



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

**NEUROFARBA**

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



# Farmacologia Clinica

Prof.ssa Raimondi Laura

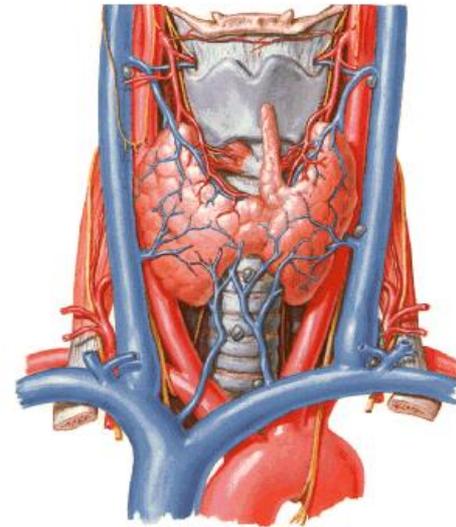
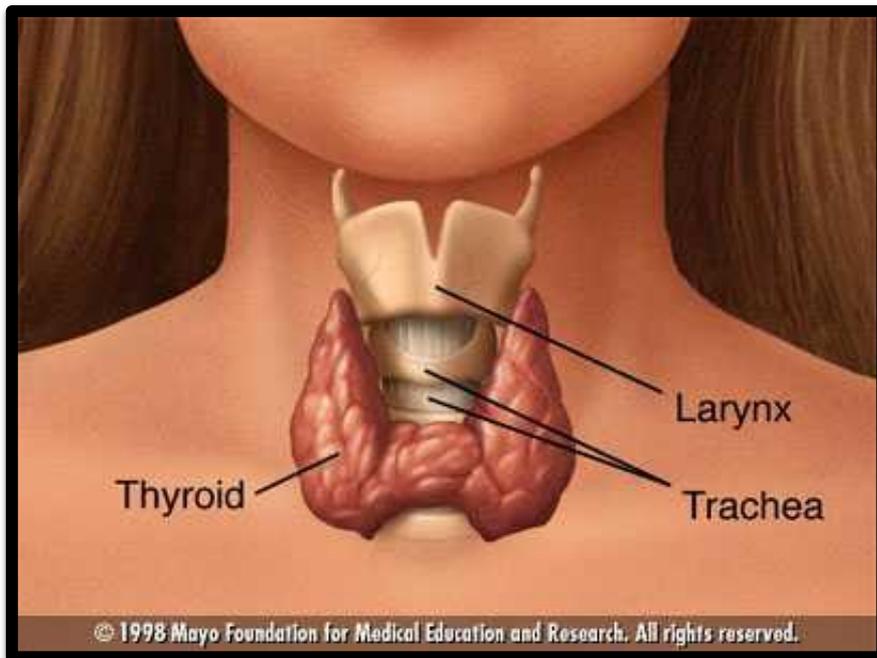
a.a. 2019-2020

# Farmaci della funzione tiroidea

# Anatomia

Due lobi congiunti da un istmo

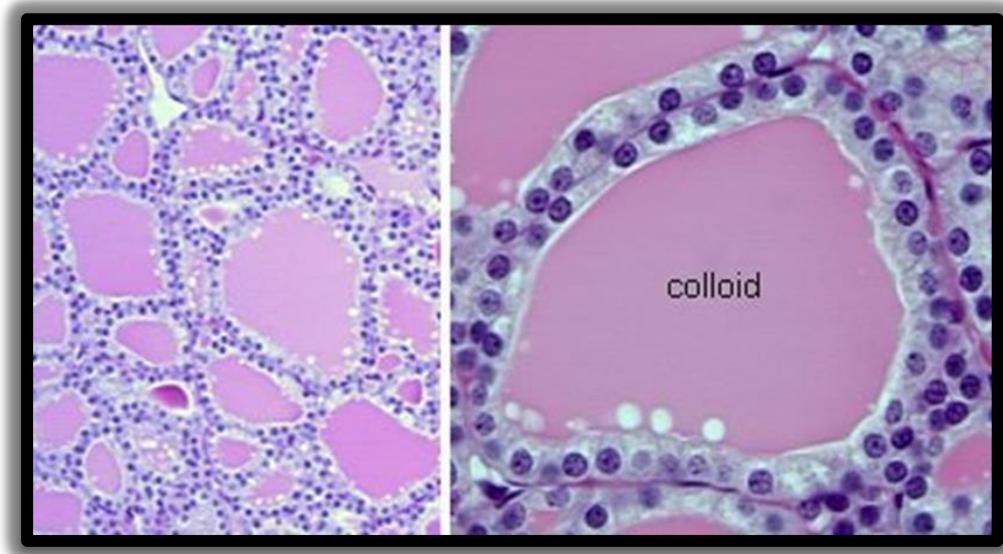
Situata anteriormente rispetto alle cartilagini della laringe e della trachea, riccamente vascolarizzata



