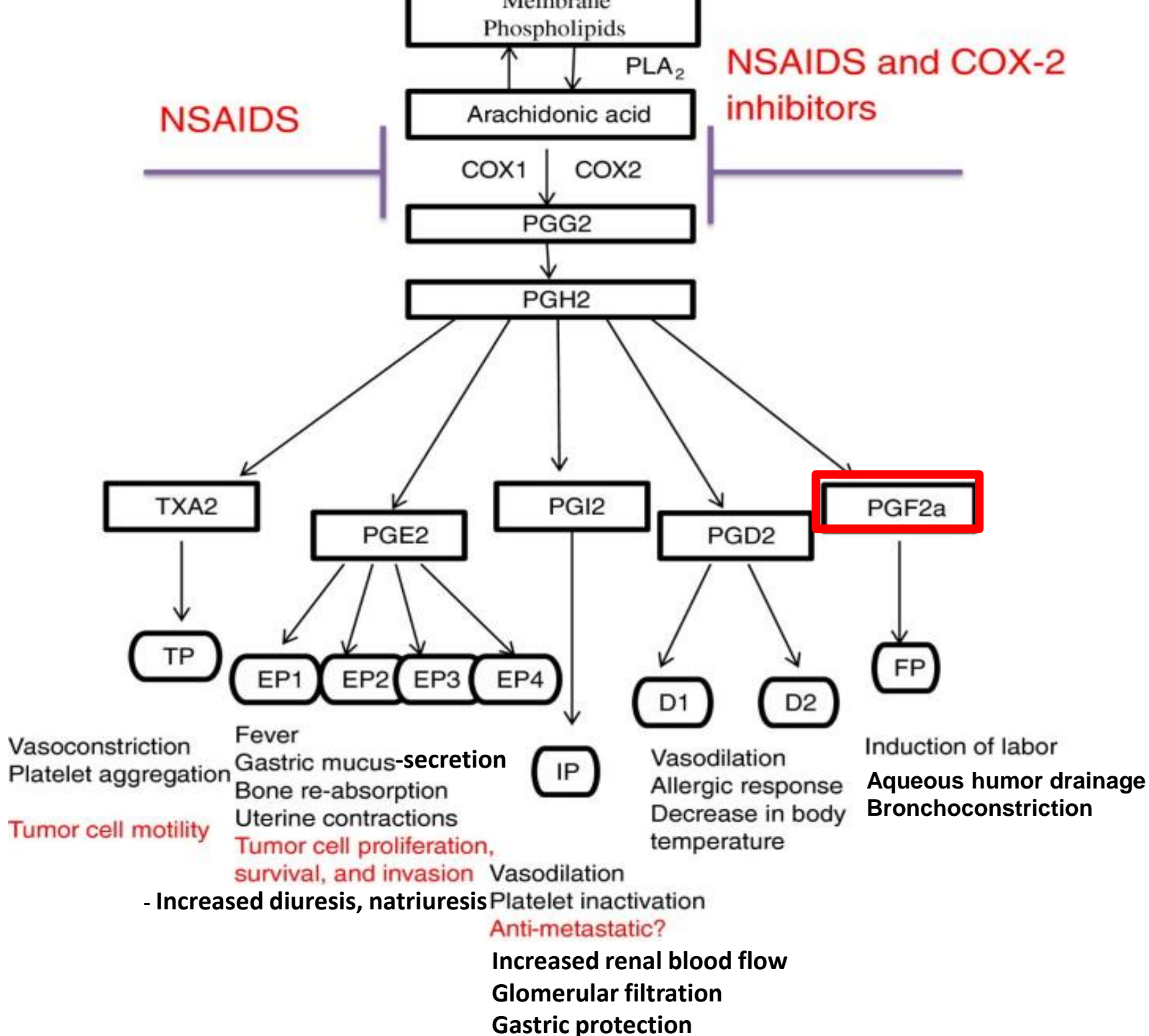


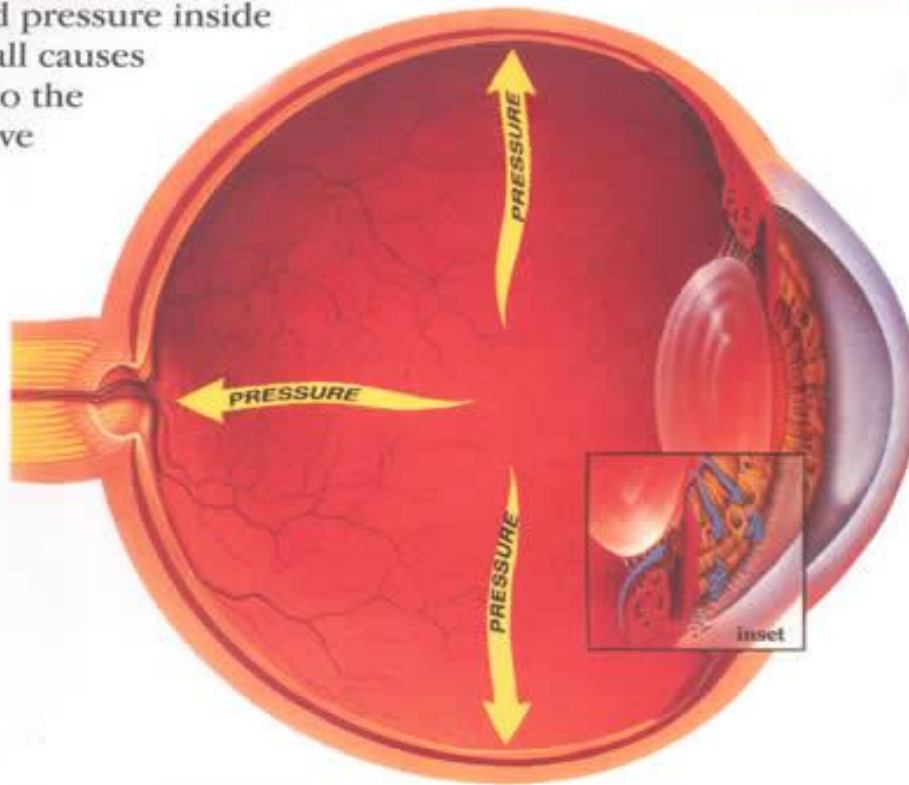
Prostaglandins as Drugs

Clinical use of prostanooids

- Glaucoma
- Abortive
- Gastrointestinal
- Cardiovascular



Increased pressure inside the eyeball causes damage to the optic nerve



Glaucoma

Topical **prostaglandins F2-alpha** in the treatment of open-angle glaucoma, a progressive disease of the optic nerve, represents an important cause of blindness worldwide. One of the risk factors is the increased intraocular pressure (IOP), consequent to an "accumulation" of aqueous humor inside the anterior and posterior chambers of the eye, although glaucoma can also occur in people with intraocular pressure in the range of normality (12-21mmHg; so-called normal pressure glaucoma). The most frequent type of glaucoma (60-70% of cases) is the open-angle type, in which the accumulation of aqueous humor is consequent to a reduced flow through the drainage system of the ocular chamber.

