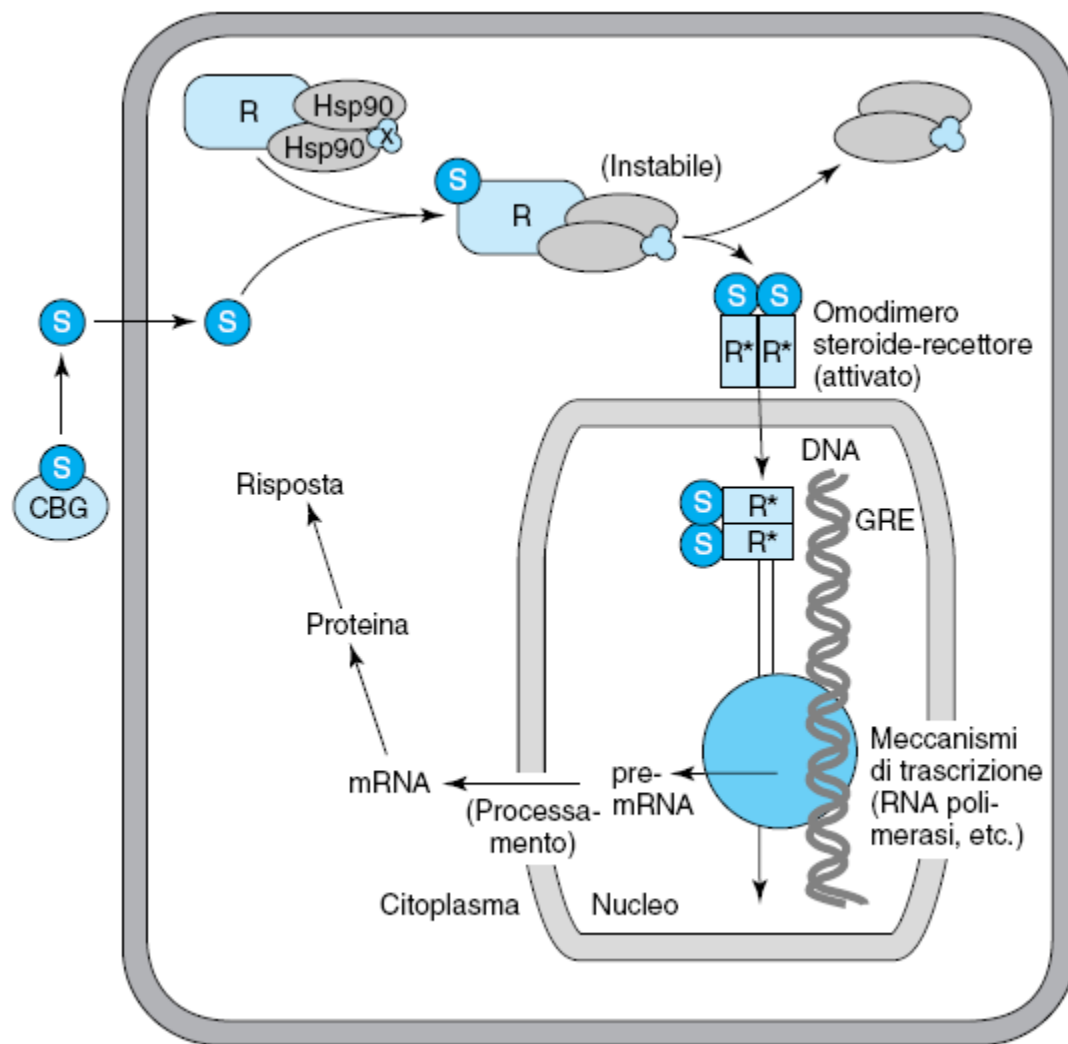
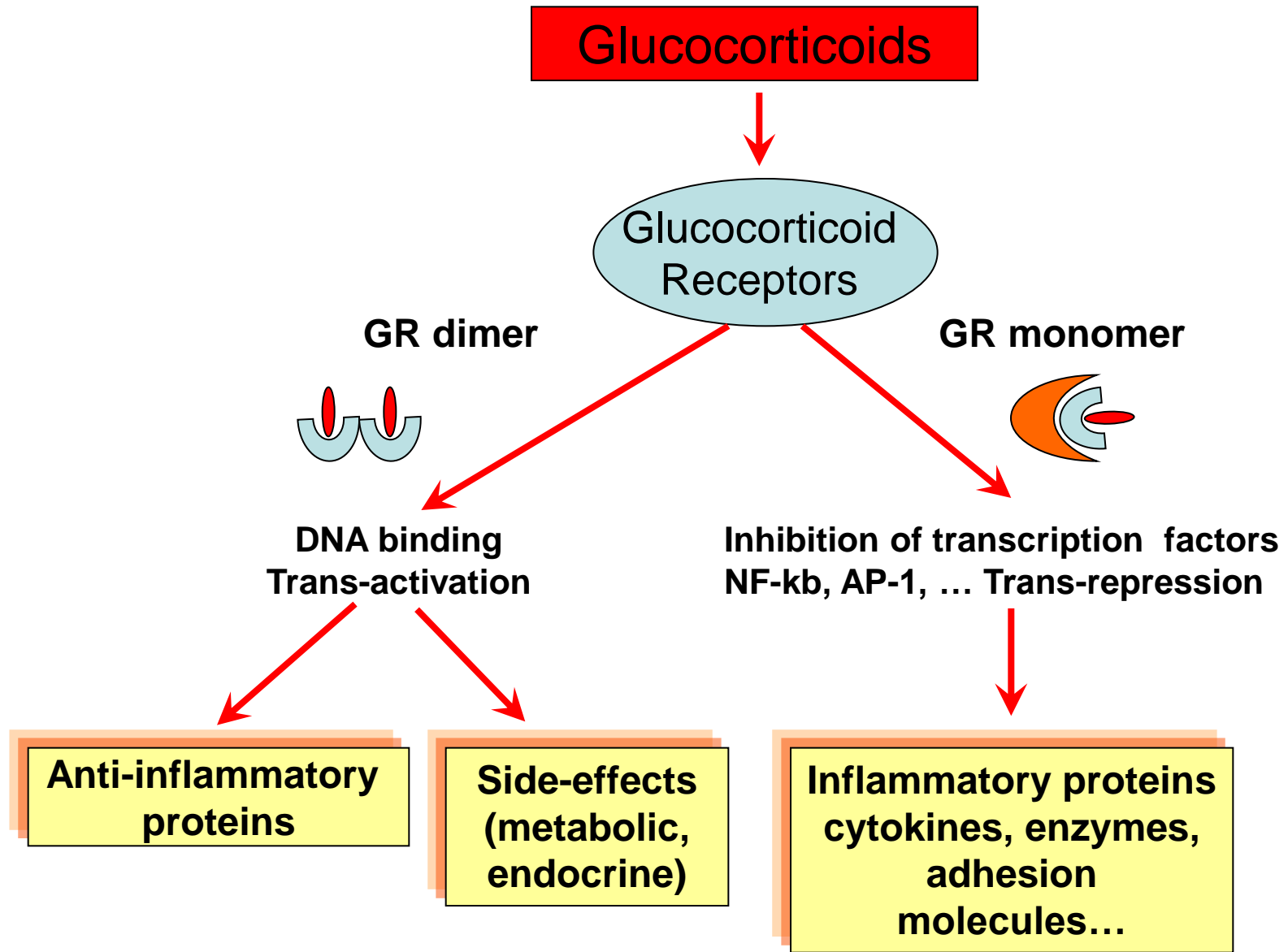