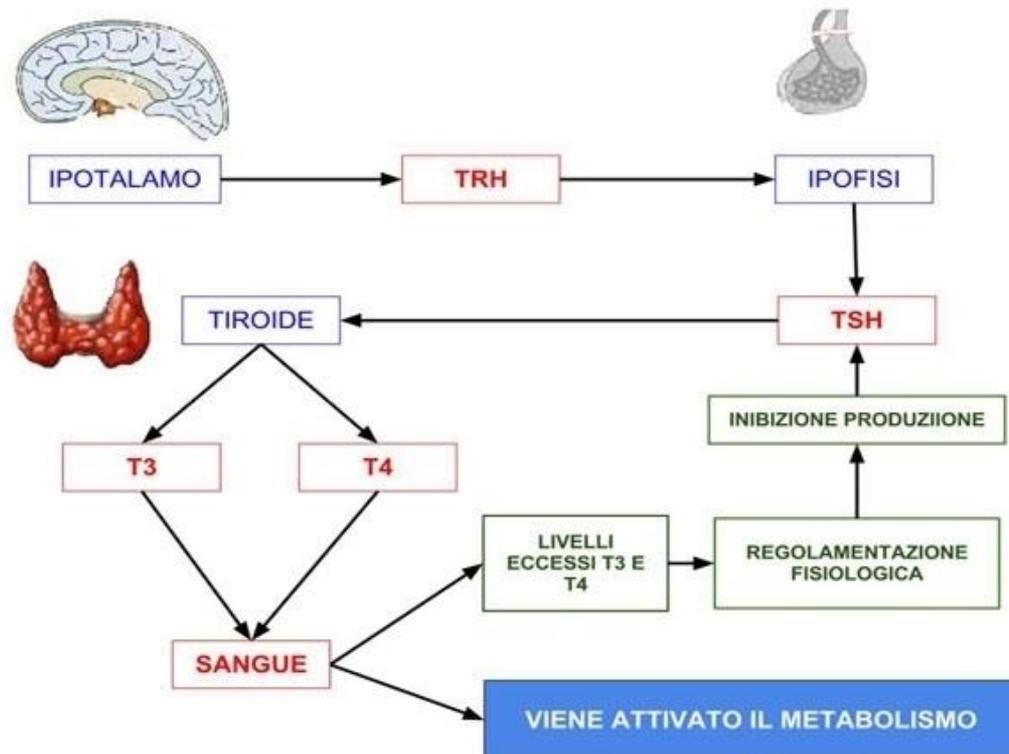
Arterie tiroidee superiore e inferiore

5 ml/gr/min

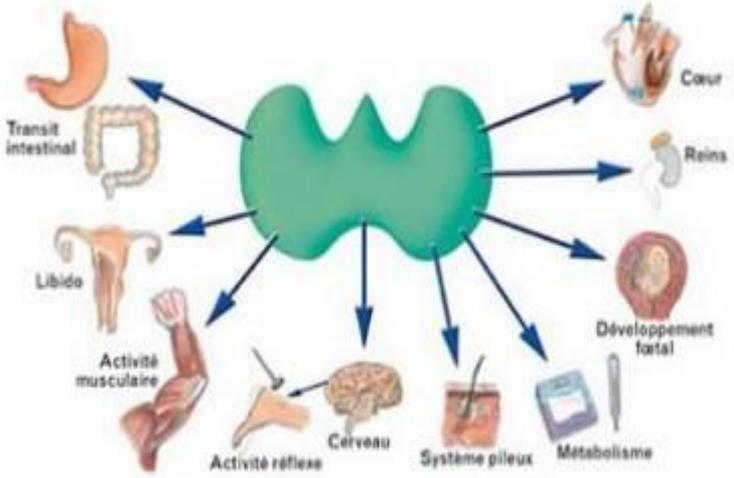
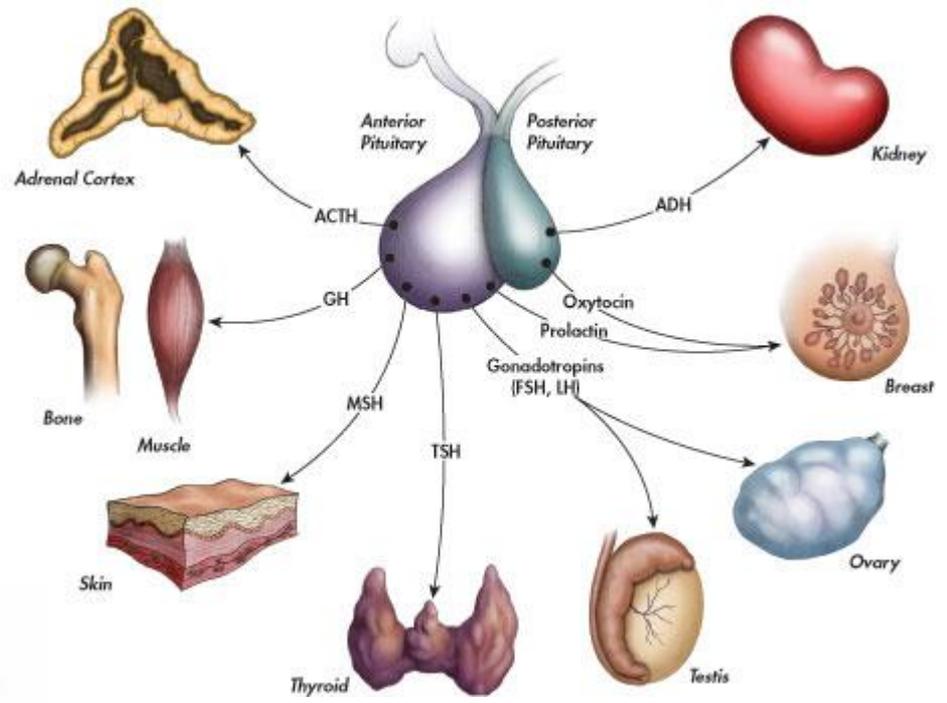
Follicoli: unità funzionale della tiroide deputata alla sintesi degli ormoni



## MECCANISMO ASSE IPOTALAMO - IPOFISI - TIROIDE

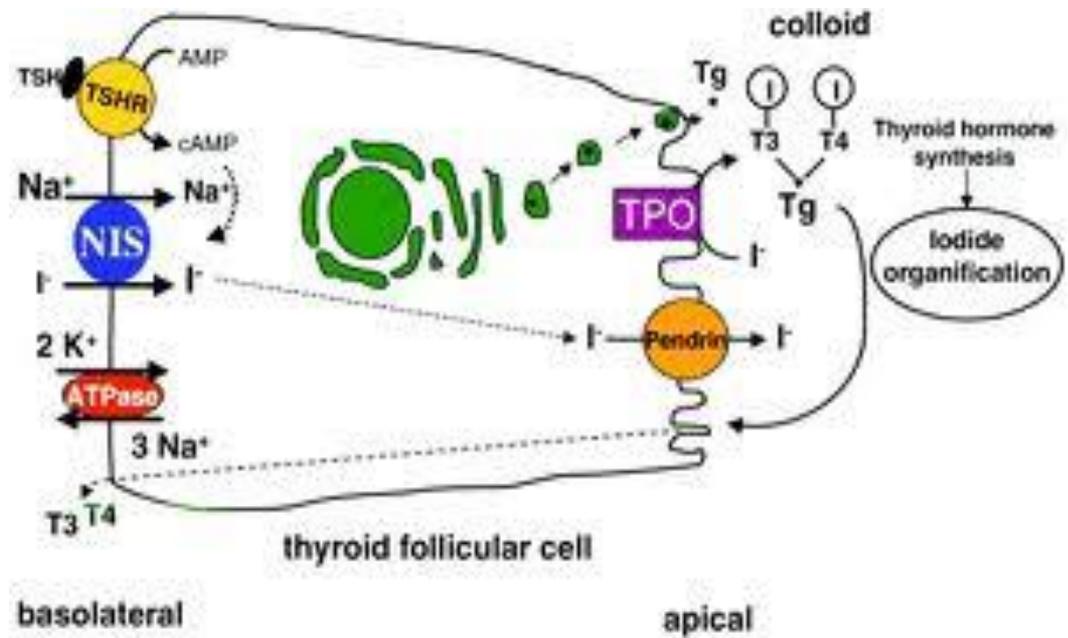


# Organi target ormone tiroideo



Thyroid hormones are essential for growth, metabolism, neurological development and cardiovascular function but also have important post-natal effects controlling the function of target organs including the bone, the muscle and the liver