Lowering the IOP can reduce the risk of damage to the optic nerve and preserve the visual field, regardless of whether the IOP is increased or not. Furthermore, the earlier and more consistent the reduction of IOP the better the prognosis

Reduction of intraocular pressure in open-angle glaucoma in ocular hypertension

- latanoprost
- travoprost
- bimatoprost
- tafluprost

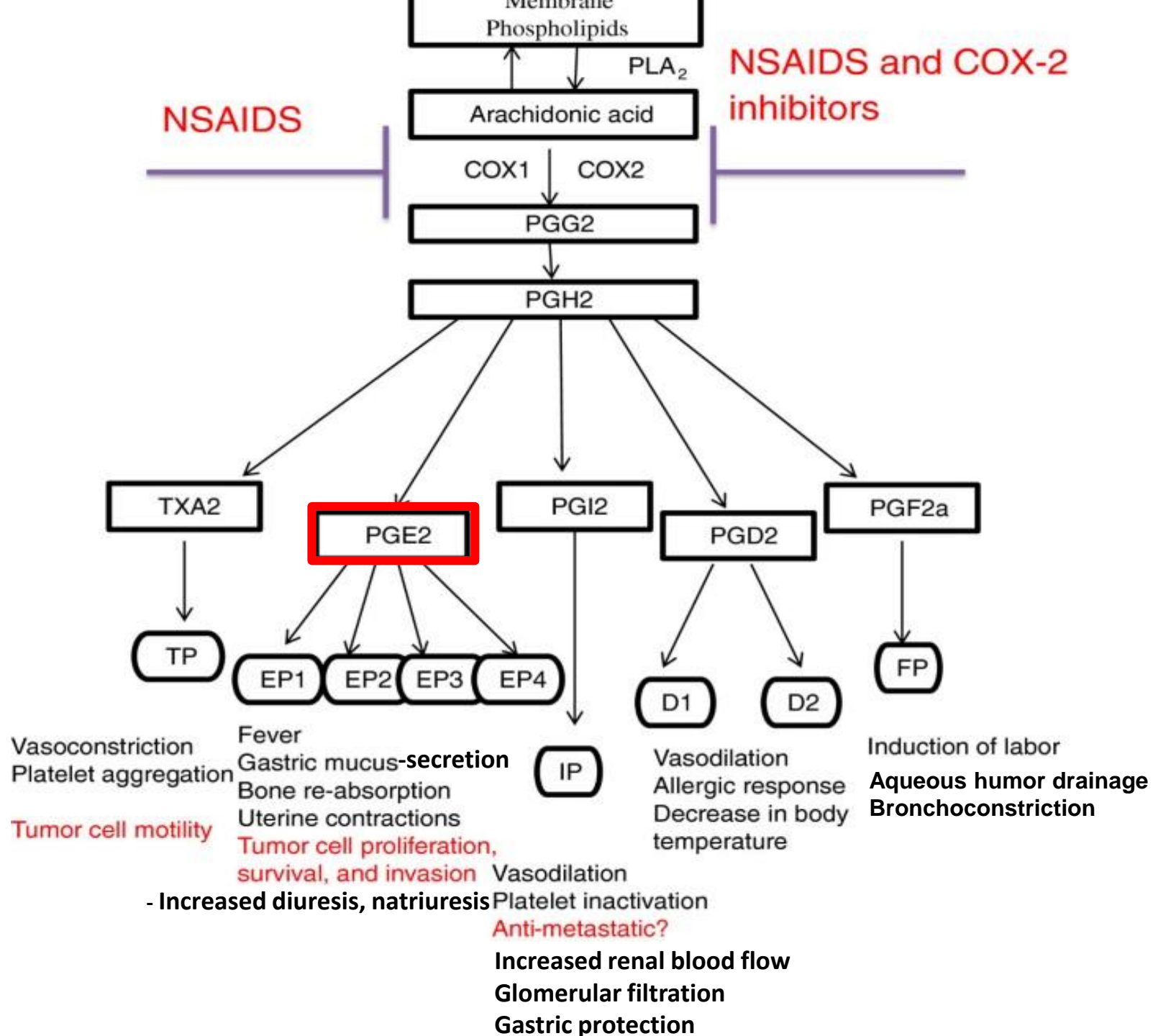
Side effects (pigmentation, dryness, conjunctivitis)

Prostaglandins for ophthalmic use: **latanoprost, bimatoprost, travoprost** (F2-alpha) Latanoprost (Xalatan, Pharmacia Upjohn), bimatoprost (Lumigan, Allergan) and travoprost (Travatan, Alcon) are chemically related to prostaglandin F2-alpha. They act by increasing the elimination of aqueous humor by the uveoscleral route.

