

CODE BLUE #: \_\_\_\_\_

## **HYPOTENSION WITH BRADYCARDIA**

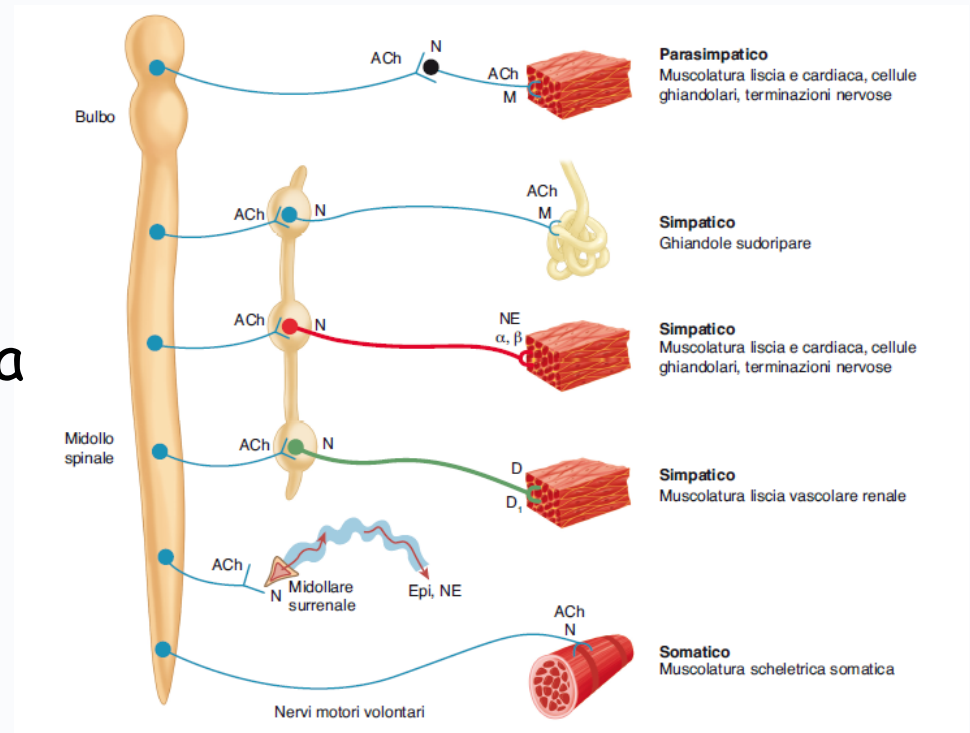
1. Preserve IV access; monitor vitals
2. O2 6-10 L/min by face mask
3. Elevate legs > 60 degrees
4. IVF 0.9% NS wide open
5. Atropine 0.6-1.0 mg IV if refractory

# Distribuzione e funzione dei sistemi colinergici

- Sistema nervoso periferico

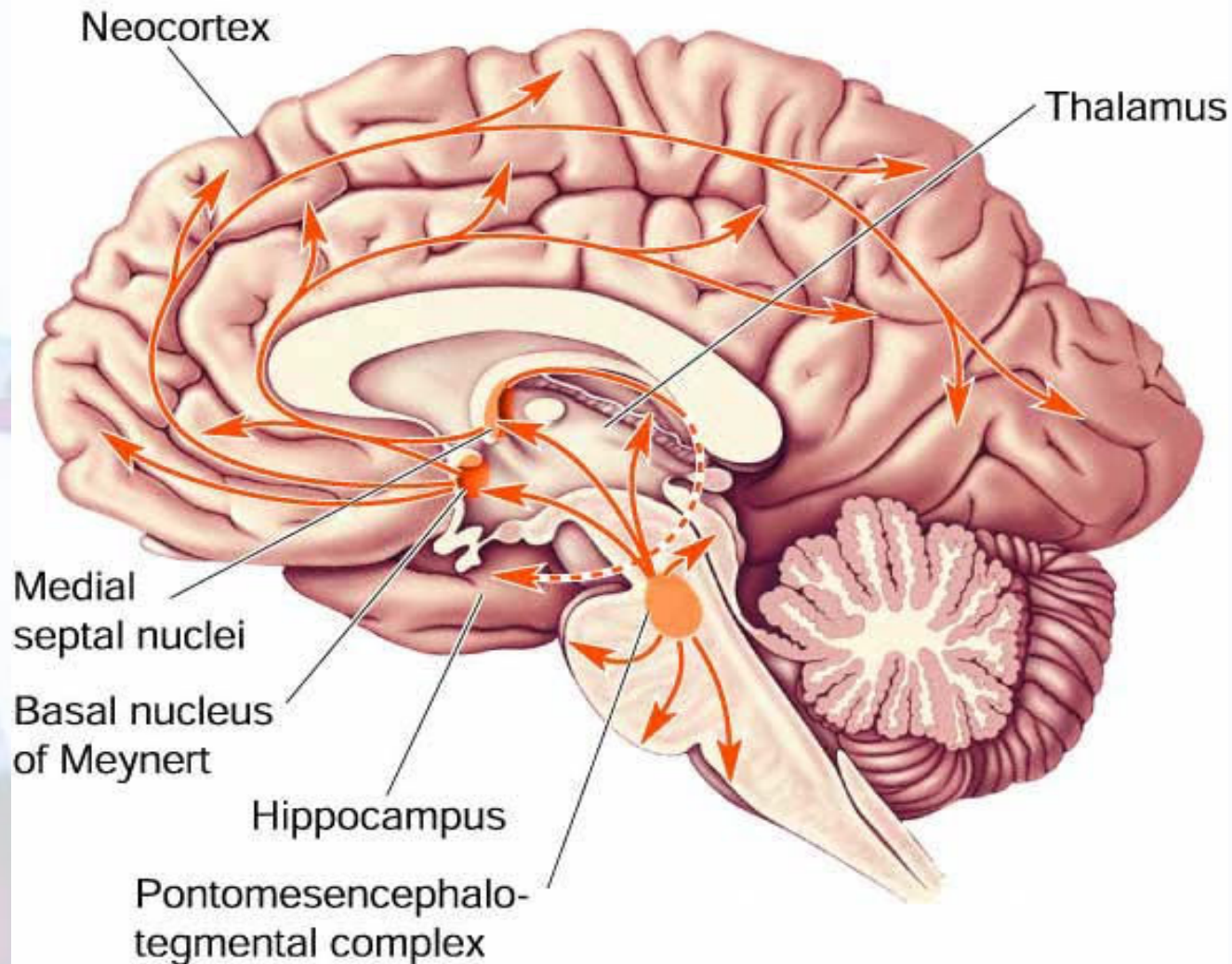
- Sinapsi fra fibre pregangliari e neuroni postgangliari di entrambe le sezioni del sistema neurovegetativo
- Giunzioni fra le terminazioni del sistema parasimpatico e cellule effettrici ghiandolari, pacemaker cardiache, muscolari lisce
- Giunzioni fra fibre simpatiche postgangliari e ghiandole sudoripare
- Giunzione tra fibre simpatiche che innervano la ghiandola surrenale
- Giunzioni tra motoneuroni spinali e cellule muscolari striate (placca neuromuscolare)