Thyroxine synthesis relies on sufficient iodine levels

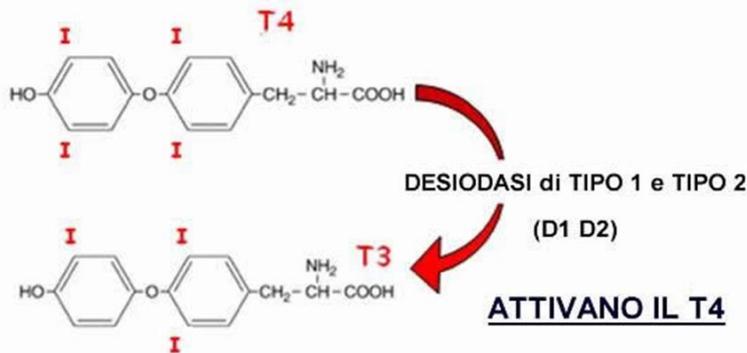


1. Trasporto dello I<sup>-</sup>

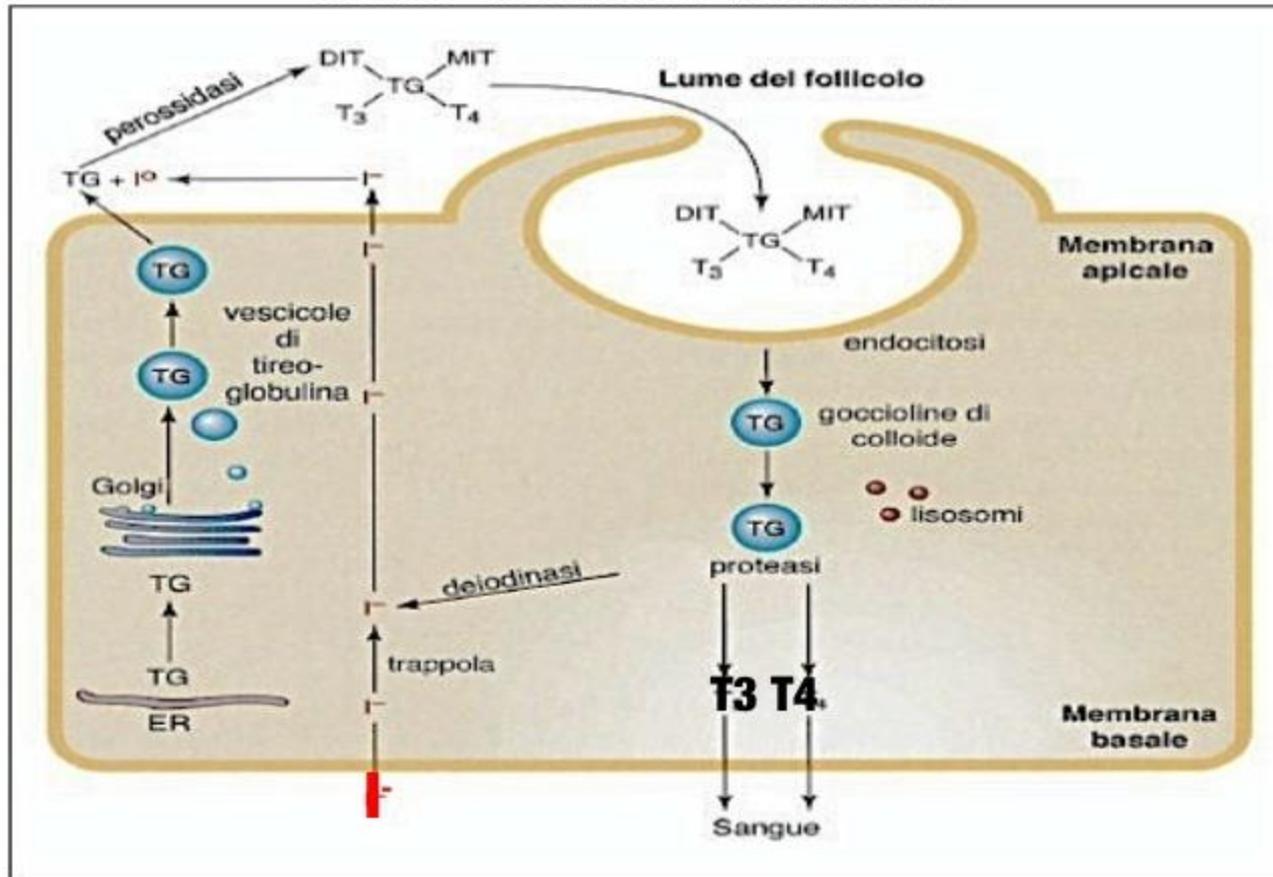
2. Ossidazione ad opera della perossidasi (TPO)

