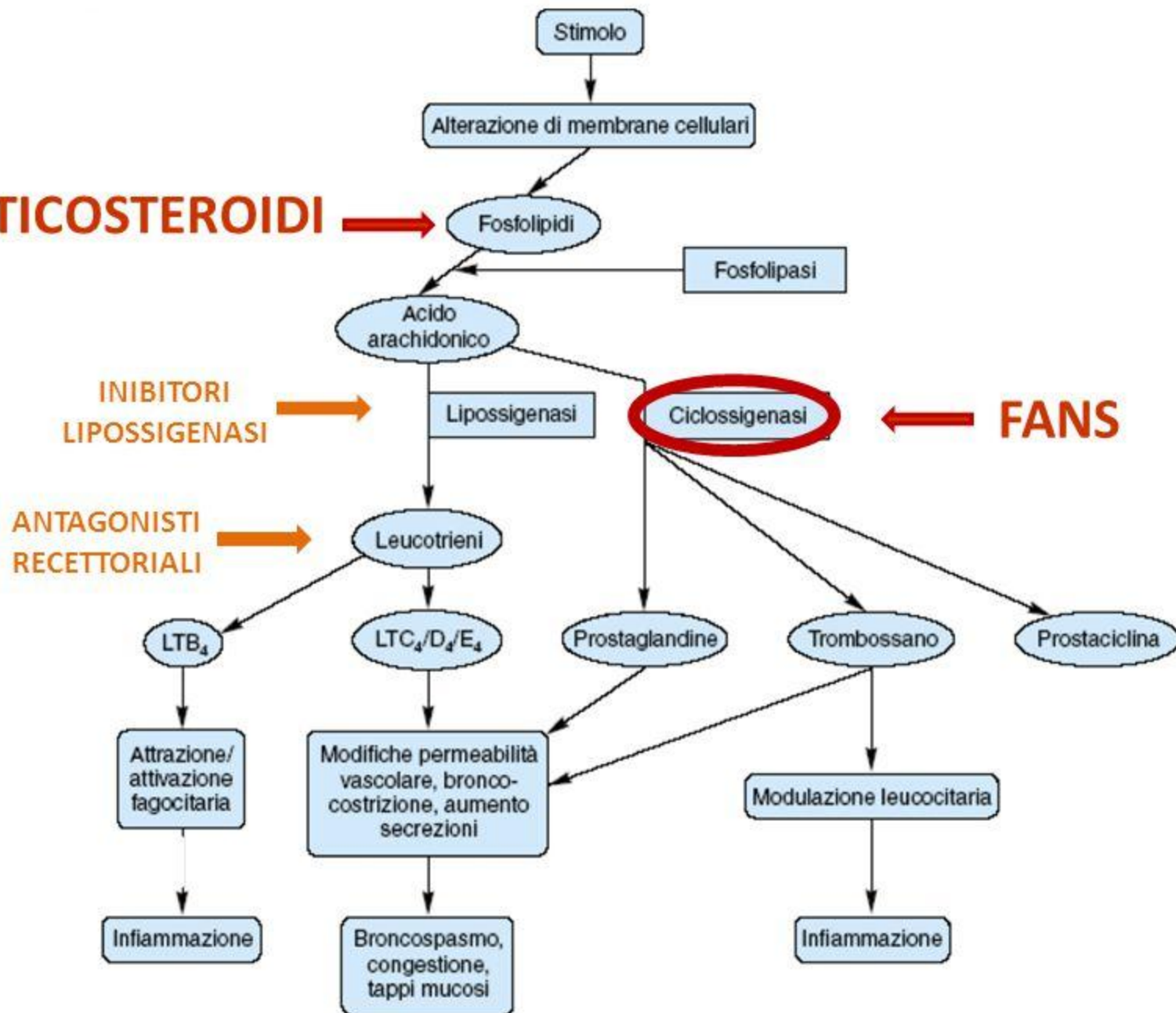


**I contsonici**

# CORTICOSTEROIDI



## Corticosteroide

Corticosteroidi sono un gruppo di ormoni, prodotti dalla corteccia delle ghiandole surrenali, appartenenti alla classe degli steroidi. Si possono far derivare tutti da successive degradazioni della catena laterale del colesterolo.

I corticosteroidi sono coinvolti in una varietà di meccanismi fisiologici, inclusi quelli che regolano l'infiammazione, il sistema immunitario, il metabolismo dei carboidrati, delle proteine, il livello di elettroliti nel sangue.

Si dividono in:

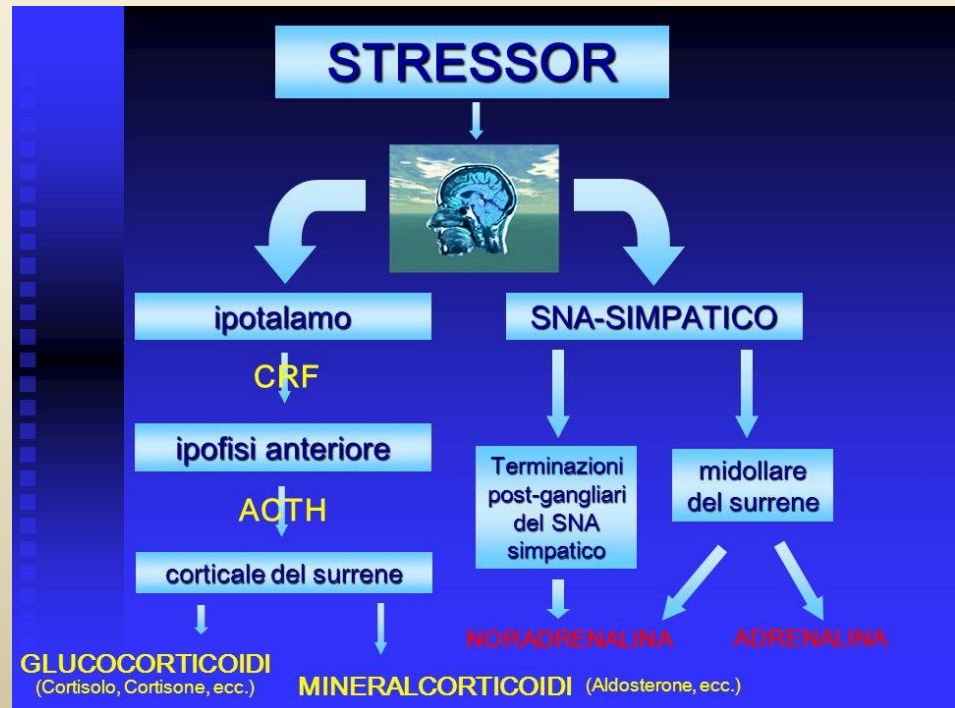
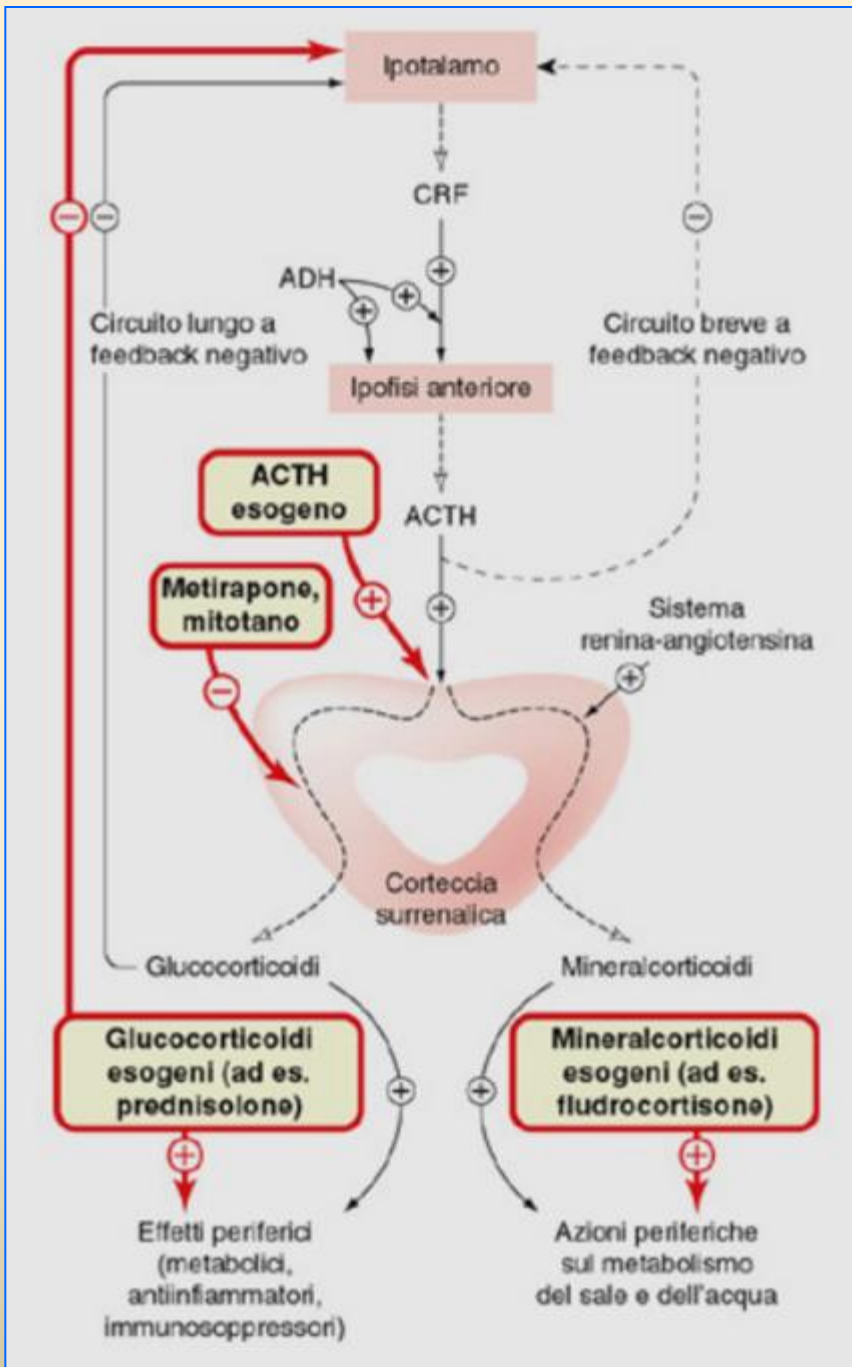
Glucocorticoidi come il cortisolo che controlla il metabolismo di carboidrati, grassi e proteine.