Figura 39-3. Modello di interazione di uno steroide, S (ad es. il cortisolo), ed il suo recettore, R, e gli eventi successivi in una cellula bersaglio. Lo steroide è presente nel sangue in forma legata alla globulina (*corticosteroid-binding globulin*, CBG), ma entra nella cellula in forma libera. Il recettore intracellulare è legato a proteine stabilizzanti, tra cui due molecole di una proteina dello shock termico (*heat shock protein 90*, Hsp90) ed altre indicate con "X" in figura. Questo complesso recettoriale non è in grado di attivare la trascrizione. In seguito alla interazione di una molecola di cortisolo con il recettore si forma un complesso instabile che porta alla dissociazione della Hsp90 e delle altre proteine. Il complesso steroide-recettore è in grado di penetrare nel nucleo dove si lega a sequenze regolatrici del gene (*glucocorticoid response elements*, GRE) e regola la trascrizione da parte della RNA polimerasi II e dei fattori di trascrizione ad essa associati. Molti fattori regolatori (non mostrati in figura) possono essere coinvolti nel promuovere (coattivatori) o inibire (corepressori) la risposta allo steroide. L'mRNA che ne risulta viene trascritto e trasportato nel citoplasma per la sintesi di nuove proteine che sono i mediatori finali della risposta ormonale.