3. Organizzazione nella Tiroglobulina- MIT e DIT  
MIT+DIT TPO

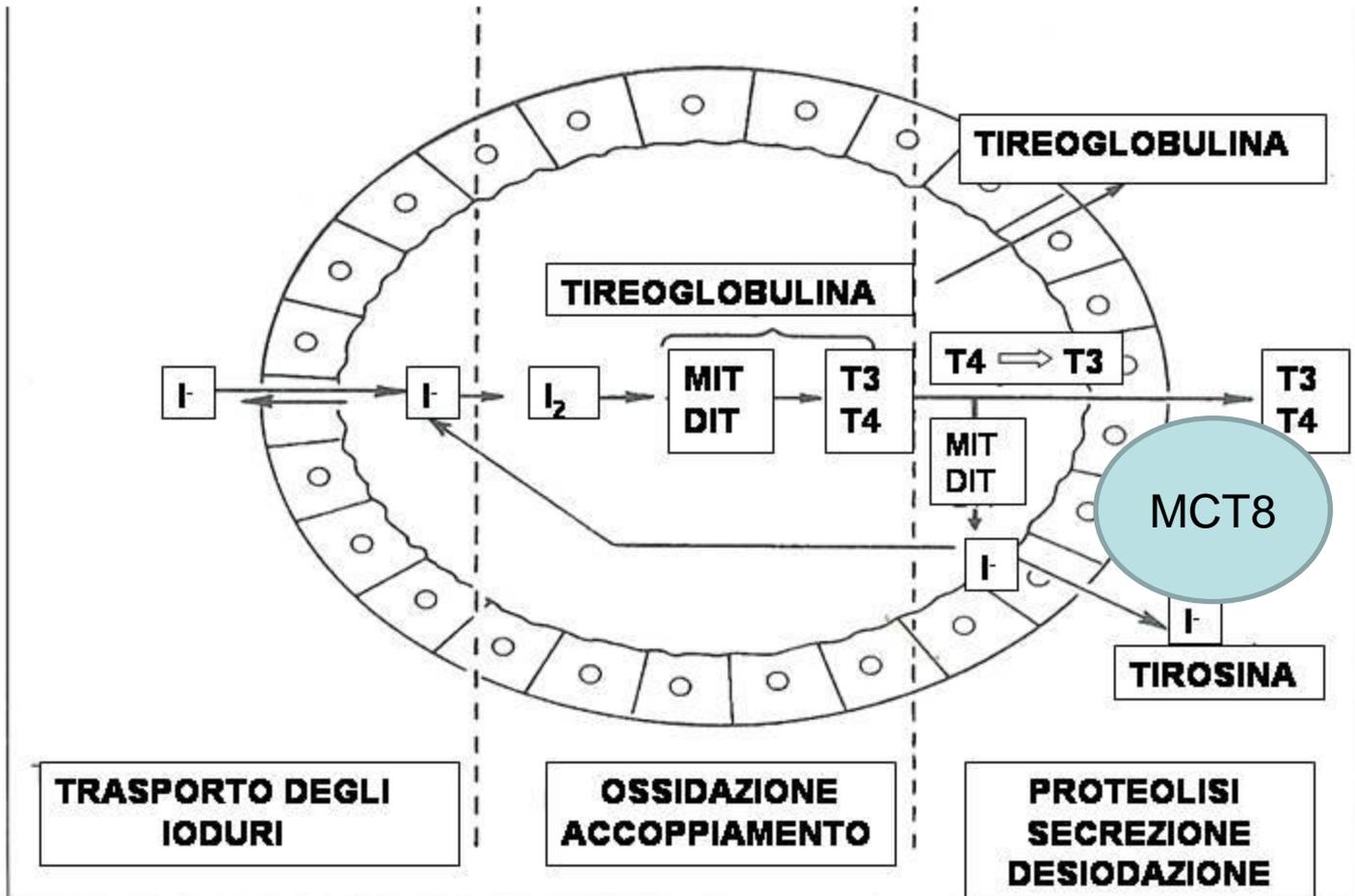
Tironine



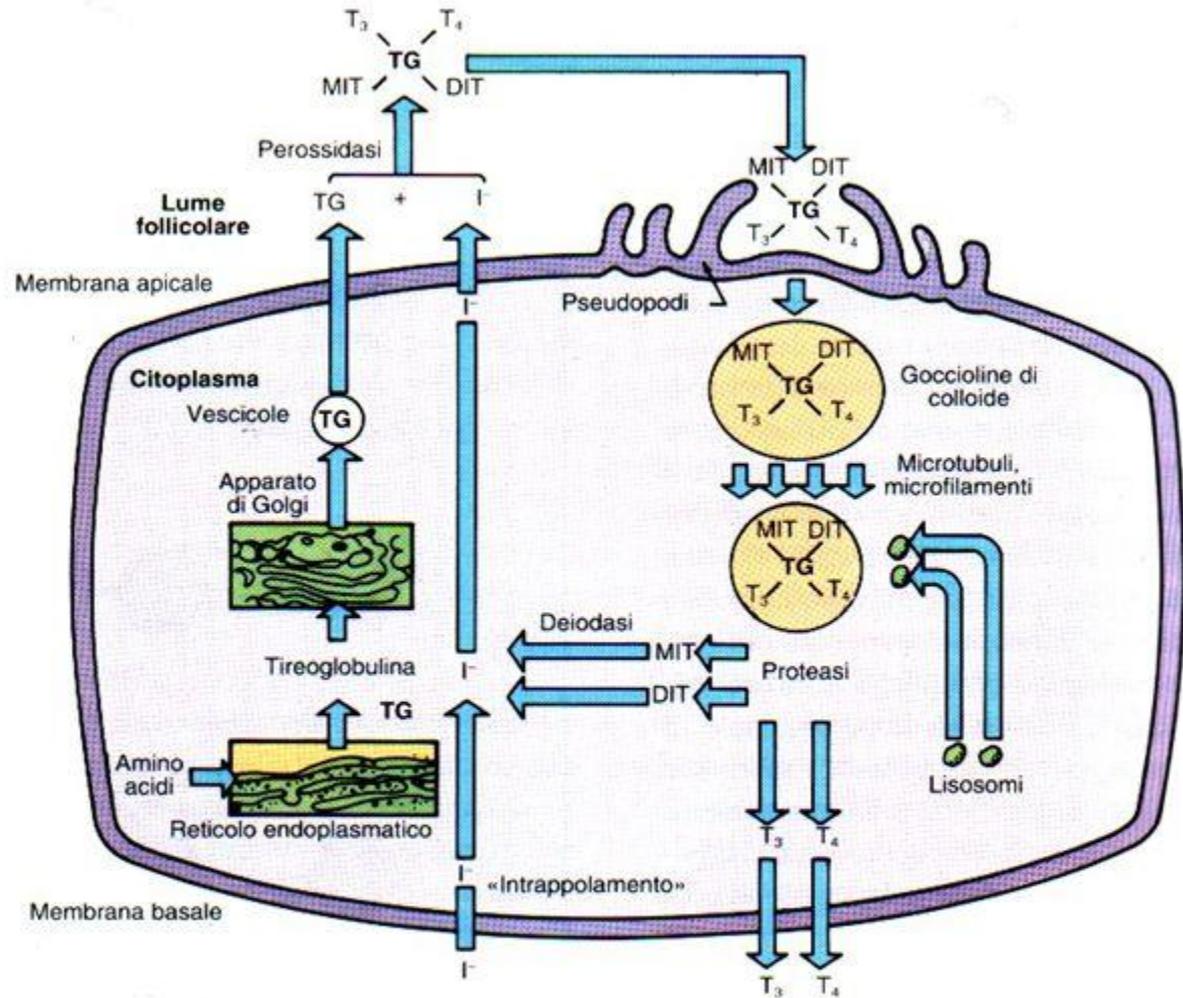
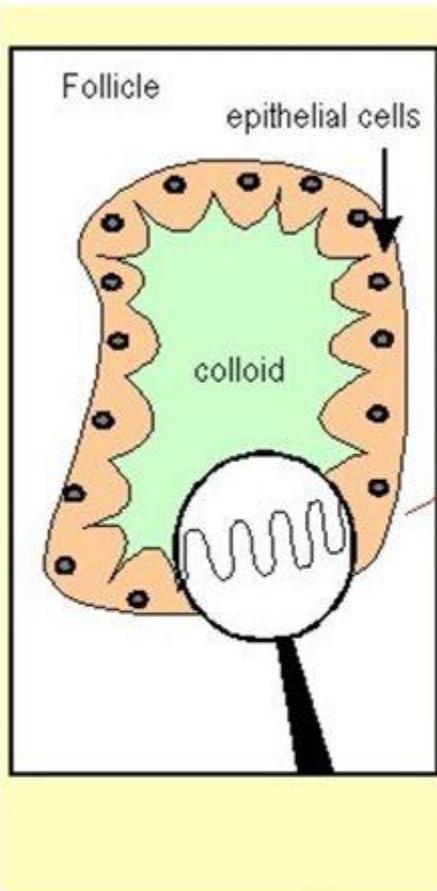
## Cellula dei follicoli della tiroide



TG = tireoglobulina

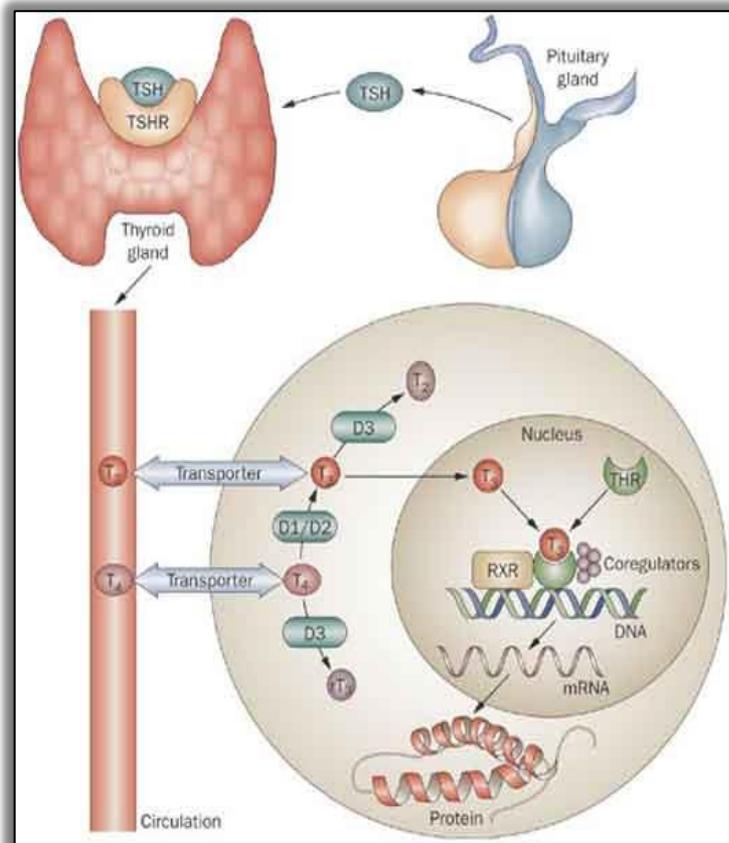


# Tiroide – formazione della T4



**FIGURA 40.3.** Schema riassuntivo dei meccanismi di sintesi e di liberazione degli ormoni tiroidei. La sintesi di  $T_3$  e  $T_4$  avviene nella molecola della proteina tireoglobulina (TG), al bordo tra il citoplasma e il lume follicolare. L'ormone immagazzinato nel materiale colloidale viene dapprima captato dal lume attraverso un processo di endocitosi e successivamente staccato per azione di enzimi lisosomiali proteolitici. Lo iodio presente nelle molecole di monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT) viene recuperato per azione dell'enzima deiodasi.