Mineralcorticoidi come l'aldosterone che controlla i livelli di elettroliti e la quantità di acqua presenti nel sangue.

Androgeni responsabili dei caratteri sessuali secondari.

# 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.



## 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

# Gli steroidi di sintesi utilizzati in farmacologia sono glucocorticoidi

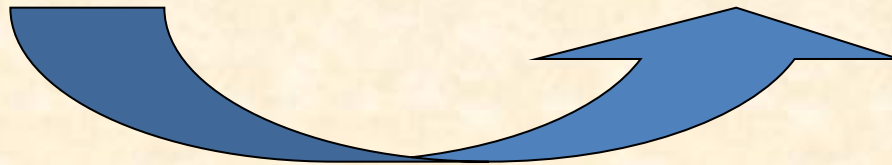
## Effetti biologici

sistema immunitario

flogosi

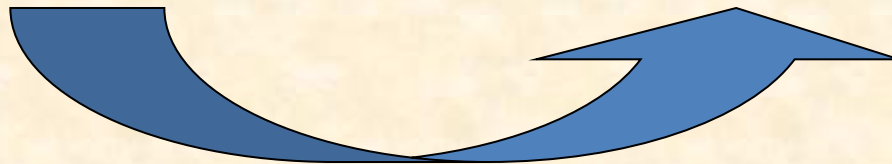


risposta immunitaria



tessuto connettivo

Fibroblasti: flogosi - risposta immunitaria





# Uso clinico dei corticosteroidi

*-Terapia sostitutiva*

*-Terapia antiinfiammatoria/immunosoppressiva*

1) *asma bronchiale (via inalatoria o sistemica)*

2) *patologie infiammatorie della pelle, naso, occhio orecchio (via topica)*

3) *stati di ipersensibilità (reazioni allergiche)*

4) *malattie autoimmuni (connettiviti, artriti reumatoidi, malattie infiammatorie dell'intestino, anemie emolitiche, polimiositi, arteriti)*

5) *per prevenire il rigetto di trapianti (organi o midollo)*

# Uso clinico dei corticosteroidi (segue)

*-Nelle malattie **neoplastiche***

- 1) in associazione a farmaci citotossici nel trattamento di tumori (**Hodgkin, leucemie**)*
- 2) per ridurre l'edema cerebrale in pazienti con metastasi o tumori cerebrali*
- 3) componente antiemetico in associazione con chemioterapici*

# MECCANISMO D'AZIONE DEI CORTICOSTEROIDI

*I corticosteroidi interagiscono con recettori intracellulari modificando la trascrizione genica, inducendo o inibendo la sintesi di diverse proteine, per lo più enzimi.*

## *Azione antiinfiammatoria:*

*-aumento della sintesi di lipocortina-1 con conseguente blocco della produzione di tutti gli eicosanoidi e del PAF*

*-inibizione selettiva della trascrizione della COX<sub>2</sub>*

# *Meccanismo antiinfiammatorio*

**Lipidi di membrana**

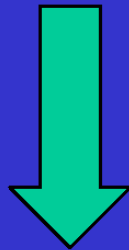
Fosfolipasi A<sub>2</sub>



*Lipocortina-1*

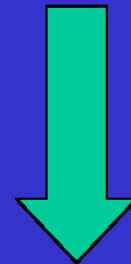
**Acido arachidonico**

Lipossigenasi



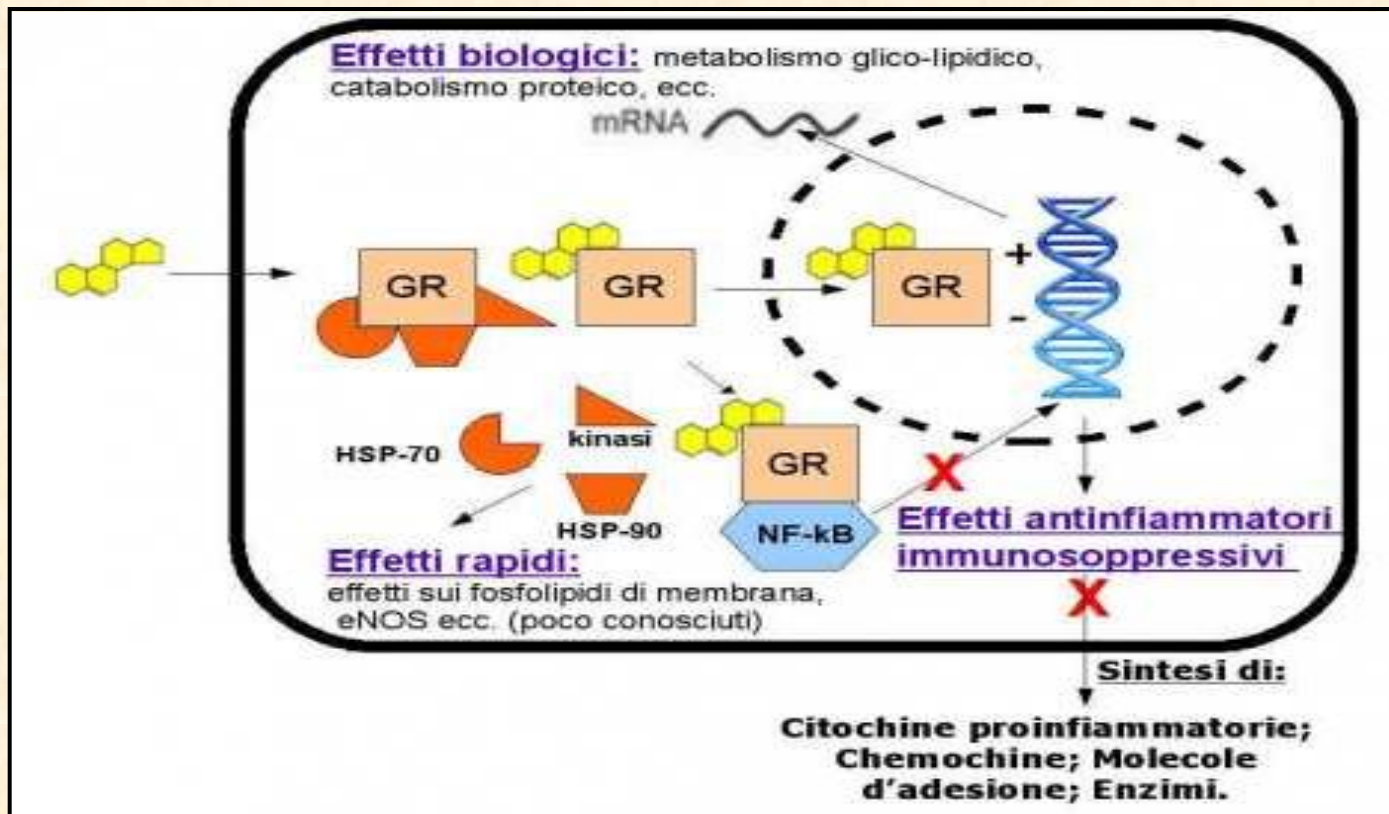
**Leucotrieni**

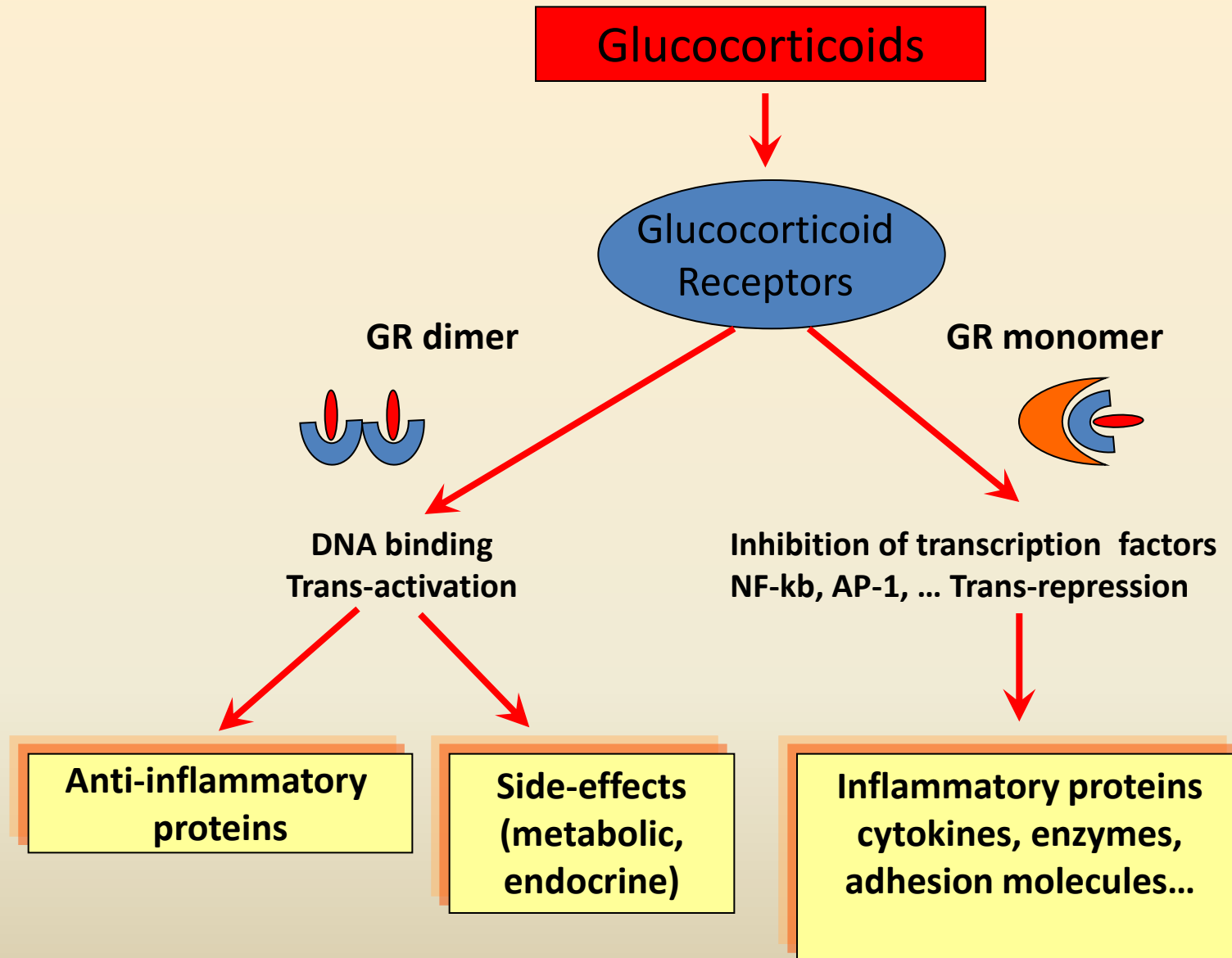
Ciclossigenasi  
COX<sub>1</sub> e COX<sub>2</sub>