Farmaco	Legame Proteine (%)	t _{1/2} min	Somministrazione	Indicazioni	Tossicità	Interazioni
Epoprostenolo	n.d.	6	Infusione e.v. lenta attraverso catetere venoso centrale fisso	Ipertensione polmonare	A basse dosi bradicardia vagale; ad alte dosi tachicardia riflessa; talvolta a dosi elevate nausea, diarrea ed ipotensione	Azione in soggetti trattati con diuretici, antipertensivi ed altri vasodilatatori; aumento del rischio di sanguinamento con uso concomitante di antiaggreganti e anti coagulanti; aumento delle concentrazioni plasmatiche di digossina
Iloprost	60	20-30	Infusione Inalatoria (aerosol)	Vasculopatie periferiche ipertensione polmonare	Caduta pressoria con vertigini e sensazione di svenimento; ipotensione ortostatica nausea, vomito, diarrea	In associazione con farmaci ipotensivi esacerbazione dell'effetto ipotensivo; aumento del rischio di sanguinamento in associazione con terapia cronica con anticoagulanti
<u>Latanoprost</u>	n.d.	17	Instillazione nel sacco congiuntivale	Riduzione della pressione intraoculare nel <u>glaucoma ad angolo aperto</u> o nell'ipertensione oculare in pazienti non responsivi ad altri trattamenti	Pigmentazione delle ciglia e della cute intorno agli occhi; secchezza degli occhi; congiuntivite; pigmentazione scura permanente dell'iride (rara)	n.r.
Misoprostolo	85	20-40	Orale	Profilassi e terapia di ulcere duodenali e gastriche indotte da trattamento a lungo termine con FANS	Diarrea; crampi addominali e/o nausea soprattutto nella prima settimana	n.r.
Montelukast	99	2,7-5 ore	Orale	Asma cronica e da esercizio fisico	Mal di testa; dolori addominali o gastrici; tosse; dolore dentale; febbre; vertigini; eruzioni cutanee; debolezza	Farmaci induttori del citocromo P450 ne riducono l'AUC
Sulprostone	20-30	< 2 ore 20 ore (M)	Endovenosa	Induzione dell'aborto; induzione del parto in caso di morte intrafetale; emorragia post-parto da atonia uterina	Nausea; vomito; diarrea; spasmi epigastrici e mesogastrici	Sovrastimolazione uterina in associazione con ossitocina; riduzione dell'efficacia se associato a FANS

Farmaco	Legame Proteine (%)	t _{1/2} min	Somministrazione	Indicazioni	Tossicità	Interazioni
<u>Travoprost</u>	n.d.	45	Instillazione nel sacco congiuntivale	Riduzione della pressione intraoculare nel <u>glaucoma</u> ad angolo aperto o nell'ipertensione oculare nei pazienti non responsivi ad altri trattamenti	Pigmentazione delle ciglia e della cute intorno agli occhi; secchezza degli occhi; congiuntivite; pigmentazione scura permanente dell'iride (rara)	n.r.
Treprostinil	91	2-4 ore	Infusione sottocutanea ed endovenosa	Ipertensione polmonare	Nausea; mal di testa; flushing, ipertensione, diarrea	In associazione con farmaci ipotensivi esacerbazione dell'effetto ipotensivo; aumento del rischio di sanguinamento in associazione con terapia cronica con anti coagulanti
Zafirlukast	99	10 ore	Orale	Profilassi e trattamento cronico dell'asma	Cefalea; disturbi gastrointestinali; effetti più rari: epatotossicità, eosinofilia sistemica; polmonite eosinofila e vasculite (sindrome di Churg-Strauss) di cui non è stabilita la relazione causa-effetto	Aumento delle concentrazioni di zafirlukast in associazione con aspirina (650 mg 4 volte die); riduzione delle concentrazioni di zafirlukast in associazione con eritromicina e teofillina monitoraggio in cosomministrazione con diidropiridina, calcio-bloccanti, ciclosporina e cisapride per inibizione del Citocromo 3A4 (CYP3A4)
Zileuton	93	2,5 ore	Orale	Profilassi e trattamento cronico dell'asma	Aumento enzimi epatici	Riduzione del 15% della clearance del warfarin; riduzione del 42% della clearance del propranololo; riduzione del 22% della clearance della teifenadina monitoraggio in cosomministrazione con farmaci metabolizzati dal CYP3A4