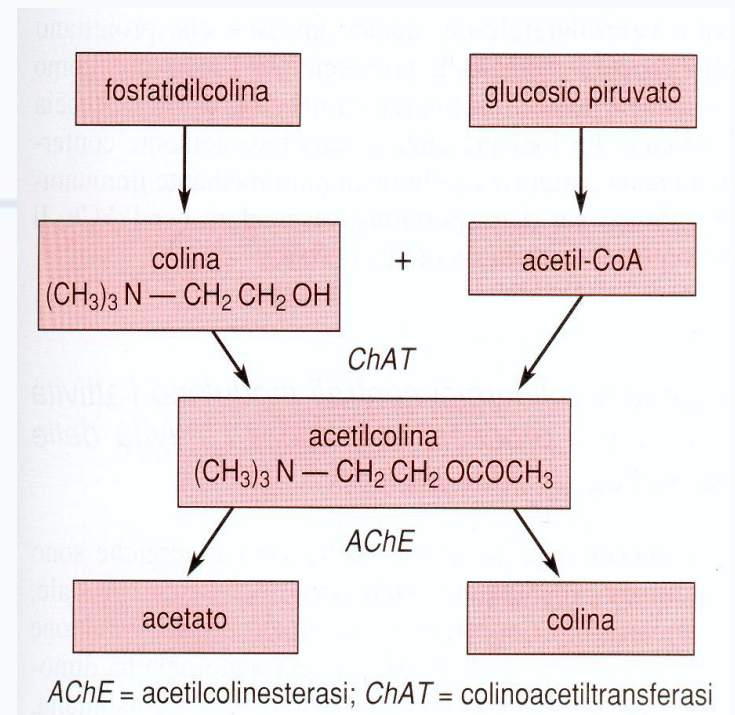
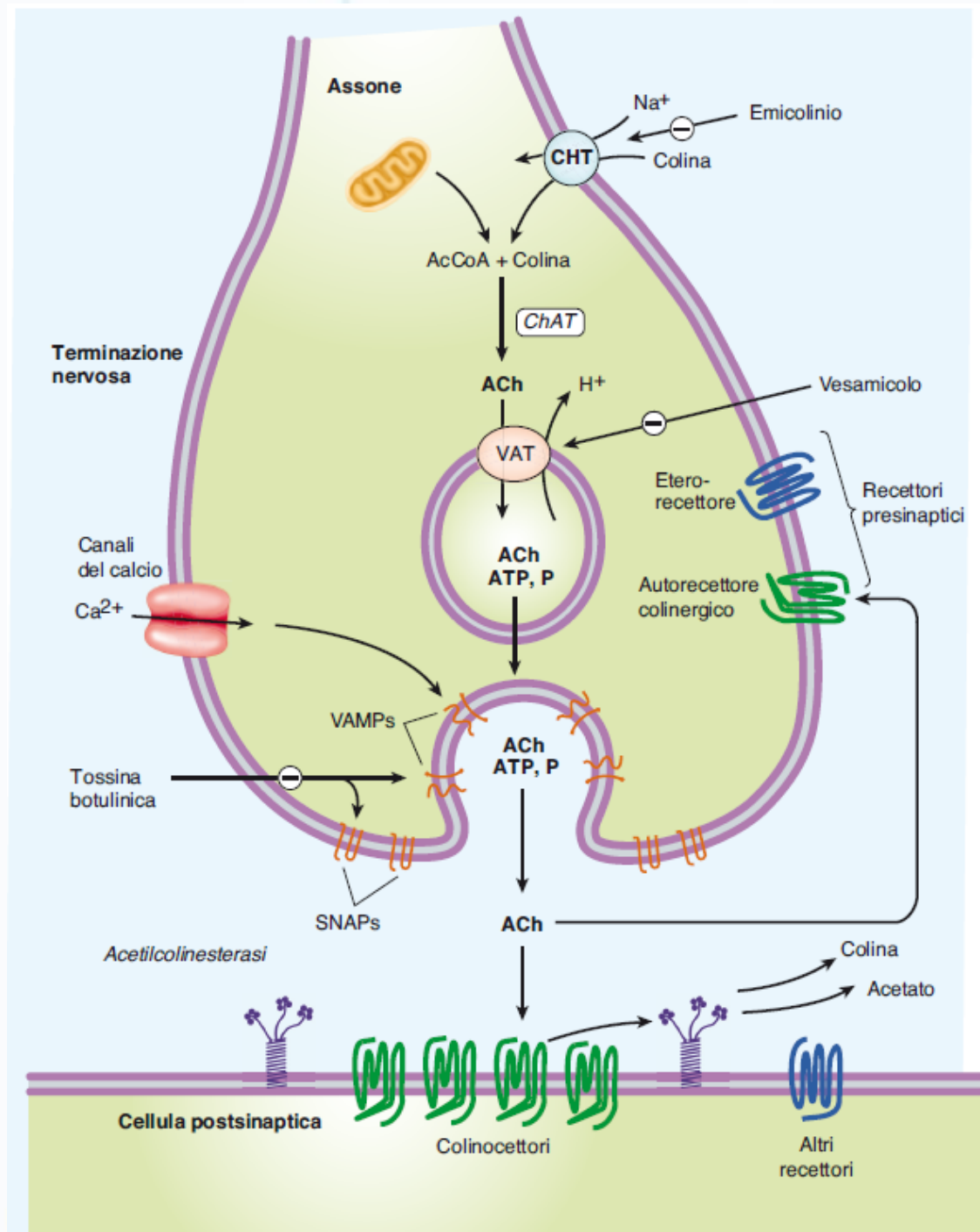
- Sistema nervoso centrale



**Figura 6-1.** Diagramma schematico mette a confronto alcuni aspetti anatomici e neurotrasmettitoriali nei nervi motori autonomi e somatici. Vengono presentati solo i trasmettitori primari. I gangli parasimpatici non vengono presentati in forma figurativa (ma solo schematizzati in alto, N.d.T.) poiché sono localizzati vicino o all'interno della parete dell'organo innervato. Bisogna notare che alcune fibre simpatiche postgangliari liberano acetilcolina o dopamina, piuttosto che noradrenalina. La midollare surrenale, un ganglio simpatico modificato, riceve fibre simpatiche pregangliari e libera adrenalina e noradrenalina in circolo. (ACh, acetilcolina; D, dopamina ed un suo recettore; A, adrenalina; NA, noradrenalina e suoi recettori; N, recettori nicotinici; M, recettori muscarinici).