**Prostaglandine**  
**Prostaciclina**  
**Trombossano**

I glucocorticoidi penetrano nella cellula e si legano al loro recettore citoplasmatico (GR), che rilascia un gruppo molecolare tra cui le heat shock proteins HSP70 e HSP90 e altre proteine con attività kinasica. Questo complesso macromolecolare determina una serie di effetti rapidi non-trascrizionali, ovvero non correlati all'interazione con il genoma, il cui ruolo non è stato ancora completamente definito. Il complesso glucocorticoide-GR penetra nel nucleo e interagisce con il DNA attivando o inibendo la trascrizione genica, responsabile dei principali effetti farmacologici dei glucocorticoidi.







# 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- $\alpha$ , GM-CSF, SCF)
- Chemokines (RANTES, eotaxin, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1, MCP-3, MCP-4)
- Enzymes (iNOS, COX-2, cPLA2, HDC)
- Adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1)
- Receptors (Bradykinin-2R, Tachykinin NK<sub>1</sub>R and NK<sub>2</sub>R)

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

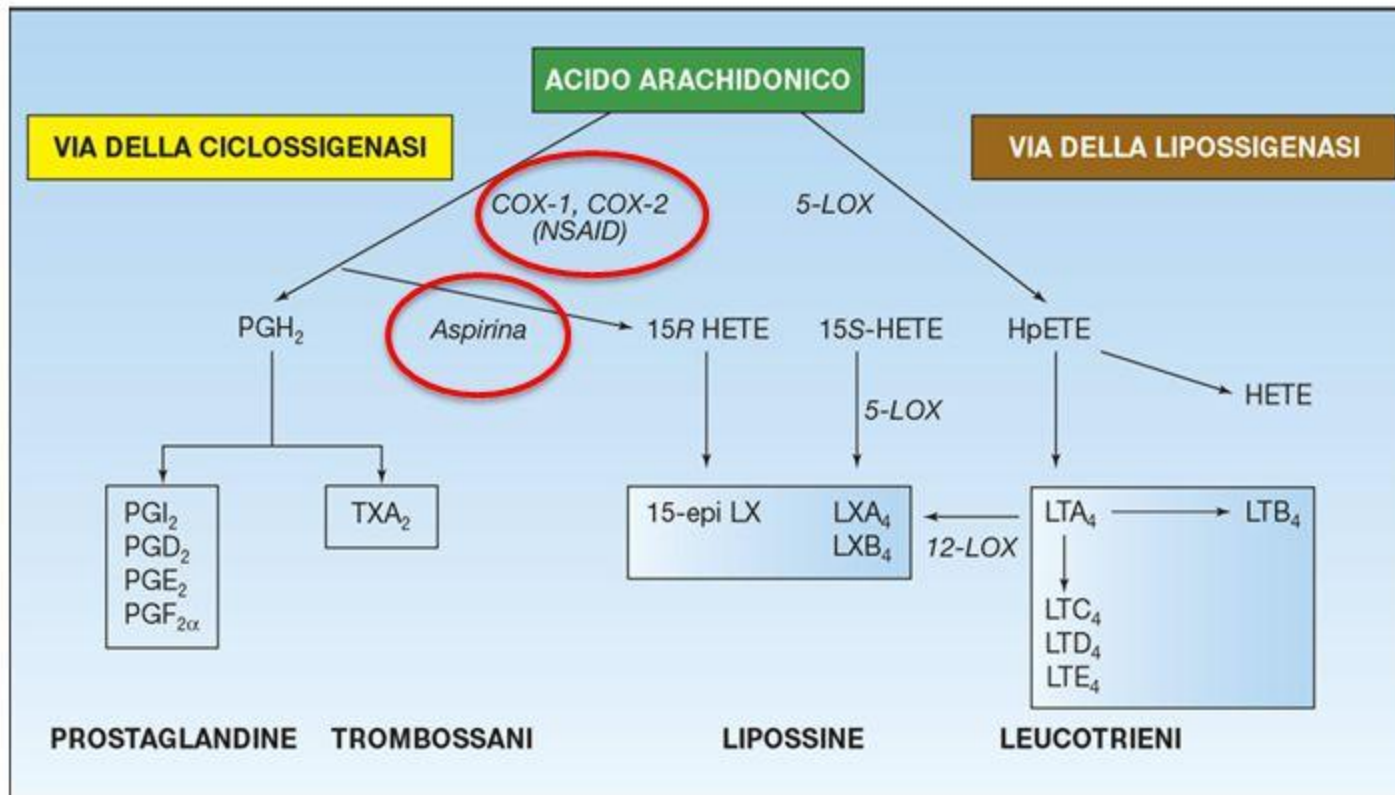
# Glucocorticoid-regulated genes

## a) Increased gene transcription

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

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

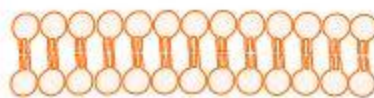
# TERAPIA ANTINFIAMMATORIA



Inibitori ad ampio spettro: Comprendono i **glucocorticoidi** che sono potenti antinfiammatori che inibiscono la trascrizione della COX-2, fosfolipasi A2, citochine (IL-1, TNF) e NOS.

I glucocorticoidi inoltre stimolano la trascrizione di geni che codificano per proteine antinfiammatorie, come la **LIPOCORTINA 1** che inibisce il rilascio di AA dai fosfolipidi di membrana.

**AZIONE ANTI\_INFIAMMATORIA DEI GLUCOCORTICOIDI**



Fosfolipidi di membrana

Fosfolipasi A (PLA)

I glucocorticoidi inducono l'espressione della proteina lipocortina che inibisce le fosfolipasi



FANS/COXIB



COX-2

**ACIDO ARACHIDONICO**

lipossigenasi

Glucocorticoidi

**LEUCOTRIENI**

**PGH<sub>2</sub>**

**PGE<sub>2</sub>**

**PGI<sub>2</sub>**

**TXA<sub>2</sub>**

# AZIONE ANTINFIAMMATORIA

- Diminuiscono arrossamento, gonfiore ed edema
- Inibiscono la migrazione dei monociti
- Riducono i linfociti circolanti
- Tramite la lipocortina bloccano la tappa iniziale di liberazione dell'acido arachidonico
- Tramite l'inibizione della fosfolipasi A bloccano la tappa iniziale di liberazione dell'acido arachidonico
- Inibiscono la produzione di COX II