Farmaco	Legame Proteine (%)	t _{1/2} min	Somministrazione	Indicazioni	Tossicità	Interazioni
Alprostadil	81 (Albumina) 55 (α-globulina)	5-10	Infusione e.v. Intrararteriosa Intrauretrale Intracavernosa	Disfunzione erettile	Dolore genitale o uretrale da lieve a moderato; priapismo; sanguinamento nel sito d'iniezione o formazione di piccoli ematomi; ipotensione; sincope	Aumento dell'attività di farmaci vasodilatatori ed anti-ipertensivi la durata dell'erezione può essere aumentata dalla co-somministrazione di farmaci rilassanti la muscolatura liscia e bloccanti α-adrenergici
			Infusione e.v. lenta	Pervietà del dotto arterioso	Apnea; ipertensione; bradicardia; ipotensione	n.r.
			Infusione e.v. lenta Endoarteriosa	Vasculopatie periferiche	Dolore; edema ed eritema nel sito di infusione	n.r.
<u>Bimatoprost</u>	88	45	Instillazione nel sacco congiuntivale	Riduzione della pressione intraoculare nel <u>glaucoma</u> ad angolo aperto o nell'ipertensione oculare in pazienti non responsivi ad altri trattamenti	Pigmentazione delle ciglia e della cute intorno agli occhi; secchezza degli occhi; congiuntivite; pigmentazione scura permanente dell'inde (rara)	n.r.
Carboprost Trometamina	n.d.	n.d.	Intramuscolare Intramniotica	Aborto nella 13 ^a -20 ^a settimana gestazionale in caso di mancata espulsione del feto con altri metodi; emorragia post-parto da atonia uterina in pazienti non responsivi ad altri trattamenti	Vomito; diarrea; aumento della temperatura corporea; broncocostrizione transiente	Aumento dell'attività di altri ossitocici
Dinoprostone	73	< 5	Vaginale Endovenosa Orale (preparazioni a rilascio lento) endocervicale	Aborto nella 12 ^a -20 ^a settimana gestazionale; evacuazione del feto per mancato aborto o morte fetale intrauterina sino alla 28 ^a settimana gestazionale; maturazione della cervice uterina per indurre il travaglio in gravidanze a termine o in prossimità del termine	Nausea; vomito; diarrea; ipertonia uterina; sofferenza fetale; febbre; sensazione di calore in vagina	Aumento dell'attività di altri ossitocici



Misoprostolo

- Il mifepristone, seguito almeno 24 ore dopo dal misoprostolo somministrato per via vaginale, è efficace per interrompere la gravidanza nel primo trimestre.

Abortivo



← antiprogestogen

Abortive

Mifepristone = antiprogestogen
synthetic steroid, binds progesterone receptor
Misoprostol = analog PGE2

Farmaco	Legame Proteine (%)	t _{1/2} min	Somministrazione	Indicazioni	Tossicità	Interazioni
Alprostadil	81 (Albumina)	5-10	Infusione e.v. Intrararteriosa Intrauretrale Intracavernosa	Disfunzione erettile	Dolore genitale o uretrale da lieve a moderato; priapismo; sanguinamento nel sito d'iniezione o formazione di piccoli ematomi; ipotensione; sincope	Aumento dell'attività di farmaci vasodilatatori ed anti-ipertensivi la durata dell'erezione può essere aumentata dalla co-somministrazione di farmaci rilassanti la muscolatura liscia e bloccanti α-adrenergici
	55 (α-globulina)		Infusione e.v. lenta	Pervietà del dotto arterioso	Apnea; ipertensione; bradicardia; ipotensione	n.r.
			Infusione e.v. lenta Endoarteriosa	Vasculopatie periferiche	Dolore; edema ed eritema nel sito di infusione	n.r.
Bimatoprost	88	45	Instillazione nel sacco congiuntivale	Riduzione della pressione intraoculare nel glaucoma ad angolo aperto o nell'ipertensione oculare in pazienti non responsivi ad altri trattamenti	Pigmentazione delle ciglia e della cute intorno agli occhi; secchezza degli occhi; congiuntivite; pigmentazione scura permanente dell'inde (rara)	n.r.
Carboprost 1 PGF _{2α}	n.d.	n.d.	Intramuscolare Intramniotica	Aborto nella 13 ^a -20 ^a settimana gestazionale in caso di mancata espulsione del feto con altri metodi; emorragia post-parto da atonia uterina in pazienti non responsivi ad altri trattamenti	Vomito; diarrea; aumento della temperatura corporea; broncocostrizione transiente	Aumento dell'attività di altri ossitocici
Dinoprostone (PGE2)	73	< 5	Vaginale Endovenosa Orale (preparazioni a rilascio lento) endocervicale	Aborto nella 12 ^a -20 ^a settimana gestazionale; evacuazione del feto per mancato aborto o morte fetale intrauterina sino alla 28 ^a settimana gestazionale; maturazione della cervice uterina per indurre il travaglio in gravidanze a termine o in prossimità del termine	Nausea; vomito; diarrea; ipertonia uterina; sofferenza fetale; febbre; sensazione di calore in vagina	Aumento dell'attività di altri ossitocici

Farmaco	Legame Proteine (%)	t _{1/2} min	Somministrazione	Indicazioni	Tossicità	Interazioni
Epoprostenolo	n.d.	6	Infusione e.v. lenta attraverso catetere venoso centrale fisso	Ipertensione polmonare	A basse dosi bradicardia vagale; ad alte dosi tachicardia riflessa; talvolta a dosi elevate nausea, diarrea ed ipotensione	Azione in soggetti trattati con diuretici, antipertensivi ed altri vasodilatatori; aumento del rischio di sanguinamento con uso concomitante di antiaggreganti e anti coagulanti; aumento delle concentrazioni plasmatiche di digossina
Iloprost	60	20-30	Infusione Inalatoria (aerosol)	Vasculopatie periferiche ipertensione polmonare	Caduta pressoria con vertigini e sensazione di svenimento; ipotensione ortostatica nausea, vomito, diarrea	In associazione con farmaci ipotensivi esacerbazione dell'effetto ipotensivo; aumento del rischio di sanguinamento in associazione con terapia cronica con anticoagulanti
Latanoprost	n.d.	17	Instillazione nel sacco congiuntivale	Riduzione della pressione intraoculare nel glaucoma ad angolo aperto o nell'ipertensione oculare in pazienti non responsivi ad altri trattamenti	Pigmentazione delle ciglia e della cute intorno agli occhi; secchezza degli occhi; congiuntivite; pigmentazione scura permanente dell'iride (rara)	n.r.
Misoprostolo	85	20-40	Orale	Profilassi e terapia di ulcere duodenali e gastriche indotte da trattamento a lungo termine con FANS	Diarrea; crampi addominali e/o nausea soprattutto nella prima settimana	n.r.
Montelukast	99	2,7-5 ore	Orale	Asma cronica e da esercizio fisico	Mal di testa; dolori addominali o gastrici; tosse; dolore dentale; febbre; vertigini; eruzioni cutanee; debolezza	Farmaci induttori del citocromo P450 ne riducono l'AUC
Sulprostone	20-30	< 2 ore 20 ore (M)	Endovenosa	Induzione dell'aborto; induzione del parto in caso di morte intrafetale; emorragia post-parto da atonia uterina	Nausea; vomito; diarrea; spasmi epigastrici e mesogastrici	Sovrastimolazione uterina in associazione con ossitocina; riduzione dell'efficacia se associato a FANS