# Vie colinergiche del SNC

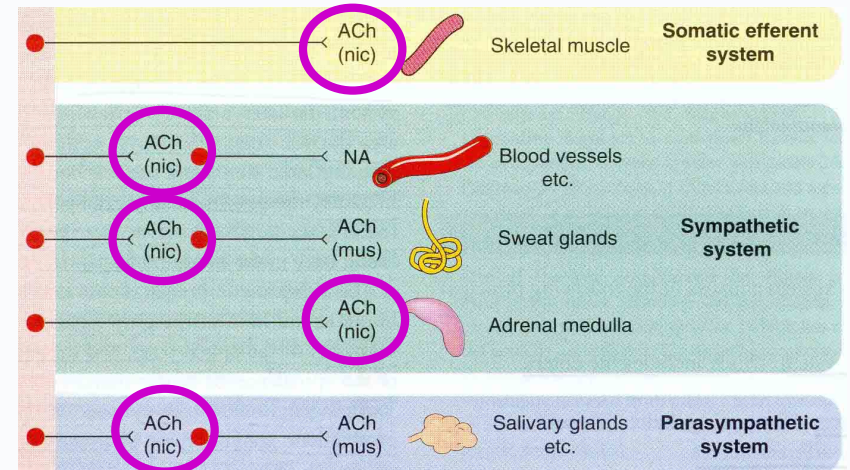




# Farmaci che interferiscono con la trasmissione colinergica

## Farmaci che interagiscono con il recettore nicotinico

- Nella placca neuromuscolare
  - Non depolarizzanti
  - Depolarizzanti
- Nei gangli
  - Stimolanti
  - Bloccanti



## Farmaci che interagiscono con il recettore muscarinico

- Agonisti muscarinici
- Antagonisti muscarinici

## Farmaci che aumentano la trasmissione colinergica

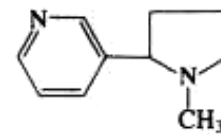
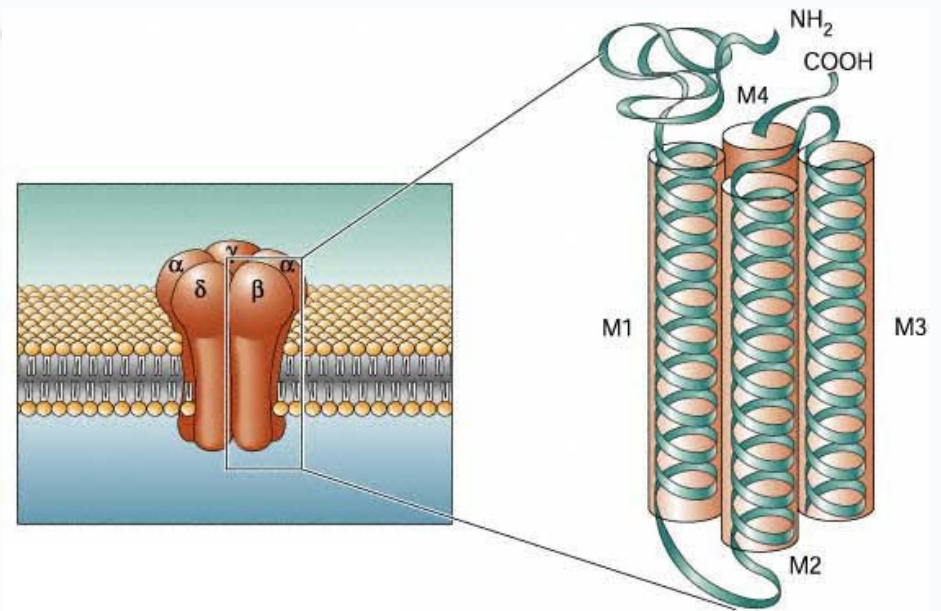
- Inibitori della colinesterasi
- Stimolanti il rilascio di acetilcolina

# Recettori nicotinici

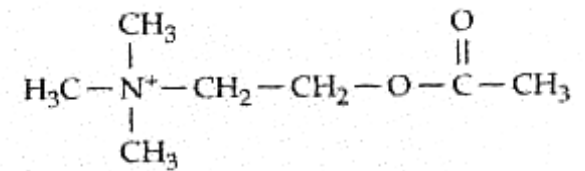
Recettore	Subunità	Agonisti	Antagonisti	Risposte di membrana
Giunzioni neuromuscolari	$(\alpha 1)_2, \beta 1, \gamma, \epsilon$	Ach, carbacolo, succinilcolina	Curarici non depolarizzanti	Eccitatorio Aumento permeabilità ai cationi ( $\text{Na}^+$ e $\text{K}^+$ )
Gangli e cellule cromaffini	$(\alpha 3)_2, (\beta 4)_3$	Ach, Nicotina	Ganglioplegici	Eccitatorio Aumento permeabilità ai cationi ( $\text{Na}^+$ e $\text{K}^+$ )
Sistema nervoso centrale	$(\alpha 4)_2, (\beta 2)_3$	Nicotina, Ach		Eccitatorio Aumento permeabilità ai cationi ( $\text{Na}^+$ e $\text{K}^+$ )
	$(\alpha 7)_5$	Epibatidina		Eccitatorio pre e post sinaptica Aumento permeabilità al $\text{Ca}^{2+}$ )

# Recettori nicotinici

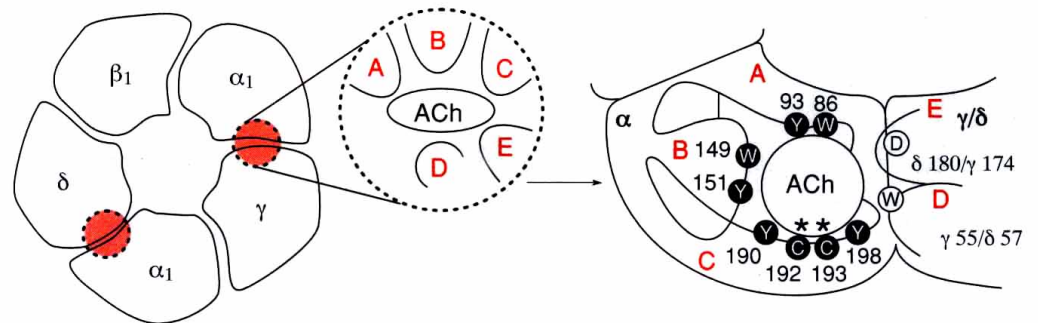
- Sono recettori canale, complessi macroproteici transmembranari che formano un canale ionico la cui possibilità di apertura è fortemente stimolata dal legame con l'agonista
- L'apertura produce una veloce entrata di ioni, spinti dal gradiente elettrochimico, con rapido cambiamento delle concentrazioni ioniche intracellulari e depolarizzazione della membrana postsinaptica