# Effetti immunosoppressori dei glucocorticoidi

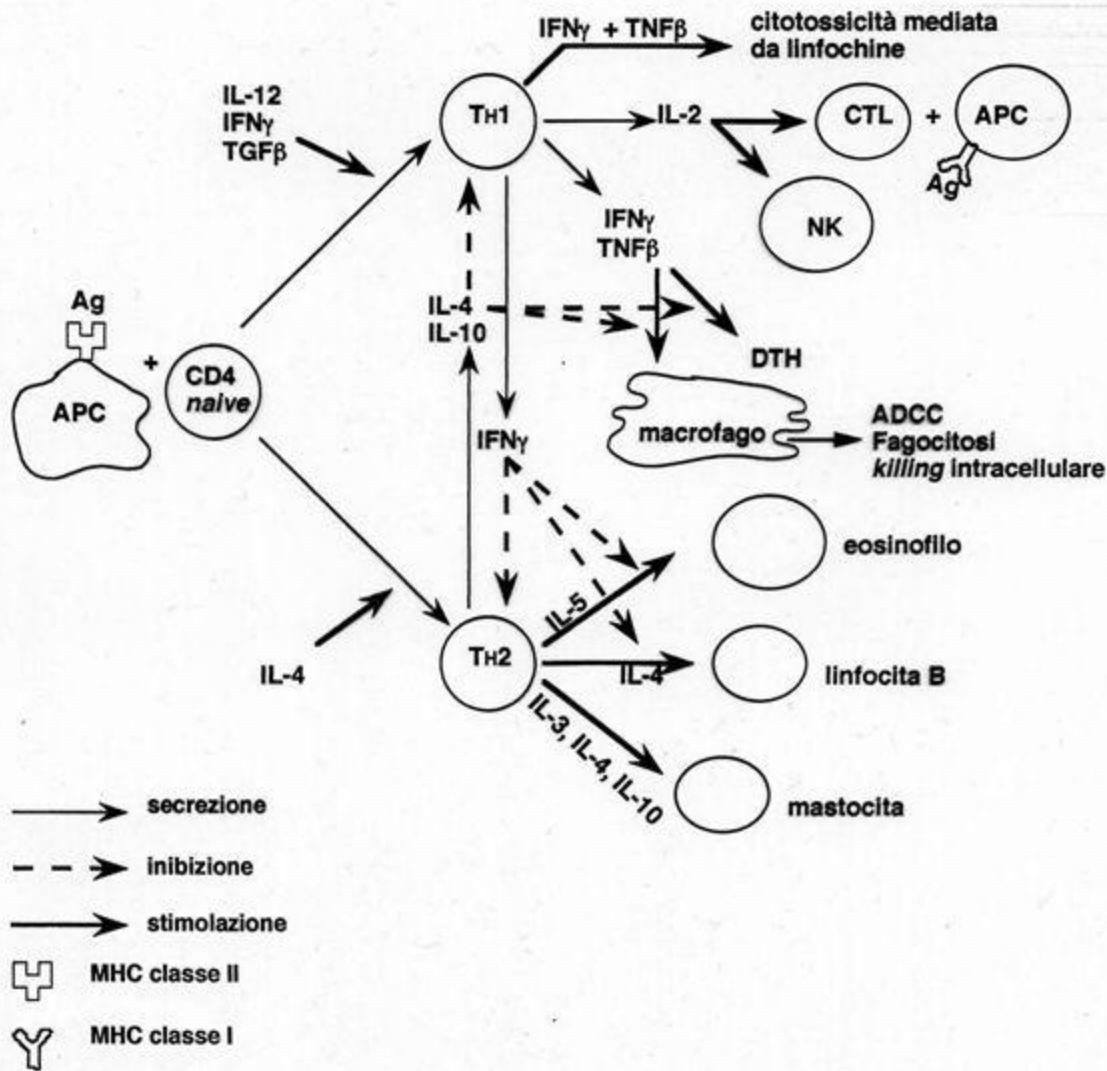
Inibizione produzione di citochine

In particolare:

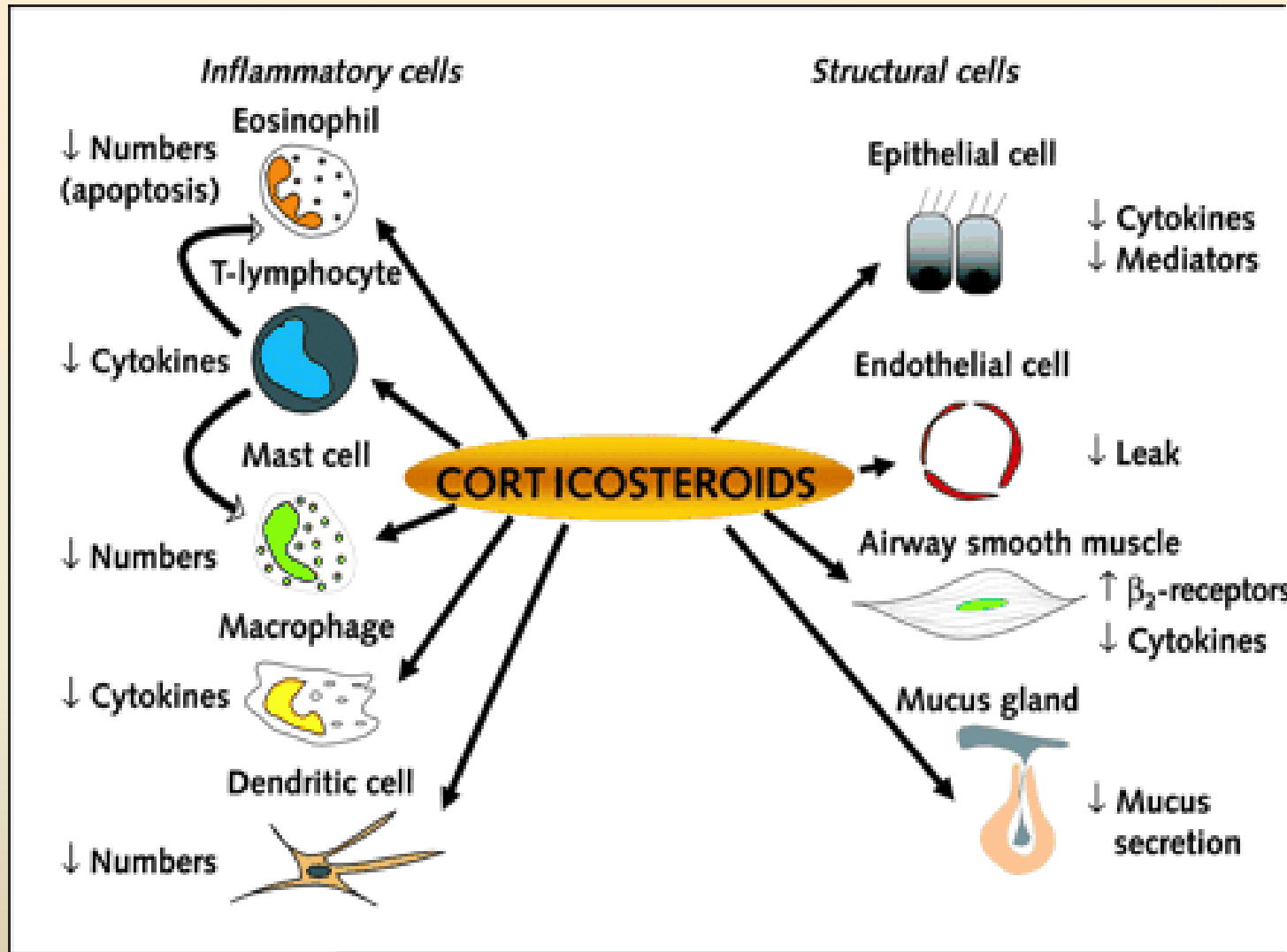
Inibizione produzione IL-2

Inibizione funzione macrofagica (MIF)

Inibizione processamento antigeni (da inibizione I<sub>fg</sub>)

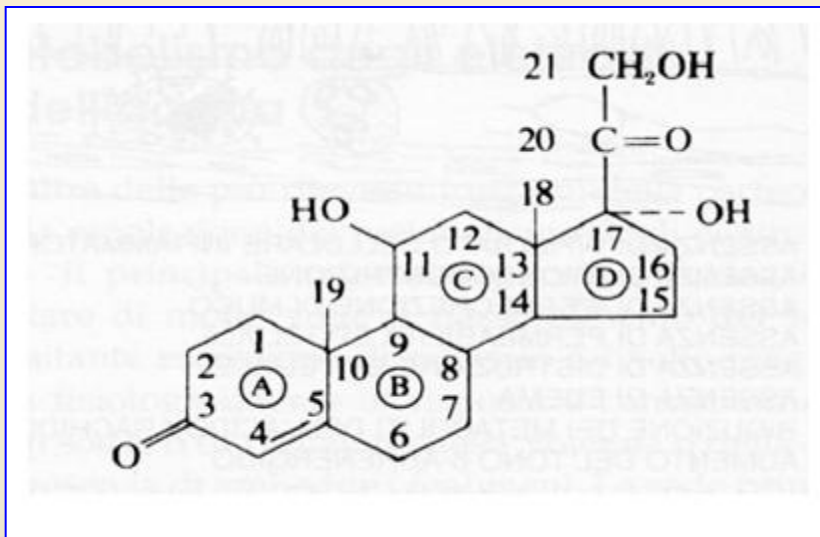






**Cellular effect of corticosteroids,** Barnes et al., *Ann. Int. Med.*, **139**, 359-370, 2003

# Antiinfiammatori steroidei



***Beclometasone***

***Betametasonone***

***Cortisone***

***Desametasonone***

***Desossicorticosterone***

***Fludrocortisone***

***Idrocortisone***

***Metilprednisolone***

***Parametasone***

***Prednisolone***

***Prednisone***

***Triamcinolone***

# CORTICOSTEROIDI a breve durata

	Glucocort.	Mineralcort.	Durata
<b>Cortisone</b>	<b>25 mg</b>	<b>++++</b>	<b>8-12 ore</b>
<b>Idrocortisone</b>	<b>20 mg</b>	<b>++++</b>	<b>8-12 ore</b>

## intermedia

	Glucocort.	Mineralcort.	Durata
<b>Prednisolone</b>	<b>5 mg</b>	<b>++</b>	<b>18-36 ore</b>
<b>Metilprednisolone</b>	<b>4 mg</b>	<b>-</b>	<b>18-36</b>
<b>Triamcinolone</b>	<b>5 mg</b>	<b>-</b>	<b>18-36 ore</b>
<b>Fludrocortisone</b>	<b>-</b>	<b>++++</b>	<b>24-36</b>

# **CORTICOSTEROIDI a lunga durata**

	<b>Glucocort.</b>	<b>Minercort.</b>	<b>Durata</b>
<b>Desametasone</b>	<b>0.75 mg</b>	<b>-</b>	<b>36-54 h</b>
<b>Betametasone</b>	<b>0.75 mg</b>	<b>-</b>	<b>36-54</b>

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

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

<sup>1</sup> Potenza in rapporto all'idrocortisone.

<sup>2</sup> Fuori degli USA.

<sup>3</sup> Acetonide: fino a 100.

# 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 incidenti vascolari?)

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

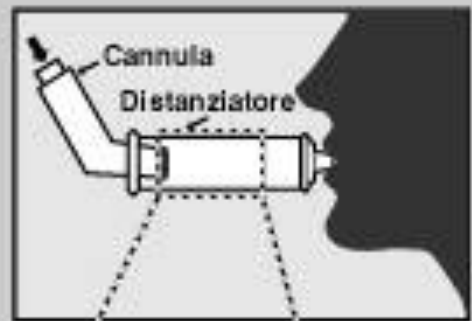
In **ostetricia** per accelerare la maturazione del polmone in caso di parto prematuro.