## Pharmacokinetic and pharmacodynamics of thyroid hormone



### Plasma thyroid hormone binding proteins

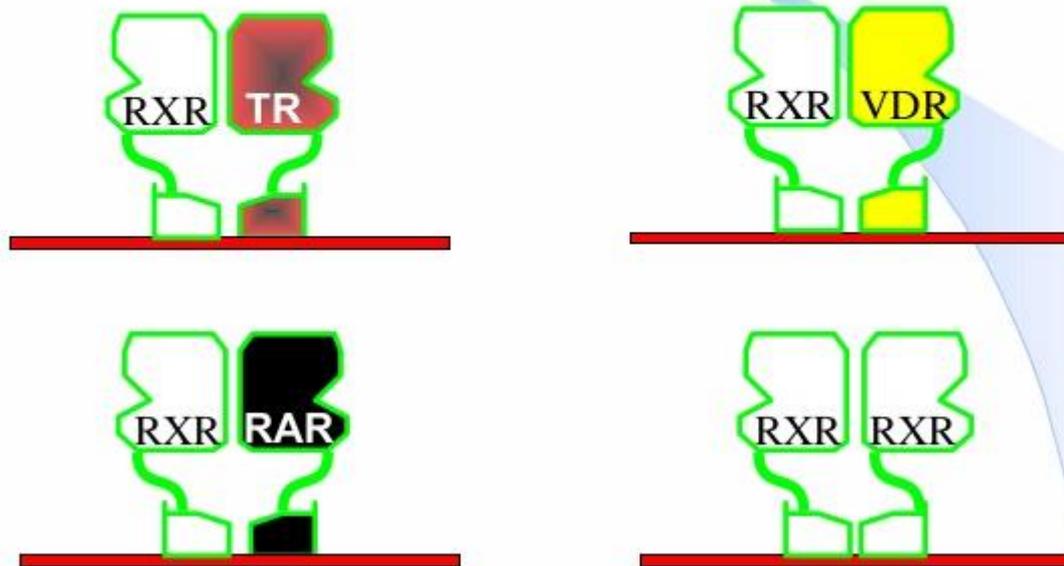
- ~99.97% of plasma T<sub>4</sub> and 99.7% of T<sub>3</sub> are non-covalently bound to proteins.
- **Thyroxine Binding Globulin (TBG)** is the major binding protein for T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>. TBG's affinity for T<sub>4</sub> is ~10-fold greater than for T<sub>3</sub>.
- **Transthyretin** also carries some T<sub>4</sub>.
- **Albumin** carries small amounts of T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>.
- *TBG, transthyretin and albumin are made in the liver.*

Tr  $\alpha$  and TR  $\beta$

Transthyretin (Ttr) è la sola proteina che attraversa la barriera ematoencefalica

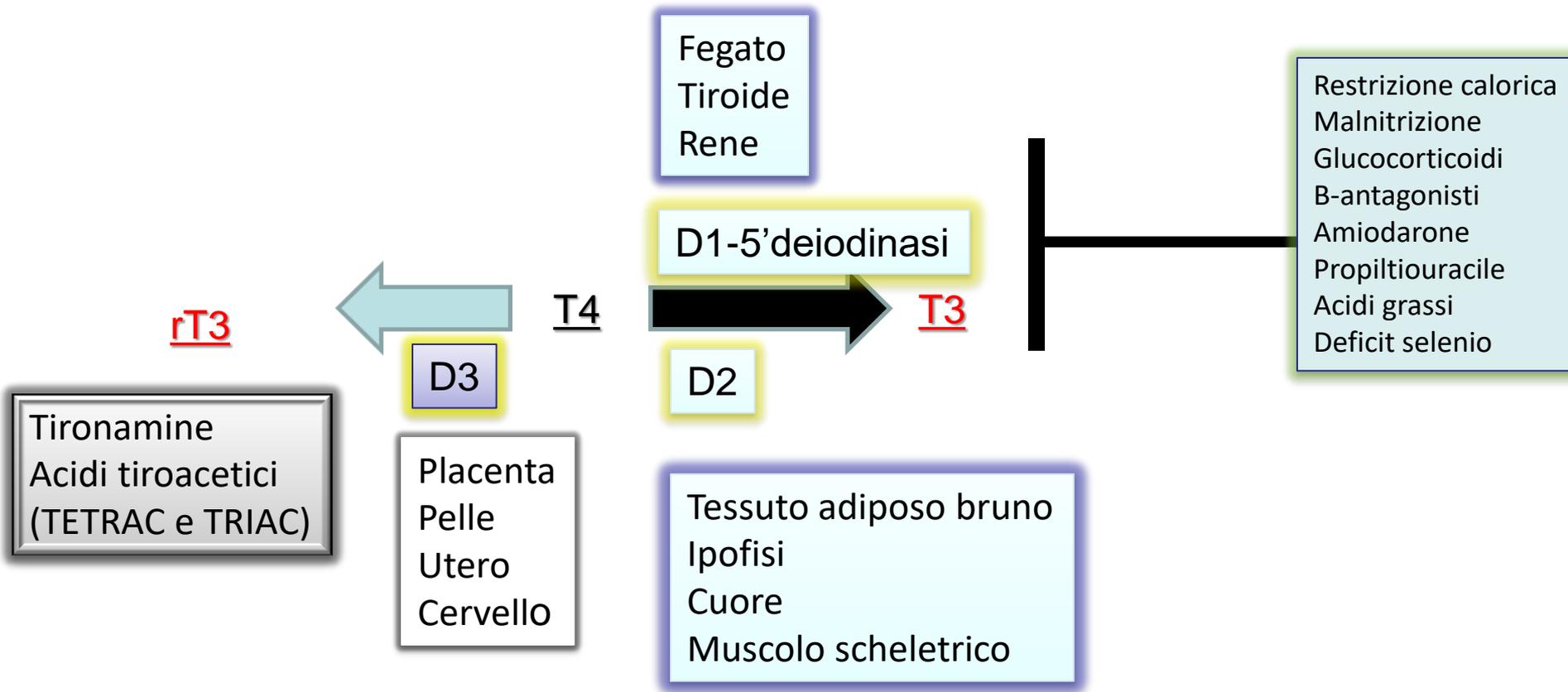
## Recettori Nucleari funzionanti con RXR

I recettori nucleari per gli ormoni non-steroidi non interagiscono con le proteine hsp, si trovano legati al DNA in assenza di ormone ed eterodimerizzano con RXR



Thyroid hormone (T3) activates (positive regulation) or represses (negative regulation) target genes at the transcriptional level.