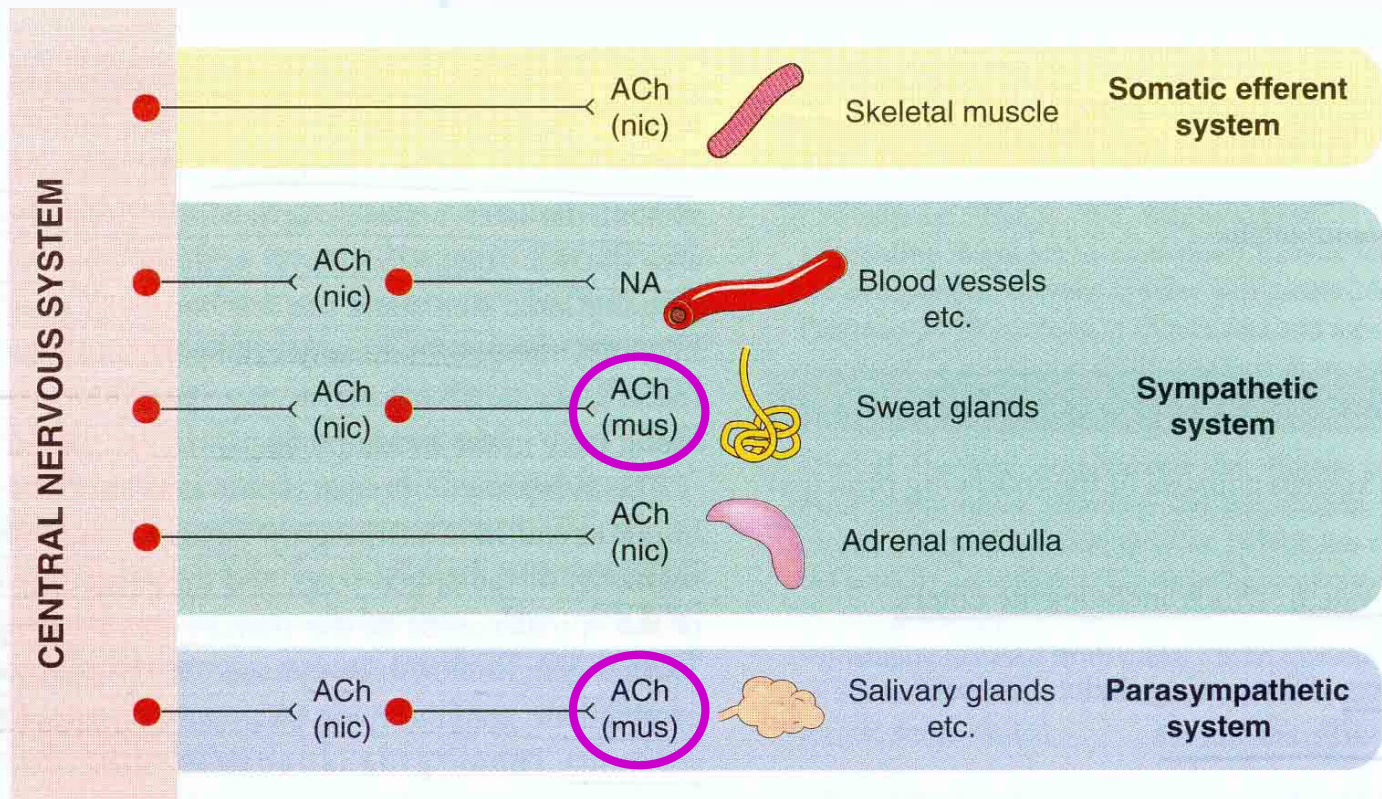


## Nicotine

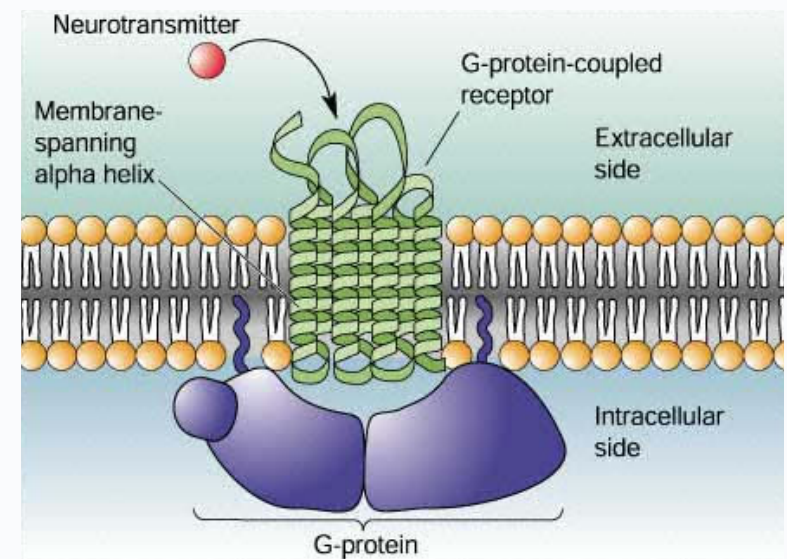


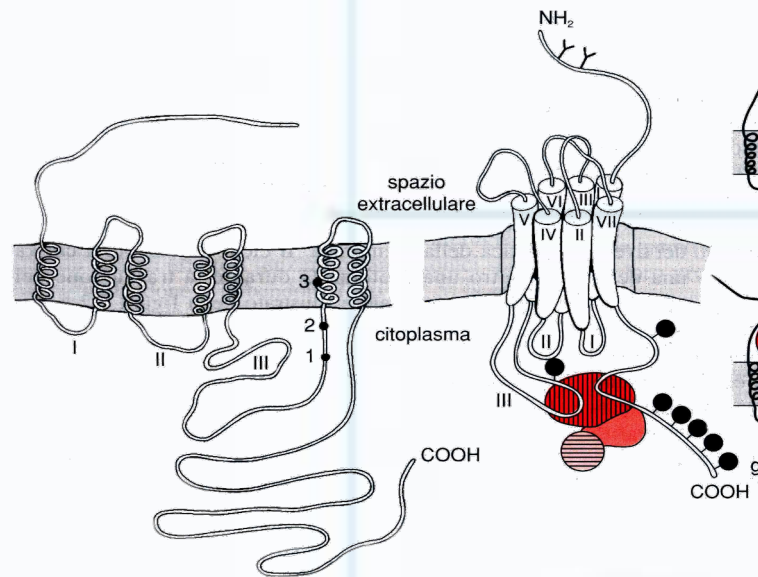
## Acetylcholine





- I recettori muscarinici mediano gli effetti dell' acetilcolina a livello delle sinapsi **parasimpatiche postgangliari** principalmente nel cuore (ridotta forza di contrazione e frequenza), nella muscolatura liscia vascolare (rilasciamento) e viscerale (contrazione) e nelle ghiandole (secrezione)





I recettori muscarinici  
sono accoppiati alle  
proteine G  
Principali sottotipi di  
proteine G