# Glucocorticoidi

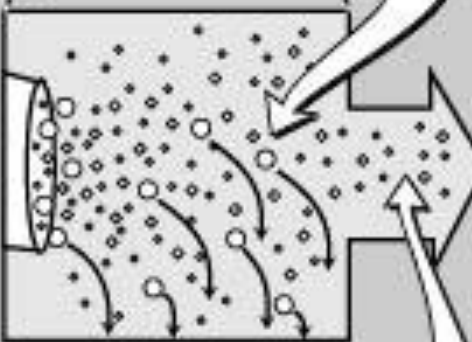
Farmaci di **prima scelta** nei pazienti con asma di grado lieve o moderato che hanno necessità di inalare un farmaco beta<sub>2</sub> adrenergico più di una volta al giorno.

Lo sviluppo dei **corticosteroidi inalatori** (beclometasone, triamcinolone, flunisolide) ha ridotto il bisogno di corticosteroidi somministrati per via orale. Anche se vengono deglutiti, vengono eliminati quasi completamente perché hanno elevato metabolismo di primo passaggio

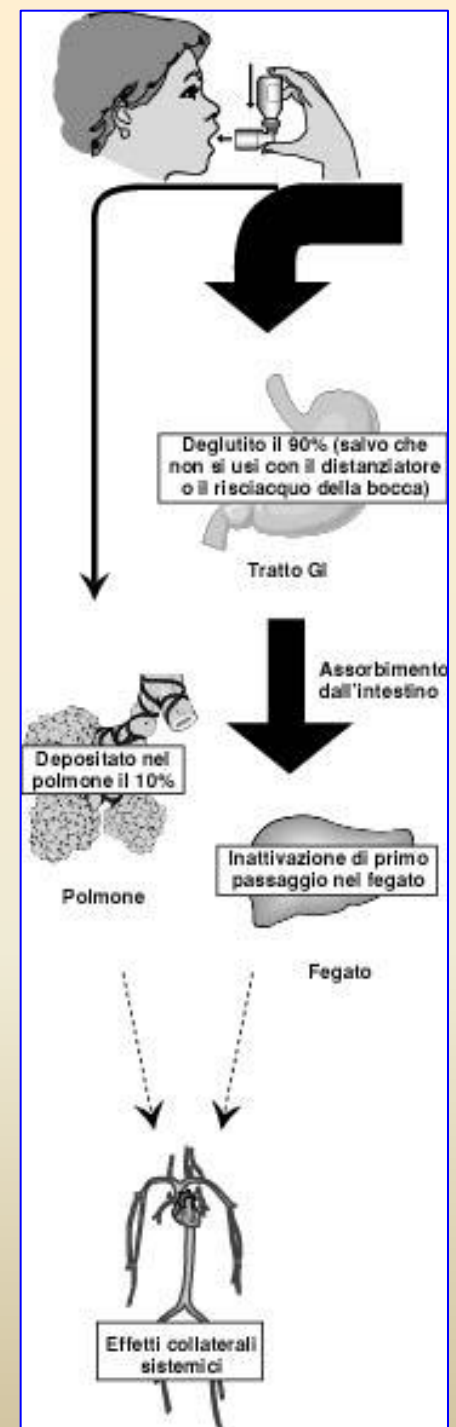
I pazienti con esacerbazioni dell'asma possono richiedere la somministrazione di **corticosteroidi per via e.v.**



Grandi particelle di aerosol si depositano nella camera prima che il paziente le inali



L'aerosol inalato viene arricchito da piccole particelle che raggiungono più rapidamente le piccole vie aeree



# Glucocorticoidi per via inalatoria nell'asma acuto

## Beclometasone (Clenil A, Prontinal)

per aerosol (400 mcg/ml) 1ml/3-4 volte al dì

per spray (50 mcg/puff) 2 puff/3-4 volte al dì

## Flunisolide (Lunibron A, Syntaris, Nebulcort, Aerolid)

per aerosol (40 mcg/gtt) 10-13 gtt/3-4 volte al dì

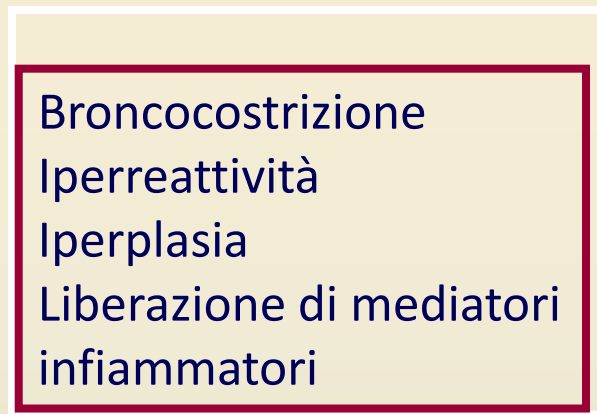
per spray (250 mcg/puff) 2 puff/3-4 volte al dì



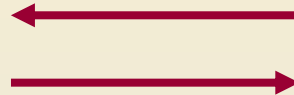
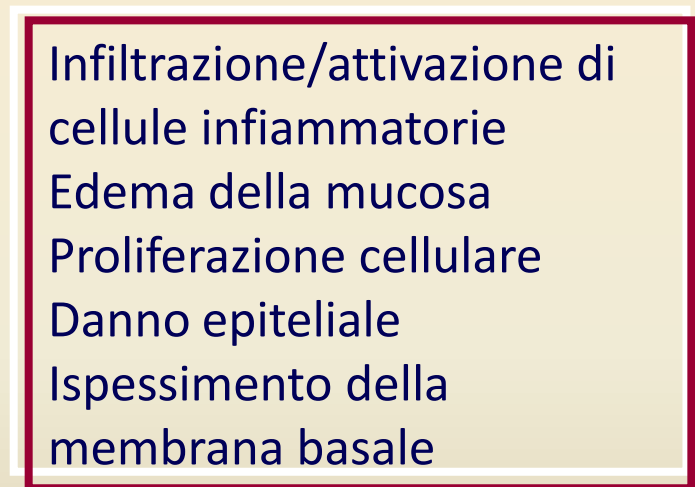
# FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA

---

## Disfunzione muscolo liscio



## Infiammazione bronchiale



**Sintomi \ esacerbazioni**

***BLOCCANO LA REAZIONE RITARDATA  
AGLI ALLERGENI***

**CORTICOSTEROIDI INALATORI**

- *Riducono l'iperresponsività delle vie aeree*
- *Inibiscono la produzione di citochine*
- *Inibiscono l'espressione delle proteine di adesione*
- *Inibiscono la migrazione e l'attivazione delle cellule infiammatorie*

# FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA

## FARMACI per LA PROFILASSI e il TRATTAMENTO DELLA FLOGOSI

A)CROMONI

B)XANTINE

C)ANTILEUCOTRIENI

D)GLUCOCORTICOIDI

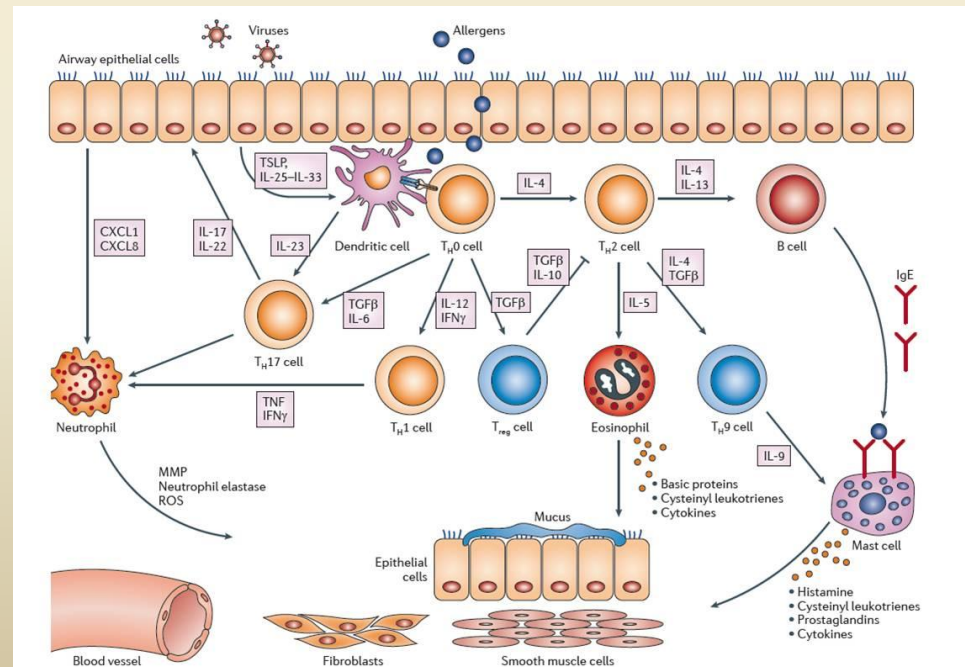
## FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA IPERATTIVITA' BRONCHIALE

A)AGONISTI RECETTORI  $\beta_2$

B)ANTIMUSCARINICI

C)XANTINE

## FARMACI BIOLOGICI






# OBIETTIVI DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

---


## FARMACI DI FONDO

Consentono di ottenere e mantenere il controllo dell'asma persistente e devono essere assunti quotidianamente e per un lungo periodo di tempo

- GLUCOCORTICOIDI PER VIA INALATORIA E/O SISTEMICA 
- B<sub>2</sub>- AGONISTI A LUNGA DURATA DI AZIONE (VIA INALATORIA E PER OS)
- SODIO CROMOGLICATO
- NEDOCROMILE SODICO
- TEOFILLINA A LENTO RILASCIO
- ANTILEUCOTRIENICI

## FARMACI SINTOMATICI

Consentono di alleviare la broncocostrizione e i sintomi acuti che l'accompagnano.

- B<sub>2</sub>-AGONISTI AD AZIONE RAPIDA (VIA INALATORIA)
- B<sub>2</sub>- AGONISTI ORALI A BREVE DURATA DI AZIONE
- ANTICOLINERGICI (VIA INALATORIA)
- TEOFILLINA A BREVE DURATA DI AZIONE
- GLUCOCORTICOIDI SISTEMICI 

## GLUCOCORTICOIDI PER VIA INALATORIA - *INDICAZIONI*

---

I soggetti asmatici che necessitano di un trattamento con agonisti adrenergici per quattro o più volte alla settimana sono considerati i candidati per la terapia cortisonica inalatoria.