Clinical utilization of Prostanoids

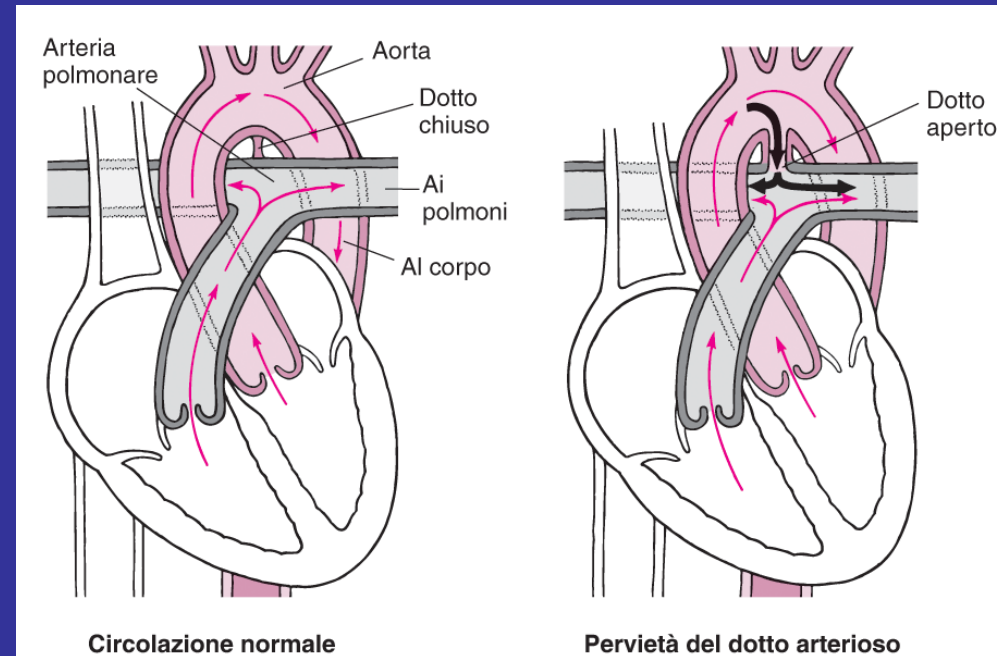
Gastrointestinal:

misoprostol (prevent ulcer)

Cardiovascular:

alprostadil PGE (maintaining patency of the ductus arteriosus in neonates with malformations)

epoprostenol instead of heparin (eg renal dialysis)



Farmaco	Legame Proteine (%)	t _{1/2} min	Somministrazione	Indicazioni	Tossicità	Interazioni
Alprostadil	81 (Albumina) 55 (α-globulina)	5-10	Infusione e.v. Intrarteriosa Intrauretrale Intracavernosa	Disfunzione erettile	Dolore genitale o uretrale da lieve a moderato; priapismo; sanguinamento nel sito d'iniezione o formazione di piccoli ematomi; ipotensione; sincope	Aumento dell'attività di farmaci vasodilatatori ed anti-ipertensivi la durata dell'erezione può essere aumentata dalla co-somministrazione di farmaci rilassanti la muscolatura liscia e bloccanti α-adrenergici
			Infusione e.v. lenta	Pervietà del dotto arterioso	Apnea; iperpiressia; bradicardia; ipotensione	n.r.
			Infusione e.v. lenta Endoarteriosa	Vasculopatie periferiche	Dolore; edema ed eritema nel sito di infusione	n.r.
Bimatoprost	88	45	Instillazione nel sacco congiuntivale	Riduzione della pressione intraoculare nel glaucoma ad angolo aperto o nell'ipertensione oculare in pazienti non responsivi ad altri trattamenti	Pigmentazione delle ciglia e della cute intorno agli occhi; secchezza degli occhi; congiuntivite; pigmentazione scura permanente dell'inde (rara)	n.r.
Carboprost Trometamina	n.d.	n.d.	Intramuscolare Intramniotica	Aborto nella 13 ^a -20 ^a settimana gestazionale in caso di mancata espulsione del feto con altri metodi; emorragia post-parto da atonia uterina in pazienti non responsivi ad altri trattamenti	Vomito; diarrea; aumento della temperatura corporea; broncocostrizione transiente	Aumento dell'attività di altri ossitocici
Dinoprostone	73	< 5	Vaginale Endovenosa Orale (preparazioni a rilascio lento) endocervicale	Aborto nella 12 ^a -20 ^a settimana gestazionale; evacuazione del feto per mancato aborto o morte fetale intrauterina sino alla 28 ^a settimana gestazionale; maturazione della cervice uterina per indurre il travaglio in gravidanze a termine o in prossimità del termine	Nausea; vomito; diarrea; ipertonia uterina; sofferenza fetale; febbre; sensazione di calore in vagina	Aumento dell'attività di altri ossitocici