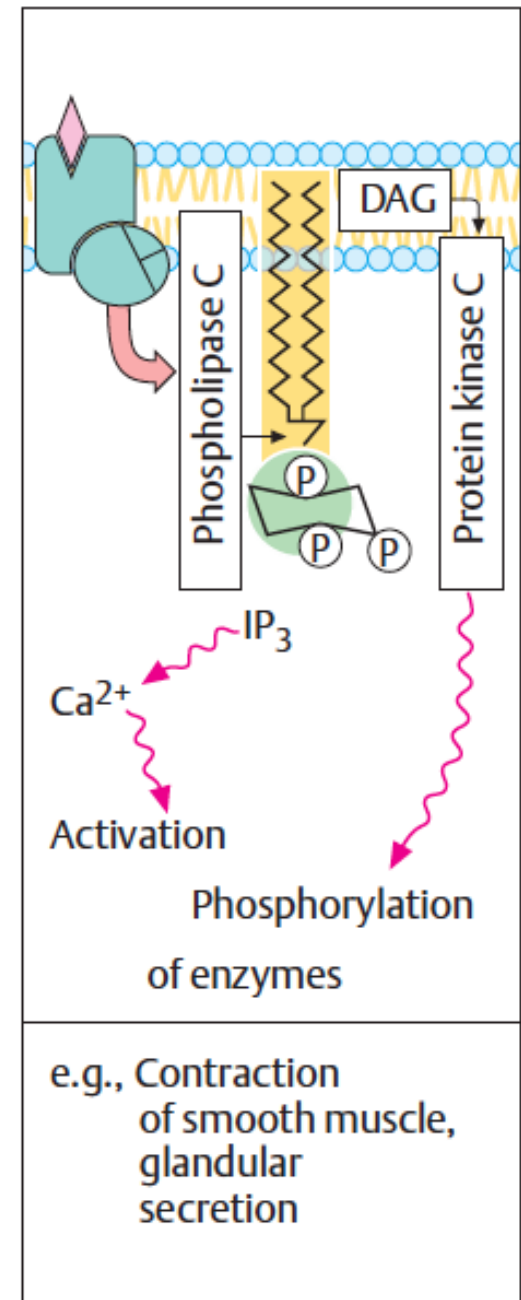
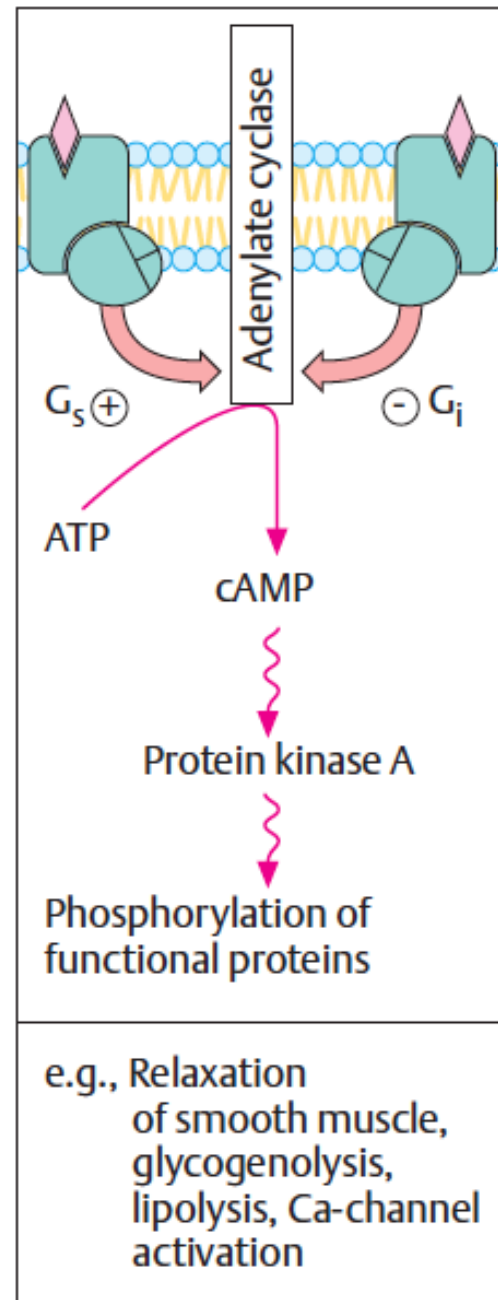
- $\alpha_s$ : stimola l'adenilato ciclasi, aumentando la formazione di cAMP (recettore  $\beta$ -adrenergico)
- $\alpha_i$ : inibisce l'adenilato ciclasi (recettore muscarinico  $M_2, M_4$ ; recettore  $\alpha_2$ -adrenergico)
- $\alpha_q$ : attivazione della fosfolipasi C, aumentando la produzione di inositolo trifosfato e diacilglicerolo (recettore muscarinico  $M_1, M_3, M_5$ )
- $\alpha_o$ : effetti limitati della subunità  $\alpha$ , effetti prevalentemente dovuti alle subunità  $\beta\gamma$

# Recettori muscarinici

	M <sub>1</sub> (nervoso)	M <sub>2</sub> (cardiaco)	M <sub>3</sub> (ghiandolare/ muscolatura liscia)	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>
Localizzazione	Gangli autonomi, cellule parietali gastriche, corteccia cerebrale	Tessuto di conduzione, SNC	Ghiandole esocrine, muscoli lisci: tratto GI, vie aeree, vescica, occhio; endotelio	SNC	SNC, sostanza nigra, muscoli ciliari dell'iride
Agonista	ACh	ACh	ACh	ACh	ACh
Antagonista	Atropina, Pirenzepina	Atropina,	Atropina, Darifenacina	Atropina, MT3	Atropina,
Meccanismo di trasduzione	↑ IP <sub>3</sub> /DAG ↓ conduttanza del K <sup>+</sup>	↓ cAMP ↑ conduttanza del K <sup>+</sup> ↓ conduttanza del Ca <sup>2+</sup>	↑ IP <sub>3</sub> /DAG ↑ [Ca <sup>2+</sup> ]	↓ cAMP	↑ IP <sub>3</sub> /DAG
Risposta funzionale	Eccitazione SNC, secrezione gastrica, <i>memoria?</i>	Inibizione cardiaca e neurale	Secrezione gastrica e salivare, contrazione muscolo liscio GI, accomodazione oculare		