Glucocorticoid-regulated genes

a) Increased gene transcription

- Lipocortin-1 (annexin-1, a PLA2 inhibitor)
- β 2-adrenoceptor
- Secretory leucocyte inhibitory protein
- Clara cell protein (CC10, a PLA2 inhibitor)
- IL-1R2 (decoy receptor)
- IL-1ra (IL-1 receptor antagonist)
- I κ B-a (NF- κ B inhibitor)

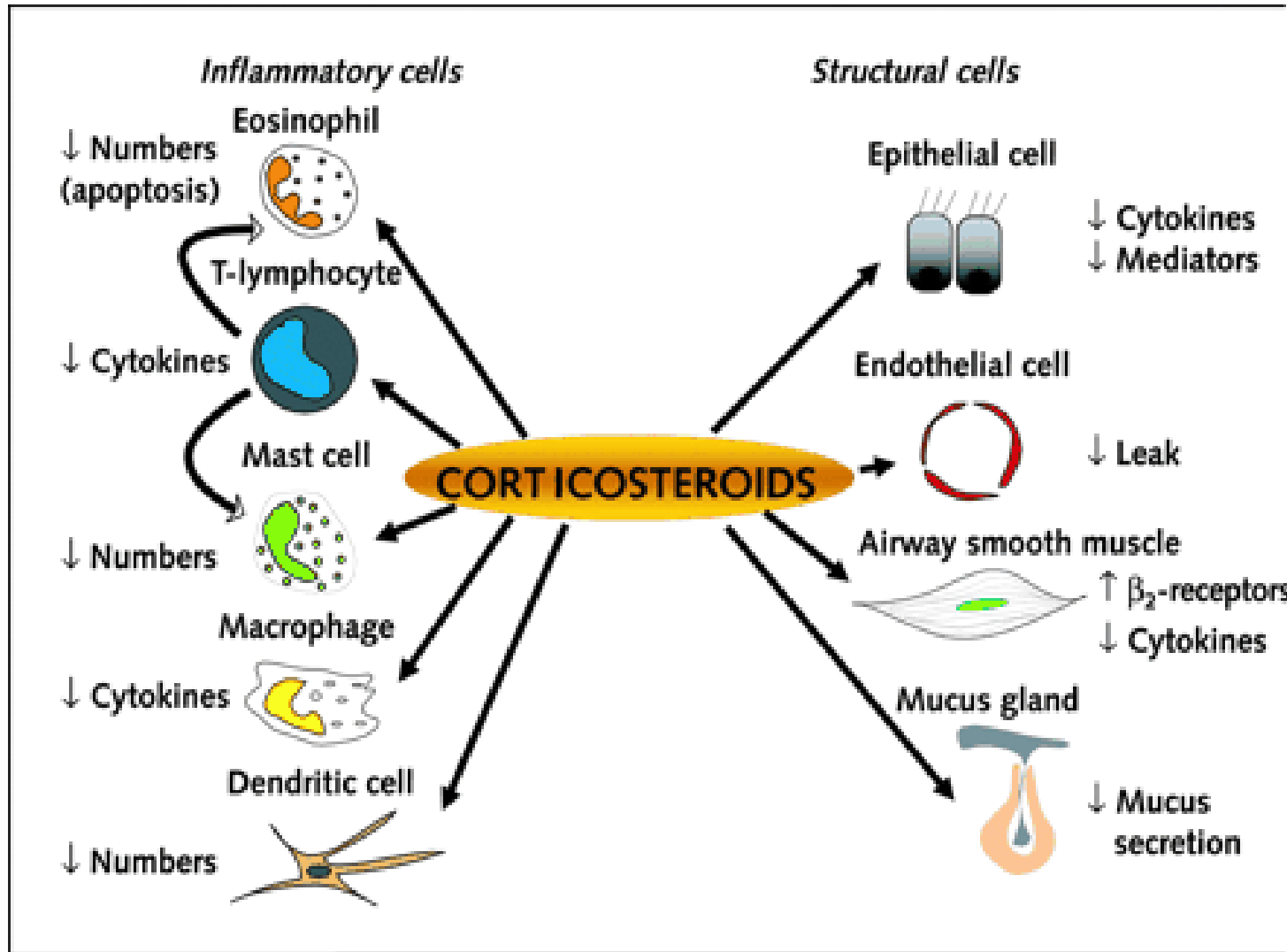
From: Barnes et al., *Ann. Int. Med.*, **139**, 359-370, 2003, adapted