DRUGS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

Osteoarthritis: chronic pathology of the articular cartilage, with secondary involvement of bone, synovium, capsule. Elderly subjects, female. Hip, knee, vertebrae are more susceptible

Rheumatoid arthritis: chronic and progressive inflammatory polyarthritis with autoimmune pathogenesis of the synovial joints. It initially affects the synovial membrane and not the cartilage. Less frequent, younger age than osteoarthritis, women more affected (3: 1 ratio)

Denominazione italiana	Dosi medie (mg/die)	Emivita*
FANS maggiori		
Acido acetilsalicilico	1000-4000	B
* Fenilbutazone	250-500	L
Feprazone	600-900	L
Indometacina	75-150	B
FANS minori		
Diclofenac	75-200	B
Diflunisal	500-1000	L
Fentiazac	200-400	B
Glucametacina	140-420	M
Ibuprofene	600-1800	B
Ketoprofene	100-300	B
Naprossene	500-1500	L
Naprossene sodico	550-1100	L
Proglumetacina	150-600	M
Sulindac	200-400	L
Tolmetin	400-1200	B
FANS minori più recenti		
Amtolmetina guacil	600-1200	L
Acido tiaprofenico	300-600	B
Cinnoxiam	30-60	L
Droxiam	20-40	L
Etodolac	300-600	M
Flurbiprofene	100-300	B
Imidazolo-2OH-benzoato	1000-1500	B
Ketorolac	30-60	B
Meloxicam	7,5-15	L
Nabumetone	1000-2000	L
Nimesulide	100-300	M
Oxaprozina	600-1200	L
Piprossene	300-600	L
Piroxicam	20-40	L
Piroxicam ciclodestrina	20-40	L
Tenoxicam	20-40	L
Inibitori selettivi della COX₂		
Celecoxib	100-200	L
Rofecoxib	25-50	L

NSAIDs of larger utilization in rheumatic diseases

Emivita = half-life
 B = short < 3 hours
 M = medium 4-8 hours
 L = long > 8 hours

Choice of NSAID

Tab. 4.9. Scelta orientata per problemi.

Problema	Scelta iniziale
Artrite reumatoide e altri reumatismi infiammatori in fase di attività	FANS ad azione rapida, a dosi piene (da raggiungere gradualmente)
Artrite reumatoide e altri reumatismi infiammatori in fase di quiescenza	Riduzione graduale del FANS sino alla dose minima efficace individuale
Attacco acuto di gotta e forme altamente flogistiche	FANS ad azione rapida, a dosi piene (sin dal primo momento)
Spondilite anchilosante	Indometacina (cicli sequenziali)
Artrosi e patologie degenerative	FANS più recenti, terapie cicliche
Coxartrosi	Indometacina
Reumatismi extra-articolari	FANS più recenti, individualizzare la posologia
Soggetti anziani	FANS più recenti, a emivita medio-breve Assiduo monitoraggio clinico
Bambini	Scegliere fra ASA, diclofenac, naprossene, flurbiprofene, nimesulide e tolmetin
Gravidanza ed allattamento	Utilizzare FANS solo in casi di assoluta necessità
Gastropatici	FANS a minore azione gastrolesiva, preferibilmente per via parenterale Uso preferenziale dei FANS COX ₂ -selettivi Adeguata gastroprotezione

Rheumatoid arthritis

(drugs that modify disease course)

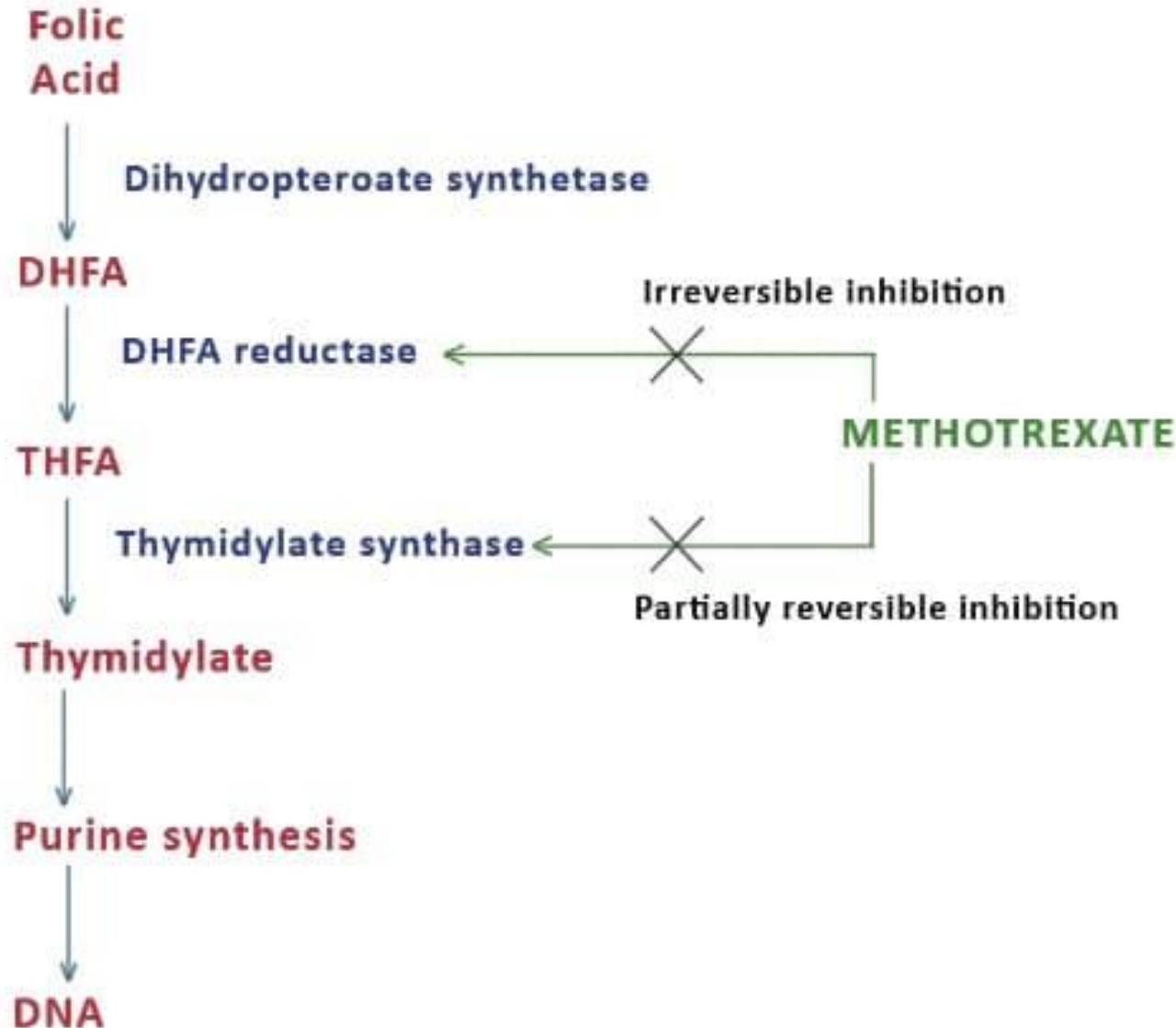
Rheumatoid arthritis: chronic and progressive inflammatory polyarthritis with autoimmune pathogenesis of the synovial joints. It initially affects the synovial membrane and not the cartilage. Less frequent, younger age than osteoarthritis, women more affected (3: 1 ratio)