Trattamento dell'**asma cronico** da quello **lieve persistente** a quello **grave persistente**.

Nei pazienti con asma grave o moderato si consiglia di iniziare con una dose elevata che può essere ridotta successivamente.



# GLUCOCORTICOIDI PER VIA SISTEMICA- *INDICAZIONI*

---

## ■ nelle riacutizzazioni degli attacchi asmatici gravi

Nel trattamento di **emergenza** per un attacco di asma grave, le linee guida raccomandano l'uso di GC (**prednisolone, metilprednisolone**) per OS o EV associati alla terapia con **broncodilatatori**. La via orale e quella endovenosa differiscono per la rapidità di insorgenza dell'effetto.

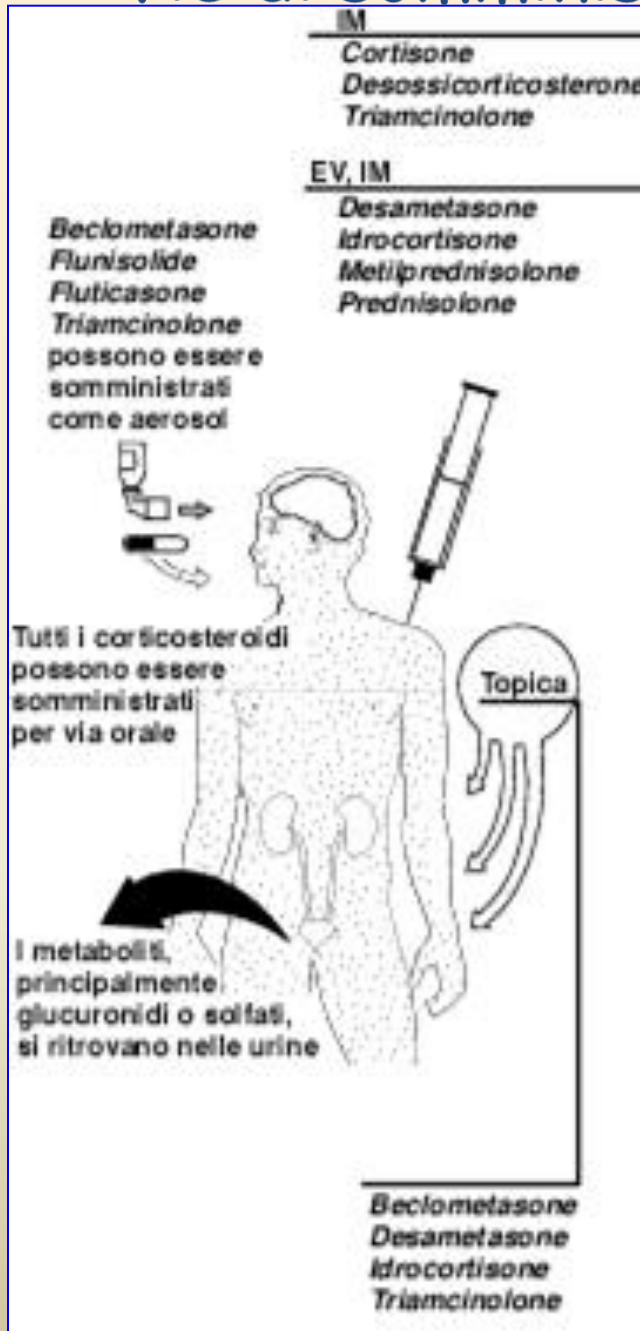
La biodisponibilità del prednisolone è quasi equivalente per entrambe le vie e la somministrazione per via orale raggiunge il picco in meno di 1 ora.

Indicazioni della via endovenosa: pazienti intubati, vomito, alterazioni assorbimento.

Nelle prime 48 ore si inizia con un dosaggio di 120-180 mg frazionati in 3-4 dosi, si continua con 30-80 mg pro die per un periodo variabile da 3 a 14 giorni.

Alla sospensione del trattamento si continua con GC per via inalatoria.

# Vie di somministrazione dei glucocorticoidi



- **Via orale** (per tutte le molecole)
- **Topica cutanea**: desametasone, idrocortisone, triamcinolone
- **Topica inalatoria**: beclometasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, triamcinolone (anche se vengono deglutiti, vengono eliminati quasi completamente perché hanno elevato metabolismo di primo passaggio)
- **Topica** nelle malattie infiammatorie del tratto intestinale: budesonide
- **EV e IM**: desametasone, idrocortisone, metilprednisone, metilprednisolone
- **Le vie di somministrazione non sistemiche sono da preferire, ove possibile, in quanto causano minori effetti collaterali sistemici**

# 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 ( $\alpha$ 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.

***-SCARSA TOSSICITA' DEI CORTICOSTEROIDI  
SOMMINISTRATI IN ACUTO O PER BREVI  
PERIODI (MENO DI UNA SETTIMANA)***

***-SOMMINISTRAZIONE A LUNGO TERMINE  
INDUCE IN TUTTI I PAZIENTI "SINDROME  
DI CUSHING IATROGENA"***

# 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 endo-  
cranica benigna)

(Cataratte)

Faccia tonda con  
guance rossastre

Aumento del  
grasso addominale

(Necrosi ischemica  
della testa del  
femore)

Echimosi facili

Scarsa  
cicatizzazione  
delle ferite

## 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

# 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.

## 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 (betametasone, desametasone, parametasone) causano più facilmente il Cushing iatrogeno



# DMARD<sub>s</sub>

**Disease modifying antireumatoid drugs** (*farmaci* antireumatici che modificano l'andamento della malattia )

- **Composti dell'oro**
- **Penicillamina**
- **Sulfasalazina**
- **Clorquina o idrossiclorquina**
- **Immunosoppressori**
- **Metotressato**
- **Antifiammatori biologici**



300.000 persone in Italia

# Composti dell'oro

## Meccanismo d'azione:

- Inibiscono la proliferazione dei linfociti indotta dai mitogeni
- Riducono sia la liberazione sia l'attività degli enzimi lisosomiali
- Diminuiscono la produzione di metaboliti tossici dell'ossigeno da parte dei fagociti
- Inibiscono la chemiotassi dei neutrofili

**SODIO AUROTOMALATO:**  
somministrato per via  
intramuscolare

**AURANOFIN:**  
somministrato per via  
orale

I farmaci si concentrano  
nei tessuti dove  
permangono a lungo  
anche dopo l'interruzione  
della terapia.

L'escrezione è  
prevalentemente renale.

## EFFETTI INDESIDERATI (più del 70% dei pazienti trattati)

### Frequenti

- Irritazione cutanea (grave)
- Ulcerazioni della bocca
- Proteinuria
- Discrasia ematica

### Rari

- Encefalopatia
- Neuropatia periferica
- Epatite

# PENICILLAMINA

La penicillamina o D-dimetilcisteina è un prodotto dell'idrolisi della penicillina

## MECCANISMO D'AZIONE

- Riduce la funzionalità dei macrofagi
- Diminuisce la liberazione di IL-1
- Accelera la maturazione del collagene

## FARMACOCINETICA

- Somministrazione orale
- Picco plasmatico dopo circa 1-2 ore
- Legata alle proteine plasmatiche (80%)
- Eliminazione per via renale

# PENICILLAMINA

## **EFFETTI INDESIDERATI**

(+ del 40% dei pazienti trattati)

- Anoressia, nausea, vomito, disturbi del gusto
- Proteinuria
- Irritazioni cutanee e stomatiti
- Trombocitopenia
- Malattie midollo osseo (leucopenia, anemia aplastica)
- Patologie autoimmuni (tiroidite, miastenia gravis)

# SULFASALAZINA

Utilizzata principalmente per le malattie infiammatorie intestinali

**Meccanismo d'azione :**

**Favorisce l'eliminazione dei metaboliti tossici dell'ossigeno prodotti dai neutrofili**

**Somministrazione per via orale con capsule gastroprotette (assorbimento incostante e scarso)**

**Effetti indesiderati modesti: disturbi gastrointestinali, mal di testa  
(è una sulfonamide → discrasia ematica, reazioni anafilattiche)**

# Cloroquina o idrossicloroquina



**Farmaco 4-aminochinolinico**

**Malaria**

**Lupus eritemaso sistemico (LES)**

**Lupus eritemaso discoide (LED)**

# Clorochina: meccanismo d'azione

- Inibisce la proliferazione dei linfociti indotta da mitogeni;
- Diminuisce la chemotassi leucocitaria;
- Diminuisce il rilascio degli enzimi lisosomiali;
- Diminuisce la generazione dei metaboliti tossici dell'ossigeno;
- Riduce la generazione di IL-1.



**Azione lisosomotropica, si concentra nei lisosomi e provoca un aumento del pH interferendo con l'attività delle idrolasi acide**

**Inibizione della Fosfolipasi A<sub>2</sub>**



**Ridotta formazione di eicosanoidi**

**Artrite reumatoide**

**Non ritarda la progressione del danno osseo**



# Cloroquina

## Farmacocinetica

Si somministra per via orale (assorbimento completo),  
[nella terapia della malaria si può somministrare per via IM o EV lenta];

Si distribuisce ampiamente nei tessuti (e viene concentrata nei globuli rossi);

L'eliminazione avviene per via renale (70% forma attiva);

Emivita plasmatica di circa 50 ore.