Glucocorticoid-regulated genes

b) Decreased gene transcription

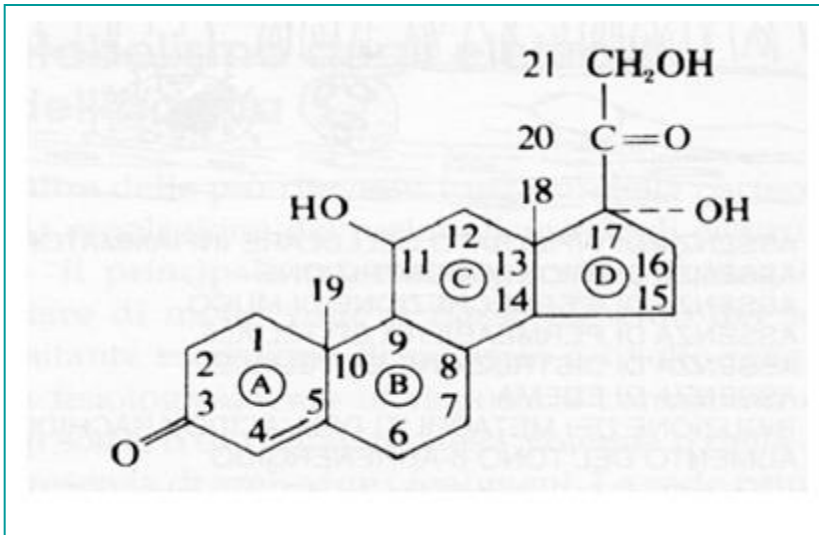
- **Cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-13, TNF-a, GM-CSF, SCF)**
- **Chemokines (RANTES, eotaxin, MIP-1a, MIP-1, MCP-3, MCP-4)**
- **Enzymes (iNOS, COX-2, cPLA2, HDC)**
- **Adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1)**
- **Receptors (Bradykinin-2R, Tachykinin NK₁R and NK₂R)**

From: Barnes et al., *Ann. Int. Med.*, **139**, 359-370, 2003, adapted



Cellular effect of corticosteroids, Barnes et al., *Ann. Int. Med.*, 139, 359-370, 2003

Antinfiammatori steroidei



- Beclometasone***
- Betametasonone***
- Cortisone***
- Desametasonone***
- Desossicorticosterone***
- Fludrocortisone***
- Idrocortisone***
- Metilprednisolone***
- Parametasone***
- Prednisolone***
- Prednisone***
- Triamcinolone***

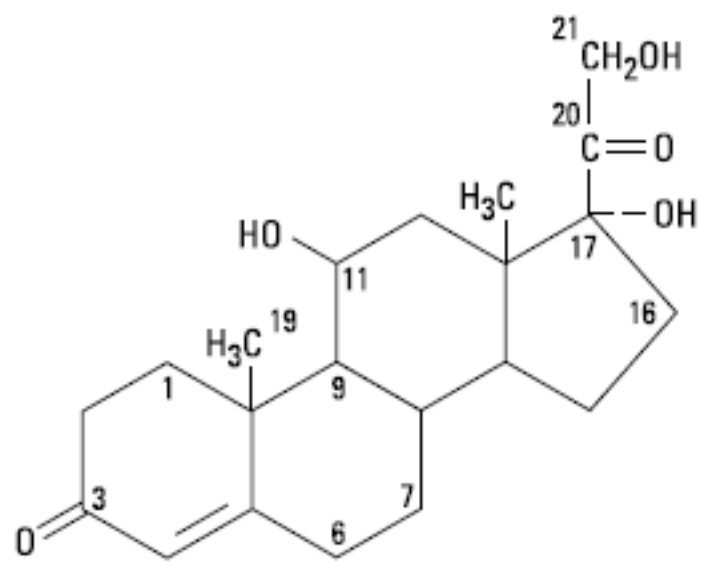
Tabella 39-1. Alcuni glucocorticoidi naturali e sintetici di impiego corrente

Agenti	Attività ¹			Dose orale equivalente (mg)	Impiego (e preparati disponibili)
	Anti-infiammatoria	Topica	Sodio-ritentiva		
Glucocorticoidi a durata di azione da breve ad intermedia					
Idrocortisone (cortisolo)	1	1	1	20	Orale, iniettabile, topico
Cortisone	0,8	0	0,8	25	Orale, iniettabile, topico
Prednisone	4	0	0,3	5	Orale
Prednisolone	5	4	0,3	5	Orale, iniettabile, topico
Metilprednisolone	5	5	0	4	Orale, iniettabile, topico
Meprednisone ²	5		0	4	Orale, iniettabile
Glucocorticoidi a durata d'azione intermedia					
Triamcinolone	5	5 ³	0	4	Orale, iniettabile, topico
Parametasone ²	10		0	2	Orale, iniettabile
Fluprednisolone	15	7	0	1,5	Orale
Glucocorticoidi a durata di azione lunga					
Betametasone	25-40	10	0	0,6	Orale, iniettabile, topico
Desametasone	30	10	0	0,75	Orale, iniettabile, topico
Mineralcorticoidi					
Fludrocortisone	10	10	250	2	Orale, iniettabile, topico
Desossicortone	0	0	20	0	Iniettabile, compresse per impianto