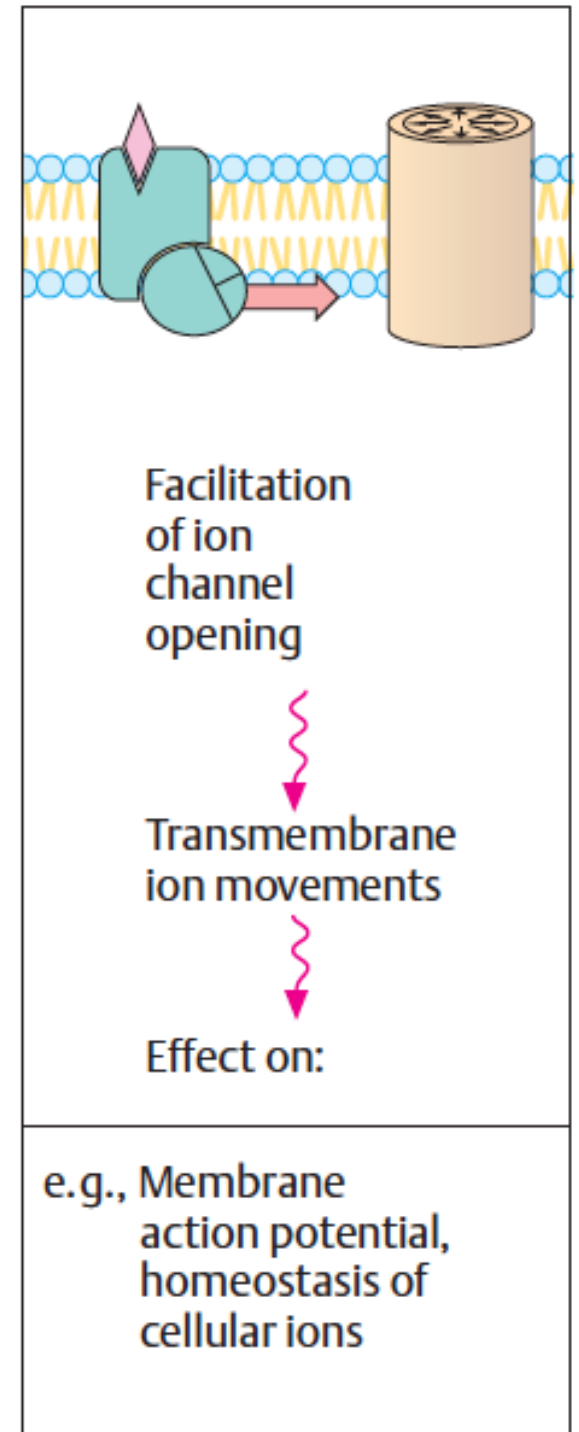
# Sistemi effettori

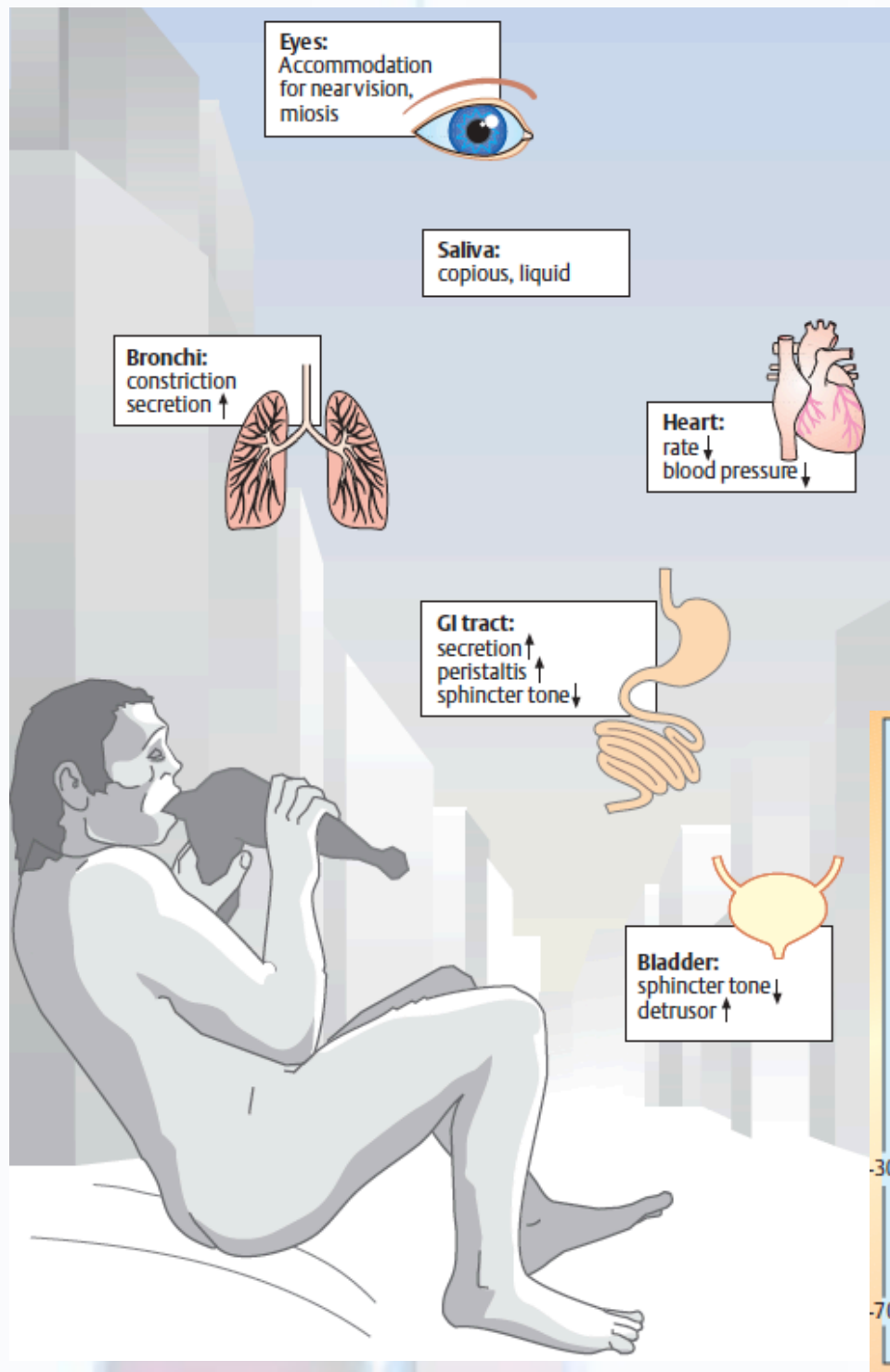
- Effettori enzimatici: portano alla formazione nel citoplasma di sostanze biologicamente attive, i secondi messaggeri
  - cAMP (adenilato ciclasti)
  - IP<sub>3</sub>/DAG (fosfolipasi C)