## Effetti collaterali

**Nausea, vomito;**  
**Capogiri;**  
**Annebbiamento della vista;**  
**Cefalea;**  
**Prurito;**  
**Retinopatie (solo con dosaggi maggiori)**  
**Ipotensione (solo per endovena ad alte dosi);**  
**Aritmie (solo per endovena ad alte dosi).**

# Immunosoppressori

**Possono essere divisi:**

- **Inibitori della produzione o dell'attività della IL-2 come la ciclosporina, il tacrolimus o la rapamicina**
- **Farmaci che agiscono attraverso meccanismi citotossici come la ciclofosfamide e il clorambucil;**
- **Inibitori della sintesi delle purine o delle pirimidine come l'azatioprina, il micofenolato ed il mofetil;**
- **Bloccanti delle molecole di superficie delle cellule T implicate nel segnale come le immunoglobuline e gli anticorpi mono e policlonali;**
- **Inibitori dell'espressione genica come i cortisonici.**

# Ciclosporina:

- Diminuita proliferazione clonale delle cellule T, principalmente attraverso l'inibizione del rilascio dell'IL-2 e, probabilmente, anche attraverso la diminuita espressione dei recettori dell'IL-2;
- Ridotta induzione della proliferazione clonale delle cellule T citotossiche da precursori T CD8+;
- Ridotta funzionalità delle cellule T effettrici che mediano le risposte cellule-mediate; Riduzione delle risposte delle cellule B dipendenti dalle cellule T.

## Farmacocinetica

Somministrazione orale (o per EV);

Emivita plasmatica circa 24 h;

Livello plasmatico determinato con dosaggio radioimmunologico;

Metabolismo epatico ed eliminazione attraverso la bile;

Si accumula nei tessuti (3-4 volte superiore ai livelli plasmatici);

[il ketoconazolo aumenta i livelli ematici]

## EFFETTI COLLATERALI

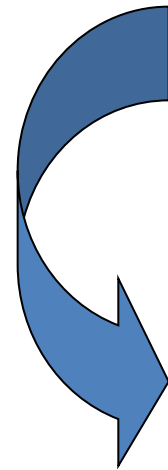
**Nefrotossicità**

**Iperensione**

**Epatotossicità**

**Meno rilevanti: tremori, anoressia, irsutismo, parestesia, ipertrofia delle gengive e disturbi gastrointestinali.**

# Ciclofosfamide



**Meccanismo citotossico**

**Riduzione dei Linfociti**

## **EFFETTI COLLATERALI**

**Nausea, vomito;**

**Depressione midollare;**

**Cistite emorragica**

**Cistite emorragica causata dal  
metabolita acroleina**

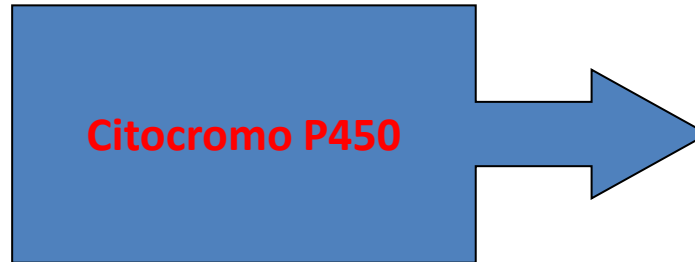


**Idratare il paziente e somministrare  
N-acetilcisteina o mesna**

# Azatioprina

Agente citotossico

Azatioprina

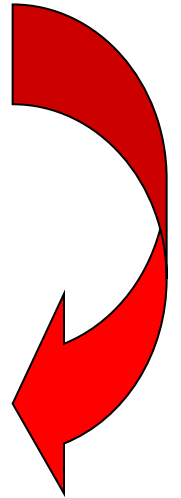


Mercaptopurina

Analogo della purina che inibisce la sintesi del DNA

## EFFETTI COLLATERALI

Depressione midollare  
Nausea, vomito  
Eruzioni cutanee  
Lieve tossicità epatica



# Metotressato

## Meccanismo d'azione

Antagonista dell'acido folico



**EFFETTO ANTIREUMATOIDE MOLTO POTENTE**

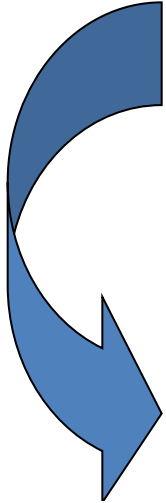
**DMARD di prima scelta in UK e USA**

**Effetto collaterale**

**Fibrosi polmonare**

Dose orale: 5-20 mg /die

**Trattamento per più di cinque anni  
continuato da più del 50% dei pazienti**



## **farmaci biologici**

Vanno a colpire una singola struttura (recettore, proteina, sequenza di DNA) in modo preciso, riducendo così gli effetti collaterali e aumentando l'efficacia della terapia

L'infliximab è un anticorpo monoclonale ad azione specifica nei confronti di una citochina, il TNF-alfa

**I farmaci biotecnologici antagonisti del TNF sono:**

**Infliximab;**

**Adalimumab;**

**Golimumab;**

**Certolizumab.**



# Somministrazione

La dose di Infliximab per l'artrite reumatoide è solitamente di 3-5 mg per chilogrammo di peso corporeo, sebbene tale dose possa essere aumentata in caso di necessità.

L'Infliximab viene somministrato mediante un'infusione della durata di una-due ore. Tutti i pazienti vengono controllati per eventuali reazioni durante l'infusione e per almeno una-due ore dopo.

Prima o durante il trattamento con Infliximab ai pazienti possono essere somministrati altri medicinali al fine di ridurre il rischio di reazioni legate all'infusione.

## Frequenza del trattamento

A seconda della specifica indicazione e delle condizioni del paziente sono possibili tre diverse modalità di cura con l'infliximab:

-una singola somministrazione, eventualmente seguita da terapia a lungo termine con farmaci immunosoppressori (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexate);

-tre somministrazioni (orientativamente, la seconda 15 giorni dopo la prima e la terza dopo altre quattro settimane), pure eventualmente seguite da terapia a lungo termine con farmaci immunosoppressori;

-la somministrazione periodica di un'infusione ogni 6-8 settimane, in genere sempre in associazione con altri farmaci immunosoppressori.

La durata massima per cui è possibile proseguire con queste infusioni non è ancora stata stabilita, ma nei centri con maggiore esperienza vi sono pazienti ormai in cura da 4-5 anni in questo modo

## **EFFETTI COLLATERALI (a)**

**Durante l'infusione possono comparire effetti collaterali quali cefalea, nausea, dolori muscolari o dolore al petto febbre, brividi, tosse. Questi sintomi, detti "reazioni da infusione" compaiono in circa il 15-20% dei pazienti e in genere scompaiono rallentando o sospendendo temporaneamente l'infusione e somministrando antistaminici o cortisonici. Solo in circa il 10% dei pazienti che hanno queste reazioni (cioè nel 2% della totalità dei pazienti trattati) si rende necessaria la sospensione definitiva dell'infusione. Vere reazioni allergiche (orticaria, edema alla faccia etc) sono possibili ma molto rare e in genere si risolvono rapidamente con somministrazione di farmaci antiistaminici o cortisonici.**

**In una piccola percentuale di pazienti in cui veniva eseguita un'infusione a più di sei mesi di distanza dalla precedente è stata segnalata una particolare reazione allergica ritardata ("malattia da siero") caratterizzata da sintomi quali febbre, macchie sulla pelle, dolore ai muscoli e alle articolazioni che compaiono alcuni giorni (da tre a 10-12) dopo l'infusione. Si tratta di sintomi fastidiosi ma non pericolosi, che scompaiono con un breve ciclo di terapia cortisonica. Per questo motivo in genere si evita di distanziare le infusioni di più di 2-3 mesi l'una dall'altra; se è necessario distanziarle maggiormente in genere i medici prescrivono, prima dell'infusione, un breve ciclo di terapia cortisonica per scongiurare questo rischio.**

## **EFFETTI COLLATERALI (b)**

**Come tutti i farmaci che interferiscono con le reazioni immunologiche l'infliximab può determinare una maggiore suscettibilità alle infezioni.**

**Nei pazienti trattati con infliximab sono abbastanza comuni lievi infezioni delle alte vie respiratorie (bronchiti, faringiti etc) che non sono più gravi di quelle che possono comunemente insorgere in chiunque e guariscono rapidamente con gli antibiotici.**

**Infezioni più gravi (polmoniti, infezioni urinarie, ascessi, setticemie) sono possibili ma rare.**

**Recentemente è stato segnalato che l'infliximab può favorire la riattivazione della tubercolosi nei soggetti che sono già venuti a contatto con il germe che la causa. Per questo in genere viene consigliato di eseguire una radiografia del torace ed un'intradermoreazione alla tubercolina a tutti i pazienti prima di prendere in considerazione l'inizio di questa terapia**

## **Specifiche controindicazioni all'utilizzo di infliximab:**

- 1) riduce le difese contro le infezioni quindi è controindicato nei pazienti con malattie infettive in atto.  
Inoltre, in un paziente che ha avuto la tubercolosi o in cui la radiografia del torace e/o l'intradermoreazione suggeriscono una precedente tubercolosi è necessario attuare una terapia antitubercolare profilattica prima e durante il trattamento con infliximab**
- 2) sempre in considerazione della riduzione delle difese immunologiche è suggerita cautela per pazienti che hanno in precedenza avuto un tumore maligno;**
- 3) una specifica controindicazione esiste nei pazienti con morbo di Crohn con restringimenti dell'intestino ("stenosi") sintomatici, perché l'infliximab può peggiorare questi restringimenti, rischiando di causare un'occlusione intestinale**
- 4) infine è stato visto che l'infliximab può peggiorare i sintomi di pazienti con gravi cardiopatie, per cui è controindicato in questi casi.**

# FARMACI BIOLOGICI: Etanercept

L'etanercept è un farmaco per il trattamento di malattie a carattere autoimmune che agisce interferendo con l'attività del TNF-alfa.

L'etanercept è una proteina di fusione, ottenuta tramite tecniche del DNA ricombinante, ottenuta dall'unione del recettore umano p75 per il fattore TNF-alfa con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. La proteina funziona da recettore solubile per il TNF-alfa e possiede un'affinità di legame per il TNF-alfa più alta di quella degli altri recettori solubili.

È una molecola complessa, dall'alto peso molecolare, circa 150 KDa, che si lega al TNF $\alpha$  andando ad inibire la sua attività nel processo evolutivo dell'infiammazione, sia nell'uomo sia negli animali.