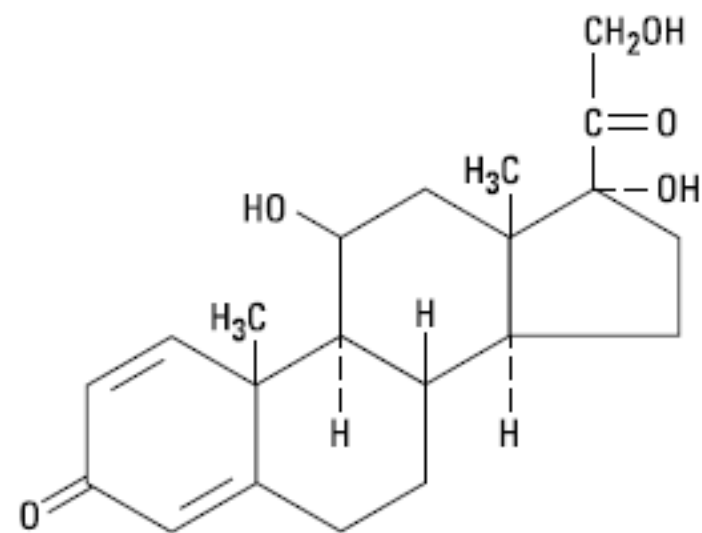
¹ Potenza in rapporto all'idrocortisone.

² Fuori degli USA.

³ Acetonide: fino a 100.

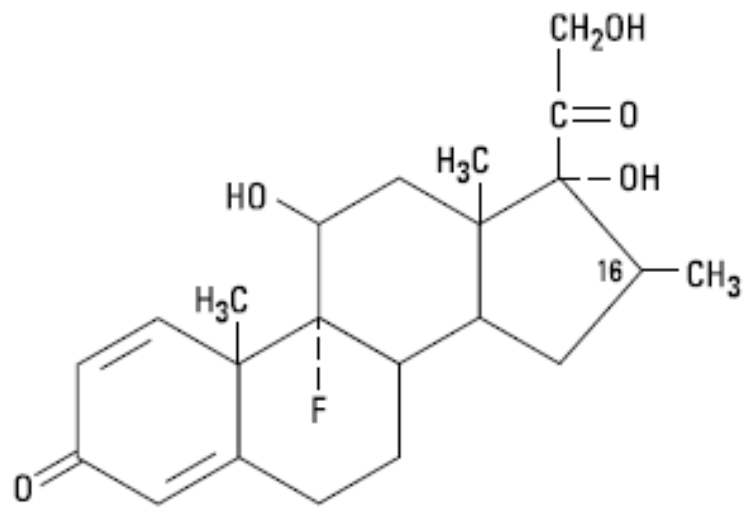


Idrocortisone

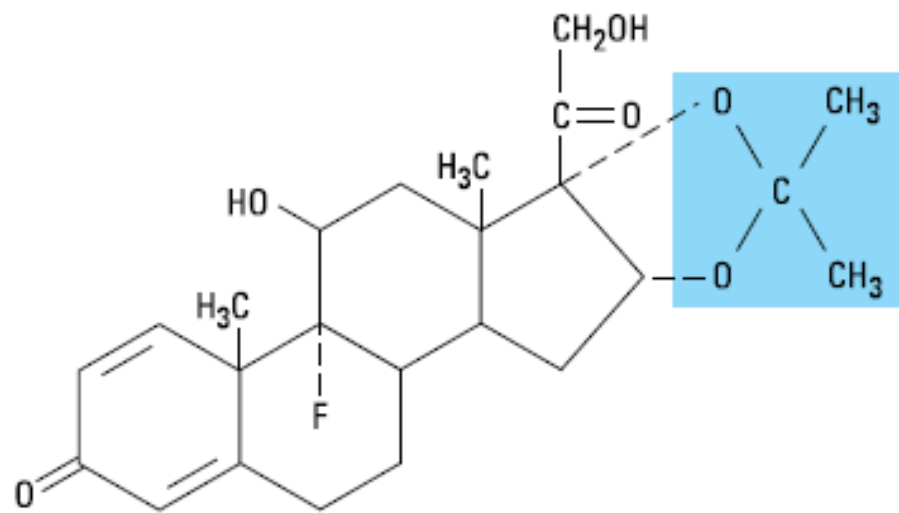


Prednisolone

Figura 39-4. Struttura chimica di alcuni glucocorticoidi. I composti con il gruppo acetone (ad es. il triamcinolone acetone) posseggono un' aumentata attività di superficie e sono indicati per uso dermatologico. Il desametasone è identico al betametasone salvo che per la configurazione del gruppo metilico in C16. Nel betametasone il radicale è in posizione beta (cioè sporgente verso l'alto rispetto al piano della molecola); nel desametasone è invece in posizione alfa (cioè sporgente verso il basso).