# Deiodinasi controllano la sintesi dell'ormone e il suo metabolismo



# Diagnostica funzione tiroidea

Valori tiroidei normali	
Tiroxina (T4) totale (TT4)	60 - 150 nmoli/L
Tiroxina (T4) libera (fT4)	10 - 25 pmoli/L
Triiodotironina (T3) totale (TT3)	1,1 - 2,6 nmoli/L
Triiodotironina (T3) libera (fT3)	3,0 - 8,0 pmoli/L
Ormone tireo-stimolante (o tireotropina) (TSH)	0.15 - 3,5 mU/L

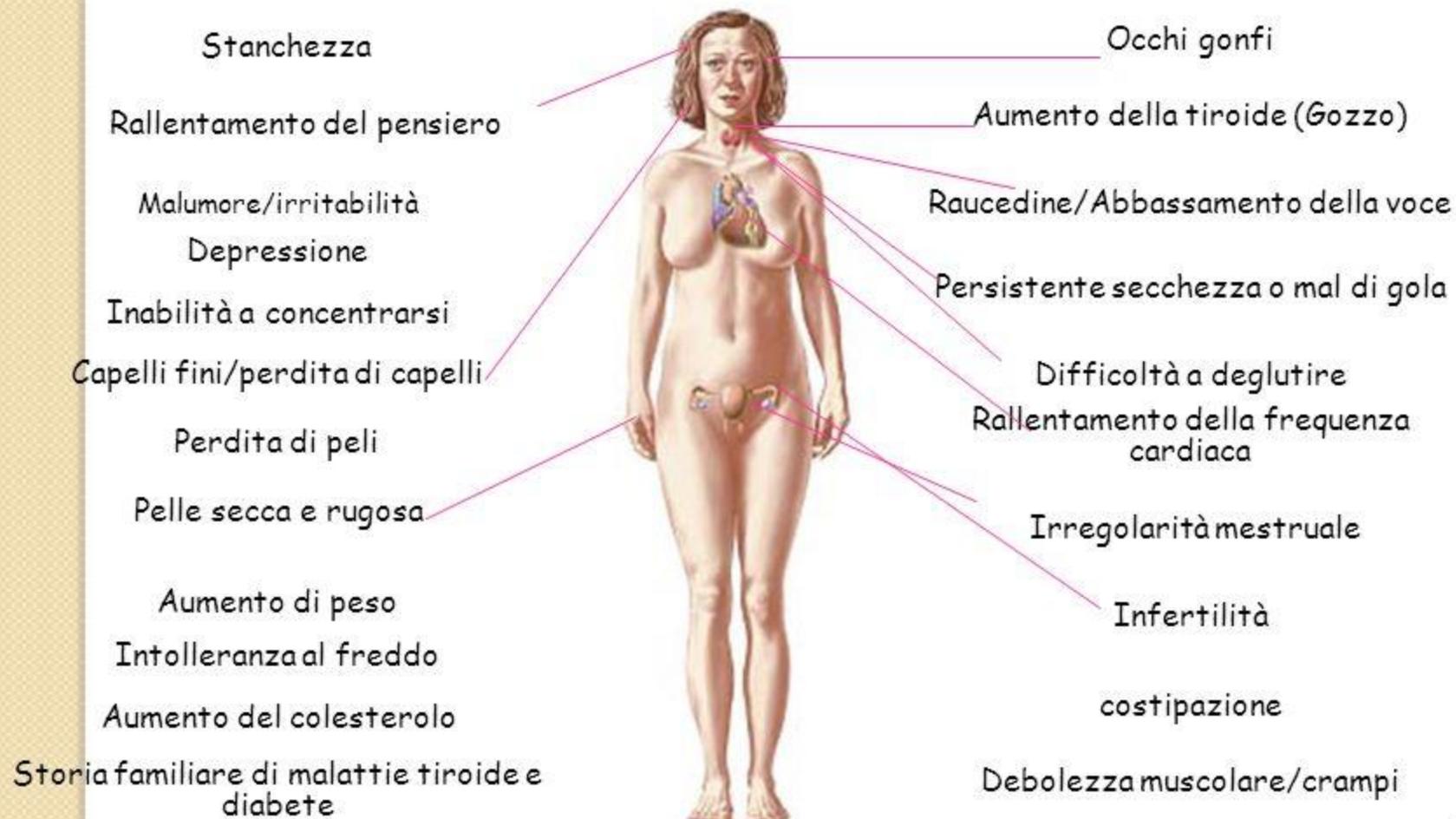
NOTA BENE: i range di normalità possono variare da laboratorio a laboratorio; inoltre, vengono talvolta impiegate unità di misura differenti (ad es. mcg/dl e ng/dl): in tal caso, i valori numerici sono completamente differenti da quelli elencati.

I valori di riferimento possono variare anche in base all'età e in [gravidanza](#)

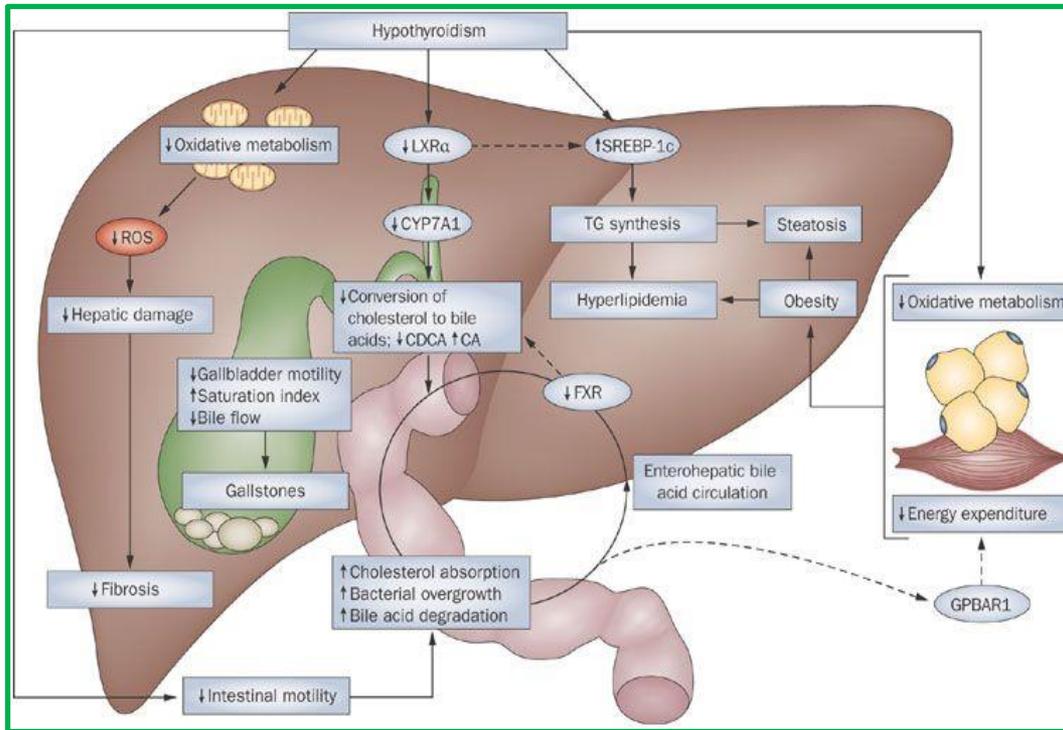
<b>TSH</b>	<b>T4</b>	<b>T3</b>	<b>Interpretazione</b>
<u>Elevato</u>	Normale	Normale	Ipotiroidismo moderato (subclinico)
<u>Elevato</u>	Basso	Basso / normale	Ipotiroidismo manifesto
Normale	Normale	Normale	Eutiroidismo (paziente sano)
Basso	Normale	Normale	Iperitiroidismo moderato (subclinico)
Basso	Elevato normale	Elevato normale	Iperitiroidismo manifesto
Basso	Basso normale	Basso normale	Raro ipotiroidismo ipofisario