## Etanercept: somministrazione

Etanercept viene somministrato per iniezione sottocutanea.

Nell'adulto, la dose abitualmente raccomandata è di 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana.



# **Etanercept: effetti indesiderati**

**Gli effetti indesiderati più comuni associati a etanercept (osservati in più di 1 paziente su 10) sono:**

**-reazioni nel punto di iniezione (inclusi sanguinamento, ematomi, arrossamento, prurito, dolore e rigonfiamento);**

**-infezioni (inclusi raffreddore, infezione ai polmoni, alla vescica e infezioni cutanee).**

**I pazienti che sviluppano gravi infezioni devono interrompere il trattamento con etanercept.**



# Farmaci utilizzati nella gotta

La gotta è una malattia metabolica determinata geneticamente e caratterizzata da una eccessiva produzione di purine



Attacchi intermittenti di artrite acuta per la deposizione di cristalli di urato sodico (prodotto del metabolismo delle purine) nel liquido sinoviale delle articolazioni



# Farmaci utilizzati nella gotta

## Meccanismi d'azione

**Inibizione della sintesi di acido urico  
(allopurinolo)**

**Aumento della secrezione di acido urico  
(probenecid, sulfipirazone, diuretici uricosurici)**

**Inibizione della migrazione dei leucociti nell'articolazione  
(colchina)**

**Azione generale antiinfiammatoria  
(FANS)**

# Allopurinolo

## Inibizione della sintesi di acido urico

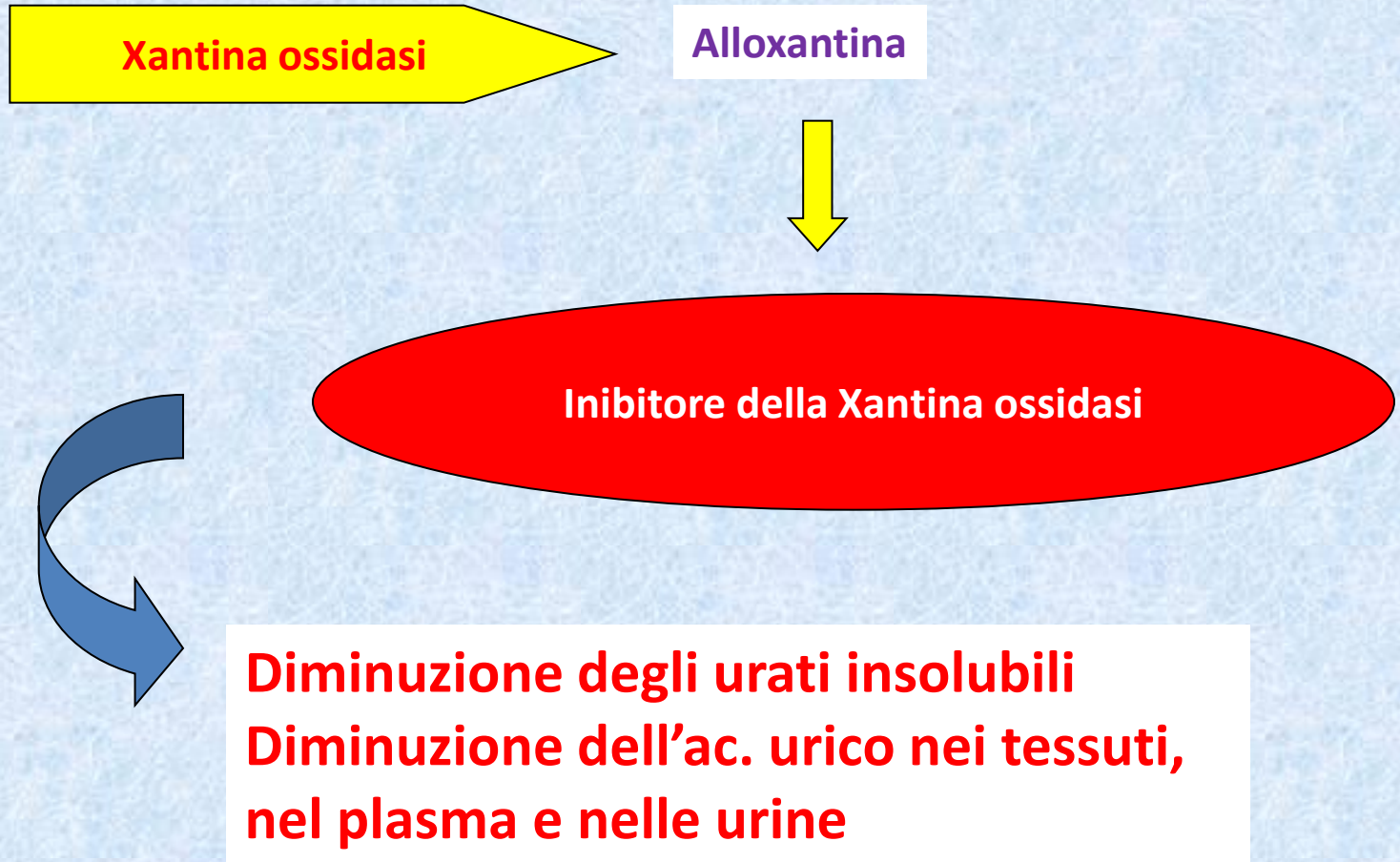
Allopurinolo

Xantina ossidasi

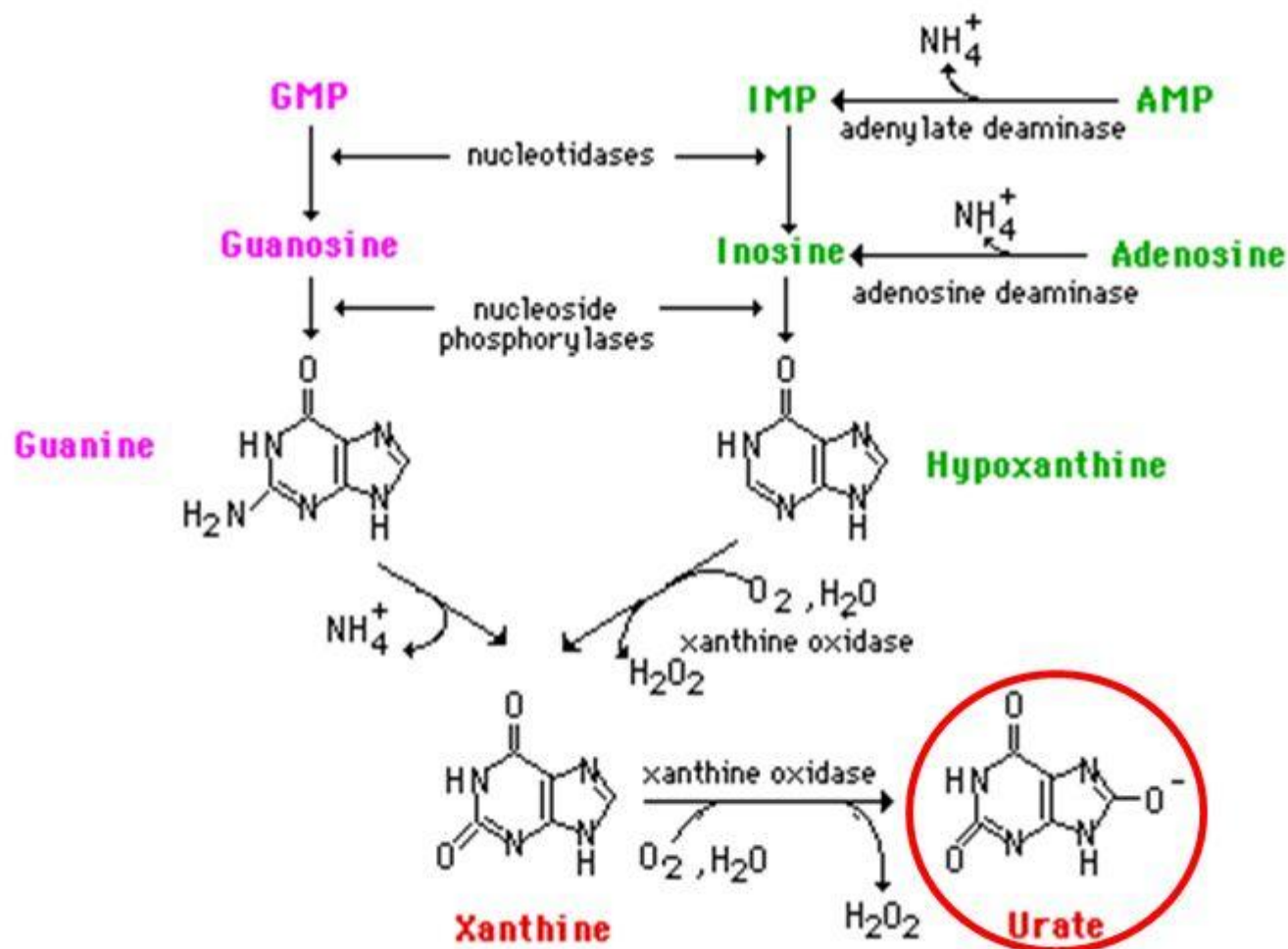
Alloxantina

Inibitore della Xantina ossidasi

**Diminuzione degli urati insolubili  
Diminuzione dell'ac. urico nei tessuti,  
nel plasma e nelle urine**



# Produzione di acido urico dal catabolismo purinico



# Allopurinolo

L'allopurinolo è il farmaco di prima scelta nel trattamento a lungo termine della gotta, ma è inefficace per il trattamento dell'attacco acuto, anzi lo peggiora



**FANS per la fase acuta**

# Allopurinolo

## Farmacocinetica

Somministrazione per OS

Emivita 2-3h

Metabolita: alloxantina (emivita circa 18-30 h)

Escreto per via renale

## EFFETTI COLLATERALI

Disturbi gastrointestinali

Attacchi acuti di gotta (fase iniziale della terapia)

## INTERAZIONE

**Aumento attività anticoagulanti orali  
(interazione metabolica)**