Betametasone



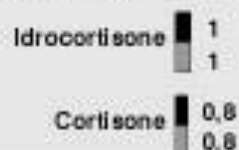
Triamcinolone (gruppo acetonide evidenziato)

Figura 39-4. Struttura chimica di alcuni glucocorticoidi. I composti con il gruppo acetonide (ad es. il triamcinolone acetonide) posseggono un' aumentata attività di superficie e sono indicati per uso dermatologico. Il desametasone è identico al betametasone salvo che per la configurazione del gruppo metilico in C16. Nel betametasone il radicale è in posizione beta (cioè sporgente verso l'alto rispetto al piano della molecola); nel desametasone è invece in posizione alfa (cioè sporgente verso il basso).

Ad azione breve



Glucocorticoidi ad azione breve



■ Effetto antinfiammatorio
■ Effetto di ritenzione salina

Ad azione intermedia



Glucocorticoidi ad azione intermedia



Ad azione lunga



Glucocorticoidi ad azione lunga



Mineralcorticoidi



Glucocorticoidi: effetti metabolici

METABOLISMO DEI CARBOIDRATI E DELLE PROTEINE

- Stimolano la **gluconeogenesi** e stimolano la **glicogenosintesi epatica**.
- Diminuiscono la captazione e l'utilizzo del glucosio nei tessuti: **aumento della glicemia** e della secrezione di insulina
- Aumentano il catabolismo delle proteine.

METABOLISMO LIPIDICO

- Attivano la **lipolisi**
- Inducono la **ridistribuzione del grasso** corporeo al collo, spalle e viso

METABOLISMO DEL CALCIO

- Riducono l'assorbimento del Calcio** e la sintesi del collagene con riduzione della crescita ossea e induzione di osteoporosi

Glucocorticoidi: azioni antiinfiammatorie e immunosoppressive

Riducono le manifestazioni dell'infiammazione per:

- **Diminuzione** del numero, distribuzione e attività dei **leucociti periferici** che solitamente migrano nei tessuti infiammati. Diminuzione del numero dei **monociti**, dei **linfociti T e B**.

- **Riduzione delle funzioni** dei **leucociti** e dei **macrofagi** tra cui la capacità di rispondere ad antigeni e mitogeni

- **Diminuiscono** la produzione di **citochine** infiammatorie, di **PG** e leucotrieni, del fattore attivante le piastrine, dell'istamina

Riducono la produzione di anticorpi

Riducono l'infiammazione cronica e le reazioni autoimmuni.

Glucocorticoidi: effetti cardiovascolari

Diminuzione dell'escrezione renale del Na

Aumento delle sensibilità dei vasi alle sostanze vasoattive come l'angiotensina II.

Questi due effetti possono dare ipertensione

Glucocorticoidi: effetti sull'osso

Inibizione dell'attività degli osteoblasti

Inibizione dell'assorbimento del Ca

Stimolazione della secrezione del paratormone (PTH) che agisce sugli osteoclasti aumentando il riassorbimento osseo.

Il risultato è una diminuzione della densità dell'osso

Principali usi terapeutici dei corticosteroidi

a) Patologie endocrine

Terapia sostitutiva dell'insufficienza surrenalica primaria e secondaria (Morbo di Addison)

b) Patologie non endocrine

Malattie reumatiche (Lupus e. sistemico, poliartrite nodosa, artrite a cellule giganti, osteoartrite, artrite reumatoide, sindromi vasculitiche, cardite reumatica)

Asma bronchiale e BPCO

Malattie allergiche

Malattie renali (Sindrome nefrotica, glomerulonefrite membranosa e membranoproliferativa)

Malattie infettive (Polmonite da *Pneumocystis carinii*, meningite da *H. influenzae* tipo B)

Malattie cutanee (Dermatosi su base allergica)

Malattie oculari (iriti, uveiti)

Come immunodepressori (profilassi del rigetto del trapianto di organi)

Principali usi terapeutici dei corticosteroidi

b) Patologie non endocrine

Malattie gastrointestinali (Colite ulcerosa cronica, Malattia di Crohn)

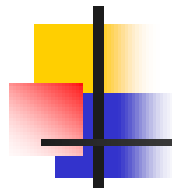
Malattie epatiche (Epatite cronica su base autoimmune attiva)

Malattie neoplastiche (Leucemia linfatica acuta, linfoma) e come antiemetici in associazione alla chemioterapia antineoplastica

Edema cerebrale (Neoplasie, parassiti, traumi e accidenti vascolari?)