Il valore della T4 libera (FT4) e della T3 libera (FT3) circolanti riflette, in genere, il tasso di secrezione tiroidea e, conseguentemente, lo stato funzionale della tiroide, in quanto il livello delle frazioni libere non risente delle variazioni quantitative delle proteine di trasporto ed è in relazione inversa con il valore del TSH circolante

# Caratteristiche cliniche dell'ipotiroidismo



# Effetto dell'ipotiroidismo sulla funzione epatica



# SINTOMI DELL'IPERTIROIDISMO

Nervosismo

Aumento dell'appetito  
con riduzione del peso

Stanchezza

Alterazione  
del ciclo mestruale

Debolezza muscolare

Sudorazione e  
intolleranza al caldo

Aumento della  
attività intestinale

Tremori

Cute calda e liscia

Palpitazioni

Iperreflessia

Detrazione della palpebra  
(occhi sporgenti)



Morbo di Basedow-Graves

Gravidanza

Tiroidite di Hashimoto

Integratori di iodio

Principali cause dell' ipertiroidismo

Tiroidite post-partum:

Alcuni farmaci (per curare aritmie cardiache)

Morbo di Plummer

Gozzo multi-nodulare tossico

Tiroidite di Quervain



# Trattamento ipotiroidismo

Unica possibilità terapeutica è la terapia sostitutiva con L-Tiroxina

# Trattamento ipertiroidismo

# Derivati Tiourea

Propil tiouracile

Metimazolo

Carbimazolo

Inibizione della formazione dell'ormone tiroideo andando ad inibire la perossidasi

Si legano alla perossidasi e la inibiscono solo quando L'eme della proteina è nello stato ossidato

# Tiouree

L'efficacia clinica delle tiouree inizia quando le scorte dell'ormone pre-formato si sono esaurite, quando cioè i residui tiroglobulina iodinati si sono esauriti

Sono efficaci anche nel trattamento del morbo di Graves dove si manifesta riduzione degli autoanticorpi

Possibile effetto immunosoppressore

Propiltiouracile ha anche effetto inibitorio sulle deiodinasi che trasformano T4 a T3  
**Iperitiroidismo severo**

Protezione dei tessuti periferici nella tempesta tiroidea

Iperitiroidismo insieme allo  $^{135}\text{I}$   
Preparazione chirurgia

Si raggiunge eutiroidismo dopo 12 settimane

Riduzione del gozzo

	<b>Propiltiouracile</b>	<b>Metimazolo</b>
Legame PP	75	
T1/2	75 min	4-6 h
Vd	40L	40L
Posologia	1-4 volte/day	1-2/day
Passaggio transplacentare	basso	basso
Passaggio latte materno	Basso	basso

# Terapia adiuvante

Propranololo (effetto beta e sulle deiodinasi)

Diltiazem come antiaritmico

Dexametazone nella preoperatoria (inibitore delle deiodinasi)

# Tempesta tiroidea

## Sintomi di tirotossicosi molto forti

Tachicardia e febbre, nausea, vomito, diarrea, agitazione, confusione e coma...fatale nel 20% dei casi

Terapia: fluidi, antipiretici, sedazione e antiroidi per via nasogastica o rettale

# Iodio

Limitazione trasporto I<sup>-</sup> nella tiroide

Inibizione sintesi della iodotironina

Inibizione del rilascio di ormone

Effetto rapido e si raggiunge il massimo della efficacia dopo 10-15 giorni

1.5-150 mg

# Iodio radioattivo

$^{131}\text{I}$

T<sub>1/2</sub> di 8 giorni, il 99% scompare dopo 56 giorni

Emette  $\gamma$  e  $\beta$

$^{123}\text{I}$

Short-living  $\gamma$  emitter e dura solo 13 ore

# Iodio radioattivo

Si concentra esclusivamente nella tiroide

Azione citotossica delle radiazioni

Picnosi, scomparsa

del colloide e fibrosi della ghiandola

*Sodio <sup>131</sup>ioduro soluzione o capsule*

*<sup>131</sup>iodio per via orale*

## Vantaggi

Iper-tiroidismo morbo di Graves

Pazienti incinte (?) non si distribuisce in tessuti extratiroidici

Scarso rischio di ipoparatiroidismo

Basso costo

Stile di vita conservato

## Indicazioni

Ipertiroidismo pz anziani e con scompenso cardiaco  
Morbo di Graves persistente dopo chirurgia o  
antiroidei  
Gozzo nodulare tossico

## Controindicazioni

Gravidanza

# Fattori che alterano il legame tiroxina-globulina

## Che aumentano

Eroina  
Estrogeni  
Metadone  
Clofibrato  
5-fluorouracile  
Tamoxifene  
Modulatori recettore per estrogeni

## Che diminuiscono

Glucocorticoidi  
Androgeni  
L-Asparaginase  
Salicilati  
Acide mefenico  
Anticonvulsivanti (fenitoina,  
carbamazepina)  
furosemide

# Svantaggi

Rischio di ipotiroidismo ritardato

Peggioramento oftalmopatia

Durata del trattamento

# Effetti collaterali

Agranulocitosi

Prurito, rush, orticaria

Rare: mal di testa, dolore articolare, nausea, parestesia,  
pigmentazione della pelle

# Farmaci che perturbano l'omeostasi tiroidea

TABELLA 1

Farmaco	Indicazione terapeutica
Carbonato di calcio	Ipocalcemia, osteoporosi
Colestiramina	Iperlipemie
Dopamino-agonisti	Prolattinomi, galattorrea
Estrogeni	Contraccezione, irsutismo, osteoporosi, menopausa
GH	Ipostaturalismo GH-dipendente, deficit di GH nell'adulto
Octreotide	Acromegalia, tumori neuroendocrini
Spirolattone	Irsutismo, iperaldosteronismo
Sulfaniluree	Diabete di tipo 2

TABELLA 2

Specializzazione	Farmaco	Indicazione principale
Cardiologia	Amiodarone Beta-bloccanti Calcio-antagonisti Diuretici Dopamina, dobutamina Eparina L-carnitina Mezzi di contrasto iodati	Aritmie, <i>angina pectoris</i> Aritmie, ipertensione arteriosa Ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco Ipertensione, scompenso congestizio Shock cardiogeno Trombosi Post-infarto Coronagrafia
Chirurgia	Disinfettanti, mezzi di contrasto iodati Analgesici Somatostatina	Pancreatite acuta, emorragia digestiva
Ematologia	Sali ferrosi <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i> Chemioterapici alchilanti	Anemie Leucopenie Malattie eteroplastiche
Ginecologia	Lavande vaginali iodate Estrogeni Danazolo Fluossimestrone, tamoxifene	Contracezione, irsutismo, menopausa Endometriosi, patologia mammaria benigna Carcinoma mammario