Drugs for Rheumatoid Arthritis

- *Adalimumab* (TNF)
- *Anakinra* (IL1)
- * — *Cloroquina*
- *Etanercept* (TNF)
- * — *Sali d'oro* (macrofage)
- *Infliximab* (TNF)
- *Leflunomide*
- * — *Metotrexato*
- * — *D-penicillamina*

METHOTREXATE

MECHANISM OF ACTION



DHFA: Dihydrofolic acid

THFA: Tetrahydrofolic acid,
or tetrahydrofolate

Leflunomide

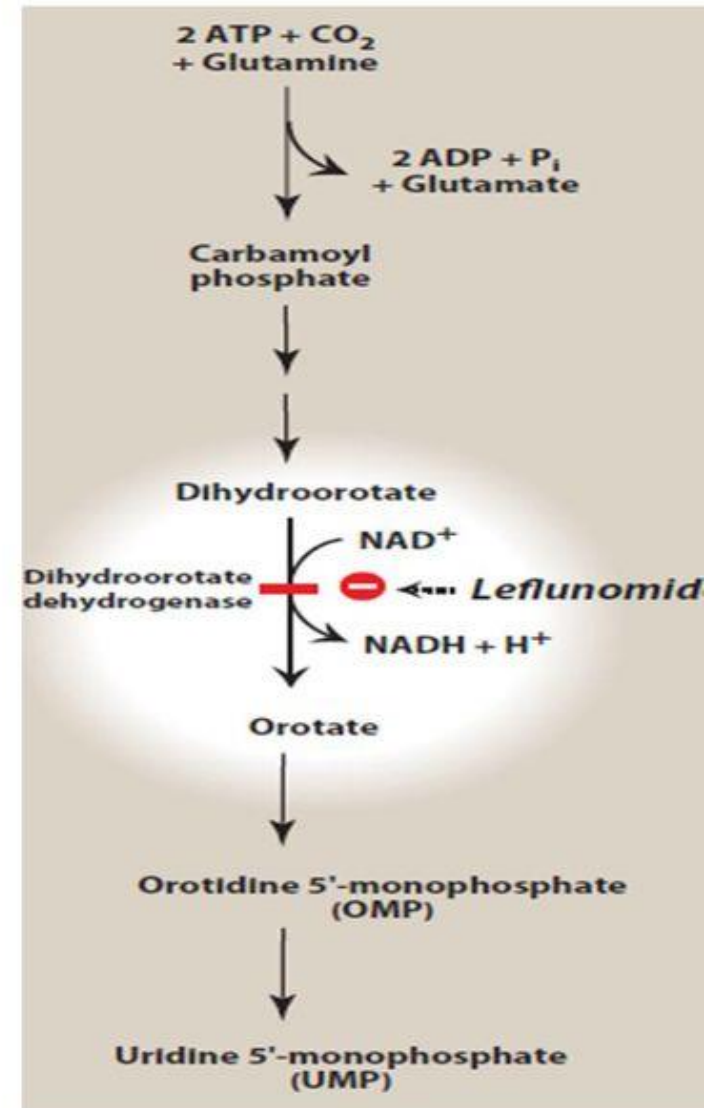
- It is approved for the treatment of RA.
- It can be used as monotherapy or in combination with methotrexate
- **Is a pro-drug**
- **Active metabolite (A771726) half-time 15-18d**
- **MOA: (after biotransformation)**

Inhibitor of dihydroorotate dehydrogenase (DHODH).