# Sistemi effettori

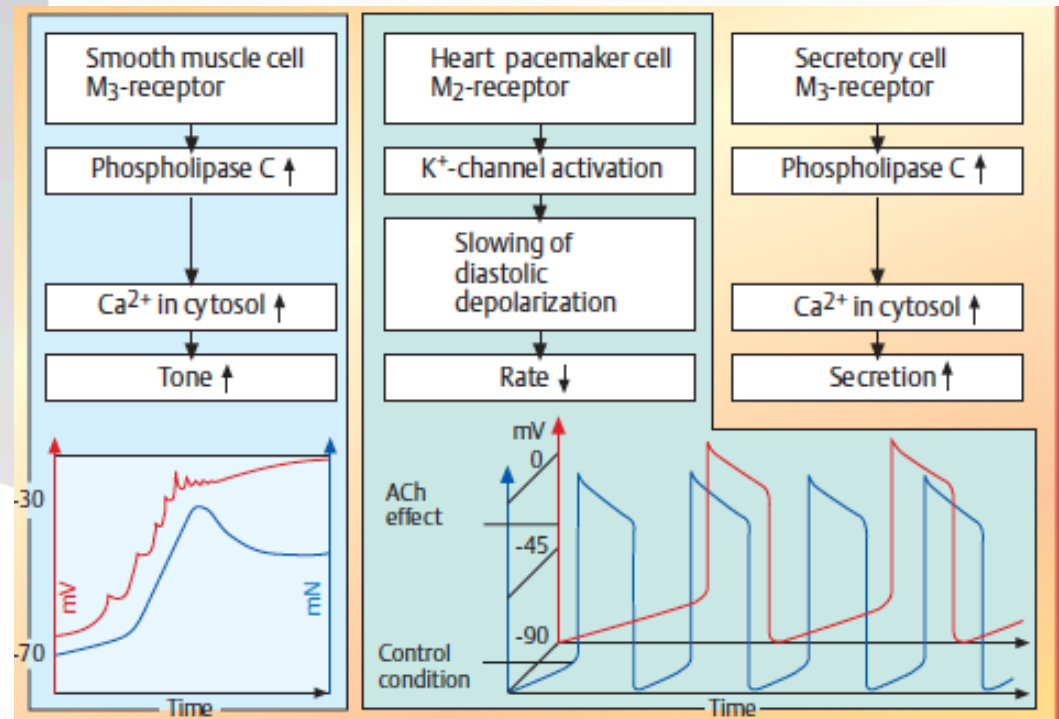
- Effettori canale: portano a modificazioni della concentrazione ionica intracellulare (canali al calcio operati da proteina G e canali al potassio)





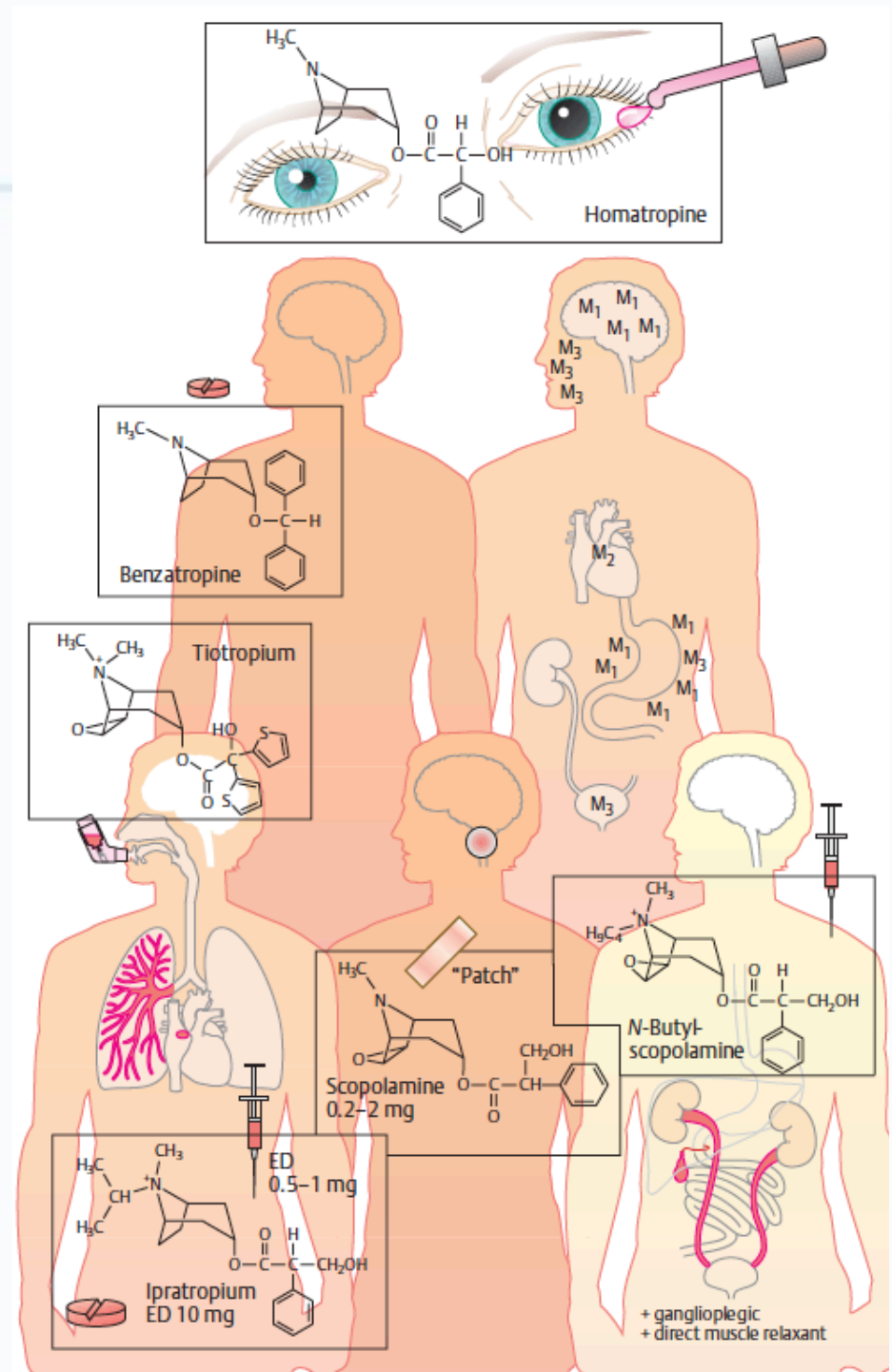
# Agonisti muscarinici

- Bradicardia e riduzione della gittata cardiaca ( $M_2$ ), vasodilatazione, ipotensione (liberazione di NO)
- Aumentata secrezione delle ghiandole esocrine ( $M_3$ )
- Contrazione della muscolatura liscia non vascolare intestinale, bronchiale e vescicale ( $M_3$ )



## Antagonisti muscarinici (Parasimpaticolitici)

- Trattamento della bradicardia del nodo del seno
- Rilassamento della muscolatura liscia non vascolare intestinale, bronchiale e vescicale
- Riduzione della secrezione salivare, lacrimale, bronchiale (in preanestesia)
- Riduzione della secrezione acida gastrica (pirenzepina)
- Rilassamento del muscolo ciliare e costrittore dell'iride (midriasi e cicloplegia)
- Prevenzione delle cinetosi
- SNC: a dosi terapeutiche lieve effetto stimolante sui centri midollari, effetto sedativo sul cervello; a dosi tossiche eccitazione, irritabilità, aumento della temperatura corporea, riduce gli effetti degli inibitori delle colinesterasi