Amiodarone 200mg contiene 75 mg di iodio, tireotossicosi tipo I (indotta dalla iodio sulla sintesi dell'ormone e tipo II( da rilascio eccessivo di ormoni tiroidei)

Gastroenterologia	Dopamino-antagonisti (antiemetici e procinetici) Antiacidi e antisecretori: idrossido di alluminio, sucralfato, cimetidina, ranitidina, omeprazolo e simili Interferone alfa	Malattia peptica, reflusso gastroesofageo  Epatite C
Medicina generale	Sali ferrosi Antipiretici, analgesici, antinfiammatori (FANS e corticosteroidi) Diuretici Idoxuridina Mezzi di contrasto iodati	Anemie  Ipertensione, sindromi edemigene Patologie da virus herpetico
Neurologia/ Psichiatria	Amfetamine (abuso) Interferone $\beta$ Anticonvulsivanti Antidepressivi, antiparkinsoniani Litio carbonato Tranquillanti	Sclerosi multipla Epilessia, nevralgia trigemino  Depressione bipolare Stati d'ansia, d'agitazione

Oculistica	Acetazolamide Colliri contenenti iodio Idoxuridina	Glaucoma Patologie da virus herpetico
Oncologia	Sali ferrosi Antipiretici, analgesici, antiinfiammatori (FANS e corticosteroidi) Chemioterapici alchilanti (ciclofosfamide, ifosfamide) Altri chemioterapici: 5-fluorouracile, interleuchina Fluossimestrone, Tamoxifene <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>	Anemie Leucopenie
Otorinolaringoiatra	Collutori contenenti iodio	
Pneumologia	Glucocorticoidi Rifampicina	Asma, sarcoidosi Tubercolosi
Reumatologia	Antipiretici, analgesici, antinfiammatori (FANS e corticosteroidi) Ciclofosfamide	(come immunosoppressore)
Rianimazione	Dopamina, dobutamina Glucocorticoidi	Shock cardiogeno

TABELLA 3

Farmaco	Meccanismo	Effetto biochimico	Effetto clinico	Espressione	Durata
Amiodarone	Eccesso di iodio (tipo 1)	FT <sub>4</sub> ↑, FT <sub>3</sub> = ↑, TSH ↓ FT <sub>4</sub> ↓, FT <sub>3</sub> ↓, TSH ↑	Iperitiroidismo Ipotiroidismo	Moderata/grave Moderata/grave	Transitorio Transitorio/stabile
	Flogistico (tipo 2)	FT <sub>4</sub> ↑, FT <sub>3</sub> = ↑, TSH ↓ FT <sub>4</sub> ↓, FT <sub>3</sub> ↓, TSH ↑	Iperitiroidismo Ipotiroidismo	Moderata/grave Moderata/grave	Transitorio Transitorio/stabile
Litio	↓ Secrezione ormonale	FT <sub>4</sub> ↓, FT <sub>3</sub> = ↓, TSH ↑	Ipotiroidismo	Moderata/grave	Transitorio
Citochine	Flogistico autoimmune	FT <sub>4</sub> ↓, FT <sub>3</sub> = ↓, TSH ↑ FT <sub>4</sub> ↑, FT <sub>3</sub> = ↑, TSH ↓	Ipotiroidismo Iperitiroidismo	Moderata Moderata	Transitorio Transitorio
Estrogeni	TBG-mediato	FT <sub>4</sub> ↓, FT <sub>3</sub> = , TSH = ↑	↑ Fabbisogno di L-T <sub>4</sub> nell'ipotiroidismo	Moderata	Transitorio
Carbamazepina, difenilidantoina	↓ Clearance metabolica	FT <sub>4</sub> ↓, FT <sub>3</sub> = , TSH = ↑	↑ Fabbisogno di L-T <sub>4</sub> nell'ipotiroidismo	Moderata	Transitorio
Bexarotene	↓ Incezione di TSH	FT <sub>4</sub> ↓, FT <sub>3</sub> ↓, TSH ↓	Ipotiroidismo centrale	Moderata/grave	Transitorio
Colestiramina Sali di ferro Sali di calcio Idrossido di alluminio Sucralfato Anti-H <sub>2</sub> ed inibitori della pompa protonica	↓ Assorbimento intestinale di L-T <sub>4</sub>	FT <sub>4</sub> ↓, FT <sub>3</sub> = , TSH = ↑	↑ Fabbisogno di L-T <sub>4</sub> nell'ipotiroidismo	Moderata/grave	Transitorio

=: immodificato; = ↑: aumento tendenziale; = ↓: riduzione tendenziale; ↑: aumento; ↓: riduzione; FT<sub>3</sub>:T<sub>3</sub> libera; FT<sub>4</sub>:T<sub>4</sub> libera; L-T<sub>4</sub>: levotiroxina

# Iperparatiroidismo

# L'iperparatiroidismo

primario (PHPT) è una patologia causata da un'eccessiva secrezione di paratormone (PTH) da parte di una o più [paratiroidi](#) che determina un'alterazione del metabolismo fosfo-calcico caratterizzata solitamente da ipercalcemia e da livelli plasmatici di PTH inappropriatamente normali o elevati

Secondario a malattie renali

- forma asintomatica (la forma attualmente più frequente)
- forma nefrolitiasica (presenza di calcoli renali, sporadici o recidivanti)
- forma ossea (quadro oramai molto raro caratterizzato da *osteite fibroso-cistica*, *pseudocisti ossee* palpabili e/o *aspetto a “sale e pepe”* del cranio)
- crisi paratireotossica (nel caso di ipercalcemia severa, con sofferenza del sistema nervoso centrale, neuromuscolare, cardiaco e gastrointestinale).

# La sintomatologia

comprende disturbi eterogenei quali acidità gastrica, alterazione dell'umore, astenia, coliche renali, difficoltà di concentrazione, dolori addominali, fragilità ossea, nausea, osteoporosi, poliuria, sete intensa ed anomala.

# Trattamento

I pazienti con **ipovitaminosi D** devono essere trattati con 800-1000 U/die, fino al raggiungimento di livelli di 25OHD > 20/30 ng/mL.

Bfosfonati per aumentare la BMD, soprattutto a livello lombare, senza modificare le concentrazioni di calcio e di PTH;  
Calcio-mimetici (cinacalcit) per ridurre la concentrazione di calcio, talora fino a livelli normali, ha solo modesti effetti sul PTH e non modifica la BMD. Validi soprattutto nell'iperparatiroidismo secondario in pz affetti da malattie renali croniche

Calcitonina 4-5 UI/kg sottocutanea o intramuscolare,  
due volte al dì (ogni 12 ore)

# Diuretici tiazidici

aumenta il rischio di urolitiasi e/o di compromissione della funzione renale

correntemente utilizzati per il trattamento dell'ipercalciuria idiopatica, inibiscono il co-trasportatore  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  a livello del tubulo distale, dove si verificano le ultime correzioni del contenuto di sali dell'ultra-filtrato, aumentando quindi l'escrezione di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{K}^+$ . Diminuiscono inoltre l'escrezione del  $\text{Ca}^{2+}$ , tramite un incremento del suo riassorbimento

# Farmaci che interferiscono con il metabolismo osseo

*Cortisonici*

*Eparina*

*Inibitori di pompa*

*Antidepressivi (SSRI)*

Uso eccessivo di lassativi