Blokade of autoimmune lymphocytes

- **Side effects:** headache, diarrhea, nausea, weight loss, allergic reactions (flu-like syndrome, skin rash), alopecia, and hypokalemia. It is not recommended in patients with liver disease (risk of hepatotoxicity)

- **Monitoring:** signs of infection, CBC, and liver enzymes



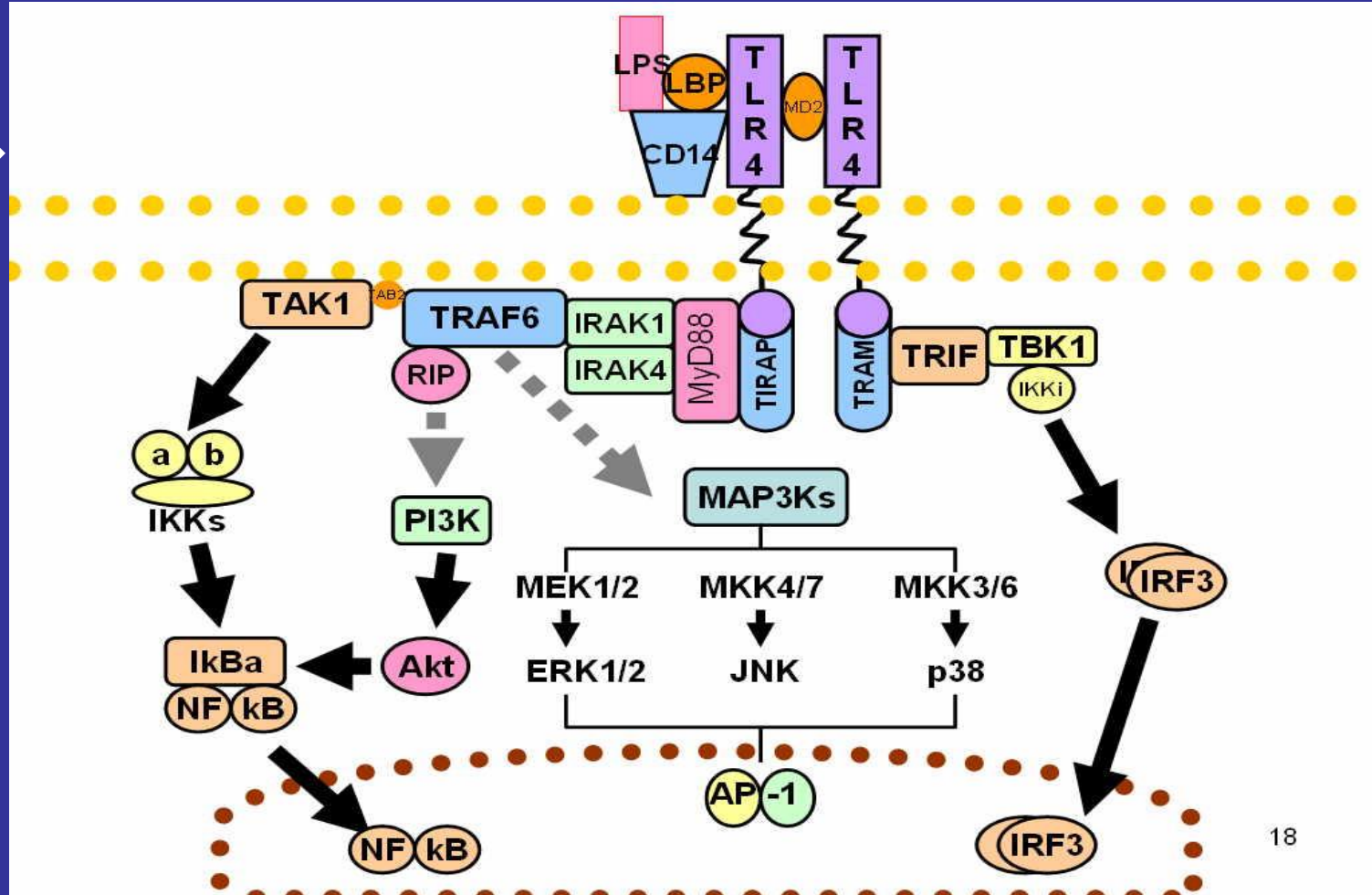
Other therapies

- **Chloroquine** = antimalarial has anti-inflammatory effects
(↑ lysosome pH in Antigen Presenting Cells, ↓ TollR)
↓ MHC complex required to stimulate CD4+ T cells
- **D-penicillamine** = analogue of cysteine; slows progression;
side effects: nephritis, aplastic anemia, used only when
other treatments do not work
- **Gold salts** = prevent damage, toxic effects. They are picked
up by macrophages and suppress phagocytosis and
lysosomal enzymes activity

Toll-like Receptors

(innate immune system)

Microbes, bacteria.....



Inflammation

Macrophage, immune cell response

Therapy Cytokines



Cytokines

IL-1b and TNF-alpha secreted by synovial **macrophages** proliferate synovial cells and synthesize collagenase which degrades cartilage

- Cytokines are peptides that, in immune and inflammatory reactions, are released from and regulate the action of inflammatory and immune system cells.
- The cytokine superfamily includes the interferons, numerous interleukins, tumour necrosis factor (TNF), various growth factors, the chemokines and the colony-stimulating factors.
- They act in a complex interconnecting network on leucocytes, vascular endothelial cells, mast cells, fibroblasts, haemopoietic stem cells and osteoclasts, controlling proliferation, differentiation and/or activation through autocrine or paracrine mechanisms.
- Interleukin-1 and TNF- α are important primary inflammatory cytokines, inducing the formation of other cytokines.

Drugs for Rheumatoid Arthritis

- — *Adalimumab* (TNF)
- — *Anakinra* (IL1)
- *Cloroquina* -
- — *Etanercept* (TNF)
- *Sali d'oro* -
- — *Infliximab* (TNF)
- *Leflunomide*
- *Metotrexato*
- *D-penicillamina* -

Therapy Cytokines

- Etanercept (recombinant protein) (TNF-alpha, beta)
- Adalimumab (antibody), infliximab (antibody) (TNF-alpha)
- Anakinra (IL-1 receptor)

