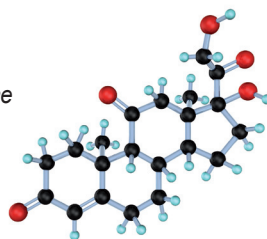


Atti del Convegno “AR: capire, conoscere, curare”

Perché e come ottimizzare la terapia steroidea dell'artrite reumatoide oggi



Alberto Sulli
U.O.C. Clinica Reumatologica
Dipartimento di Medicina Interna e Spec. Mediche
Azienda Ospedaliera Universitaria
San Martino - Genova
albertosulli@unige.it



La terapia dell'artrite reumatoide si avvale 4 classi di medicinali: i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), i corticosteroidi, le terapie di fondo (DMARDs – Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), e i nuovi farmaci biologici o biotecnologici, che con vari meccanismi di azione hanno cambiato notevolmente il decorso della patologia. L'acquisizione di nuove conoscenze in quest'area terapeutica nelle ultime due decadi ha riguardato soprattutto i corticosteroidi ed i farmaci biologici.

I corticosteroidi sono farmaci antinfiammatori e immunosoppressori scoperti a metà degli anni '30, ma è nel 1948 che Hench per la prima volta somministra il cortisone per via parenterale (300 mg di idrocortisone in 3 somministrazioni giornaliere) ad una donna allettata a causa dell'artrite reumatoide, che dopo il trattamento si mostrava asintomatica alla malattia e riacquistava la capacità di camminare. L'applicazione di questa nuova terapia valse nel 1950 il Premio Nobel ad Hench, il quale nello stesso anno ne evidenziava anche alcuni gravi effetti collaterali, tra cui l'iperglicemia, il diabete, le alterazioni elettrolitiche, le alterazioni psicotiche in soggetti predisposti, e soprattutto l'osteoporosi in pazienti anziani. Tali effetti indesiderati, che condizioneranno l'utilizzo dei corticosteroidi negli anni successivi come terapia per l'artrite reumatoide, erano dovuti alla mancanza di conoscenze di base sui meccanismi di azione di questi farmaci. Studi condotti negli ultimi venti anni hanno individuato nei glucocorticoidi meccanismi di azione sia “genomici” che “non genomici”, che spiegano gli effetti collaterali dose-dipendenti.

Il meccanismo di azione “genomico” determina – attraverso il legame del glucocorticoide con un specifico recettore citoplasmatico, la sua traslocazione nel nucleo cellulare, e l'induzione o l'inibizione della trascrizione genica per la sintesi di proteine regolatorie – l'insorgenza dell'effetto antinfiammatorio ed immunomodulatore (sintesi mRNA) dopo circa 30 minuti a dosaggi relativamente bassi. Invece, dosaggi superiori ai 10 mg di prednisone (o di altro corticosteroide a dosaggio equivalente) determinano gli effetti “non genomici” dei glucocorticoidi – conseguentemente all'attivazione del

recettore citoplasmatico si manifestano “meccanismi specifici non genomici”, mediati dal recettore di membrana per i glucocorticoidi, e “meccanismi non specifici non genomici”, che provocano alterazioni ioniche delle membrane – con l'insorgenza degli effetti dopo pochi secondi o qualche minuto, ma con la comparsa degli eventi avversi.

“I corticosteroidi rimangono di fatto farmaci di estrema importanza”

I corticosteroidi rimangono di fatto farmaci di estrema importanza ed utilità nella terapia dell'artrite reumatoide. Secondo un trial randomizzato della durata di due anni, l'utilizzo di prednisolone, a bassi dosaggi (7,5 mg/die) in associazione a farmaci di fondo (DMARDs) all'esordio della malattia in pazienti con artrite reumatoide precoce, riduce la distruzione articolare ed aumenta il tasso di remissione, risultando inoltre ben tollerato e relativamente scevro da effetti collaterali.

Conoscenze più recenti riguardano i ritmi circadiani nella produzione del cortisolo, ormone prodotto dalle ghiandole surrenali soprattutto durante le prime ore del mattino, la cui concentrazione plasmatica è regolata dai livelli medesimi dell'ormone. L'alterata ed inadeguata iniezione di cortisolo nelle prime ore del mattino dimostrata nei pazienti affetti da artrite reumatoide determina sintomi quali la rigidità al risveglio, che poi migliora nel corso della mattinata, quando gli effetti infiammatori mediati dal picco di produzione di citochine quali il TNF-alpha e la IL-6 vengono contrastati da quello del cortisolo. A tale riguardo risulta efficace una formulazione farmaceutica di prednisone a rilascio ritardato e programmato, che prevede l'assunzione del farmaco alla sera, quando il paziente va a dormire, e la sua azione farmacologica intorno alle ore 3.00, in concomitanza con il picco circadiano delle citochine flogistiche, prossimamente in arrivo anche in Italia. ■

Aggiornamenti

Una recentissima revisione della letteratura pubblicata su *Annals of the Rheumatic Diseases* ha sottolineato i seguenti punti sull'impiego dei corticosteroidi nella terapia dell'artrite reumatoide:

- 1- I corticosteroidi riducono l'attività di malattia sia nelle fasi iniziali che in quelle più avanzate della medesima.
- 2- L'associazione dei corticosteroidi con i farmaci di fondo (DMARDs) produce un beneficio clinico e favorisce l'inibizione del danno osteo-articolare.
- 3- La secrezione endogena (fisiologica) del cortisolo risulta insufficiente nei pazienti con artrite reumatoide; pertanto, la terapia steroidea deve essere considerata anche come una “terapia sostitutiva” a basse dosi per compensare sia in acuto che in cronico la deficienza.
- 4- La somministrazione dei corticosteroidi dovrebbe avvenire nelle prime ore del mattino, momento nel quale è presente il fisiologico picco di produzione del cortisolo, associato al picco di espressione delle citochine infiammatorie. Tale modalità di somministrazione contribuisce a ridurre l'alterazione dei ritmi circadiani fisiologici della produzione del cortisolo.
- 5- Deve essere impiegato il dosaggio minimo necessario di steroide e per il periodo più breve possibile, al fine di ridurre il rischio di eventi avversi.
- 6- Non sono al momento disponibili studi clinici prospettici per stabilire la migliore strategia per scalare il dosaggio dei corticosteroidi: tuttavia, una lenta riduzione scalare dello steroide è necessaria per prevenire la riaccutizzazione della patologia.