Altre malattie (Sarcoidiosi, trombocitopenia, anemia emolitica su base autoimmune, stroke e lesioni del m. spinale, trapianti d'organo)

In ostetricia per accelerare la maturazione del polmone in caso di parto prematuro.



Functions - inflammation & immunity

- Anti-inflammatory & immunosuppressive
 - Recruits neutrophils
 - Inhibits prostaglandin & leukotrine synthesis
 - Inhibits expression of COX-II
 - ↑ transcription of genes coding for anti-inflammatory proteins & upregulation cytokine receptor expression
 - ↑ IL-10, lipocortin-1, neutral endopeptidase
 - ↓ phospholipase A2 & cyclo-oxygenase type2 → ↓ prostaglandins & leukotrines
 - ↓ IL-1,3,4,5,8 ; TNF- α → ↓ inflammation due to cytokines
 - induction of endonucleases → apoptosis in eosinophils & lymphocytes
 - Inhibits leukocyte & macrophage functions

Alcuni parametri farmacocinetici dei glucocorticoidi

- L'assorbimento per via orale è buono.
- Alcune molecole (v. diapositiva precedente) sono somministrate anche per via e.v. o i.m. (anche in forme farmaceutiche a cessione protratta).
- Dopo l'assorbimento, i corticosteroidi si legano (90% c.a.) a proteine plasmatiche (α globuline specifiche - CBG- o transcortina ed albumina).
- Sono metabolizzati nel fegato per inserzione di atomi di ossigeno o di idrogeno e quindi coniugazione a formare derivati idrosolubili.
- L'escrezione è prevalentemente renale.

Effetti collaterali dei cortisonici

Euforia

(sebbene alcune volte siano colti da depressione o sintomi psicotici, e labilità emotiva)

Gobba di bufalo

(Ipertensione)

Assottigliamento della pelle

Gambe e braccia sottili: distruzione

Anche:

Osteoporosi

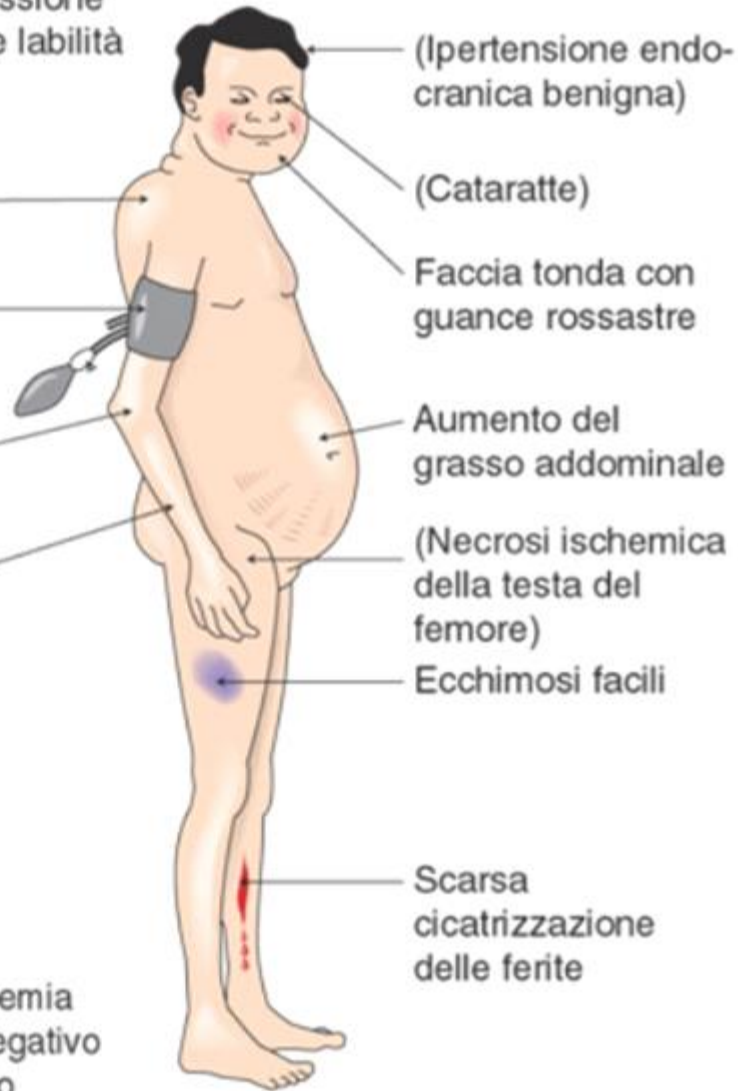
Tendenza all'iperglicemia

Bilancio dell'azoto negativo

Aumento dell'appetito

Aumento della sensibilità alle infezioni

Obesità



(Ipertensione endocranica benigna)

(Cataratte)

Faccia tonda con guance rossastre

Aumento del grasso addominale

(Necrosi ischemica della testa del femore)

Ecchimosi facili

Scarsa cicatrizzazione delle ferite

SOPPRESSIONE CORTICOSURRENALICA

Quando un cortisonico viene somministrato per un periodo prolungato si verifica la soppressione della funzione corticosurrenalica.

La sospensione della terapia deve quindi essere effettuata lentamente. Sono generalmente necessari 2-3 mesi per il ripristino della funzione ipofisaria mentre la produzione di cortisolo può richiedere anche 6-9 mesi per tornare alla normalità.

Se la dose viene ridotta troppo rapidamente possono ripresentarsi i sintomi della malattia con maggiore intensità.

Controindicazioni all'uso dei cortisonici

- Ulcera
- Cardiopatie
- Ipertensione con insufficienza cardiaca
- Infezioni
- Diabete
- Psicosi
- Osteoporosi
- Glaucoma

Precauzioni durante l'uso dei cortisonici

I pazienti vanno osservati per la comparsa di:

- iperglicemia
- glicosuria
- ritenzione di sodio e edemi
- ipertensione
- ipokalemia
- ulcera peptica
- osteoporosi
- infezioni

Tabella 39-2. Alcune indicazioni terapeutiche dei glucocorticoidi in patologie extrasurrenaliche

Patologia	Esempi
Reazioni allergiche	Edema angioneurotico, asma, punture di insetto, dermatiti da contatto, reazioni da farmaci, rinite allergica, malattia da siero, orticaria
Disturbi collageno-vascolari	Arterite giganto-cellulare, lupus eritematoso, sindromi miste del tessuto connettivo, polimiosite, polimialgia reumatica, artrite reumatoide, arterite temporale
Malattie oculari	Uveite acuta, congiuntivite allergica, coroidite, neurite ottica
Disturbi gastrointestinali	Malattia infiammatoria intestinale, morbo celiaco, necrosi epatica subacuta
Disturbi ematologici	Anemia emolitica acquisita, anemia emolitica autoimmune, porpora allergica acuta, porpora idiopatica trombocitopenica, leucemia, mieloma multiplo
Infiammazioni sistemiche	Sindrome di difficoltà respiratoria acuta; (una terapia sostenuta con dosaggio moderato accelera la ripresa e diminuisce la mortalità)
Infezioni	Setticemia da batteri gram-negativi; i glucocorticoidi sono alle volte utili per sopprimere una risposta infiammatoria eccessiva
Infiammazioni ossee ed articolari	Artrite, borsite, tenosinovite
Disturbi neurologici	Edema cerebrale (dosi elevate di desametasone sono somministrate dopo interventi chirurgici al cervello, per ridurre l'edema cerebrale postoperatorio), sclerosi multipla
Trapianti d'organo	Prevenzione e trattamento della sindrome di rigetto (effetto immunosoppressivo)
Malattie polmonari	Polmonite da aspirazione, asma bronchiale, prevenzione della sindrome respiratoria infantile da distress, sarcoidosi
Disturbi renali	Sindrome nefrosica
Malattie cutanee	Dermatite atopica, dermatosi, lichen simplex cronico (neurodermatite localizzata), micosi fungoide, pemfigo, dermatite seborroica, xerosi
Malattie della tiroide	Esoftalmo maligno, tiroidite subacuta
Altre	Ipercalcemia, malattia da altitudine

Usi clinici dei corticosteroidi in reumatologia

- Indicati nelle connettiviti reumatiche, nelle vasculiti, nella polimialgia reumatica, nel reumatismo articolare acuto
- Nell'artrite reumatoide sono i farmaci di seconda scelta: prescritti nei casi non controllabili con i FANS o con i farmaci antiinfiammatori ad azione lenta
- Possono essere somministrati per via intraarticolare nelle forma artrosiche con componente essudativa

Scelta dei corticosteroidi in reumatologia

- L'esperienza clinica è orientata verso cortisonici ad azione intermedia (es: il 6-metilprednisolone) che, se presi al mattino in singola dose, sono in grado di contrastare la malattia nell'arco delle 24 h
- Gli steroidi ad azione breve (cortisolo) non sono in grado di contrastare la malattia per le 24 h
- Gli steroidi ad azione prolungata (betametasona, desametasona, parametasona) causano più facilmente il Cushing iatrogeno