# Antagonisti muscarinici (parasimpaticolitici)

Farmaco	Indicazione terapeutica
<p>Atropina</p> <p><small>Figura 8-1. Struttura dell'atropina (l'ossigeno in [1] manca) o della scopolamina (ossigeno presente). Nell'omatropina, l'idrossimetile [2] è rimpiazzato da un gruppo ossidrilico, mentre l'ossigeno in [1] è assente.</small></p>	<p>Midriatico (tropicamide, ciclopentolato), cicloplegico, nelle bradicardie sinusali, in preanestesia, nell'avvelenamento da inibitori delle colinesterasi, Parkinson</p> <p><i>Atropa belladonna</i></p>
Scopolamina	Anticinetosico
Butilscopolamina	Antispastico (derivato quaternario), per facilitare l'endoscopia...
Ipatropio	Antiasmatico
Pirenzepina	Ulcera gastrica e duodenale (selettiva per i recettori $M_1$ )

# Atropina

- In caso di bradicardia (sindromi vagali) 0.2 - 0.4 mg di atropina i.v., ripetuta al bisogno



# Reazioni ritardate

- Interessano spesso la cute e possono comparire da 60 minuti a una settimana dopo la somministrazione del mdc (in genere da 3 ore a 2 giorni)
- Orticaria e rash persistente in genere associato a prurito
- In genere autolimitanti, antiistaminici o corticosteroidi per i sintomi cutanei

CODE BLUE #: \_\_\_\_\_

## EXAMPLE PREMEDICATION REGIMENS

Methylprednisolone 32 mg PO 12, 2 hrs prior +/-  
Benadryl 50 mg PO 1 hr prior.

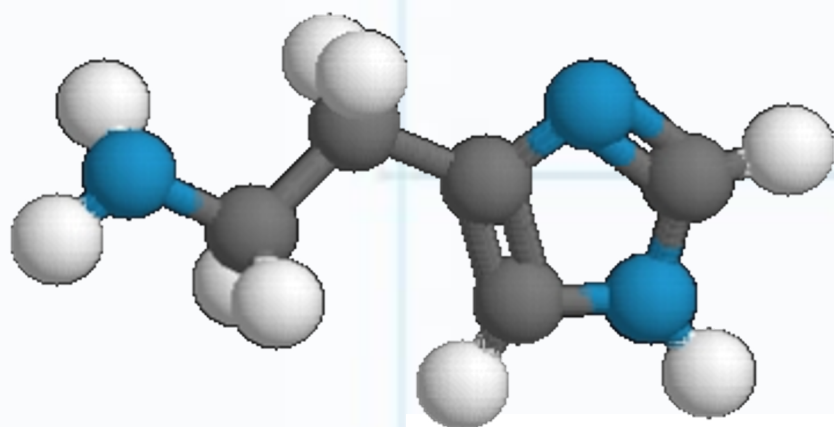
**OR**

Prednisone 50 mg PO 13, 7, 1 hours prior  
+/- Benadryl 50 mg PO 1 hr prior.

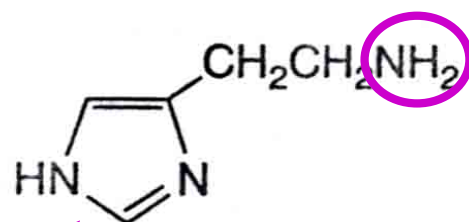
**OR**

Hydrocortisone 200 mg IV 5 hrs and 1 hr prior and  
Benadryl 50 mg IV 1 hr prior.  
(urgent, NPO only, ER, inpatient)

**Benadryl: difenidramina**



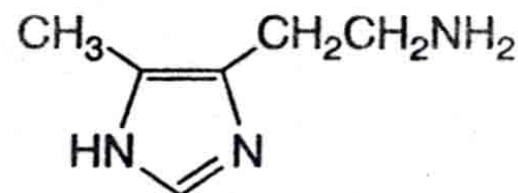
# Struttura dell'istamina e di alcuni agonisti



ISTAMINA

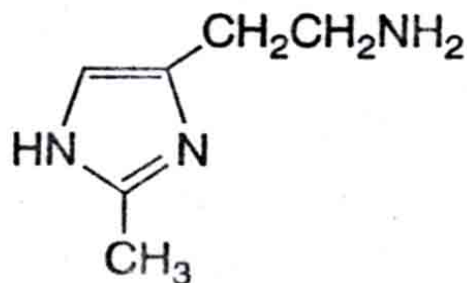
Anello imidazolico

AGONISTI DEI RECETTORI H<sub>2</sub>



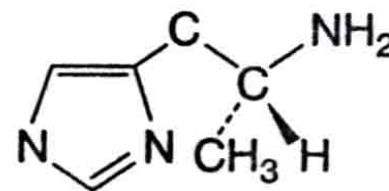
4(5)-METILISTAMINA

AGONISTI DEI RECETTORI H<sub>1</sub>



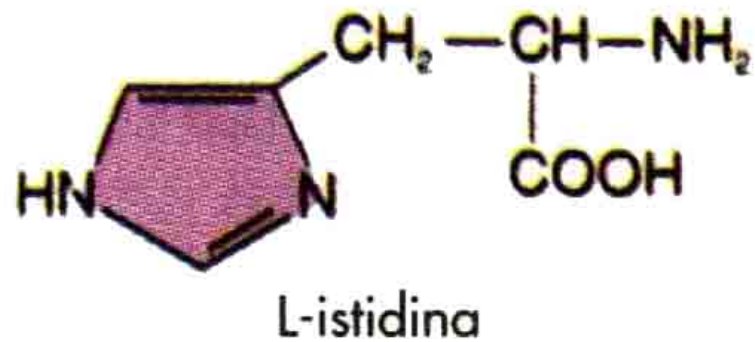
2-METILISTAMINA

AGONISTI DEI RECETTORI H<sub>3</sub>

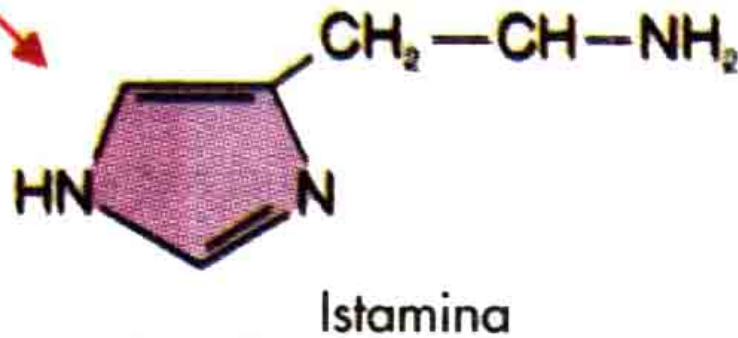


(*R*)- $\alpha$ -METILISTAMINA

# Sintesi dell'istamina



L-istidina  
decarbossilasi



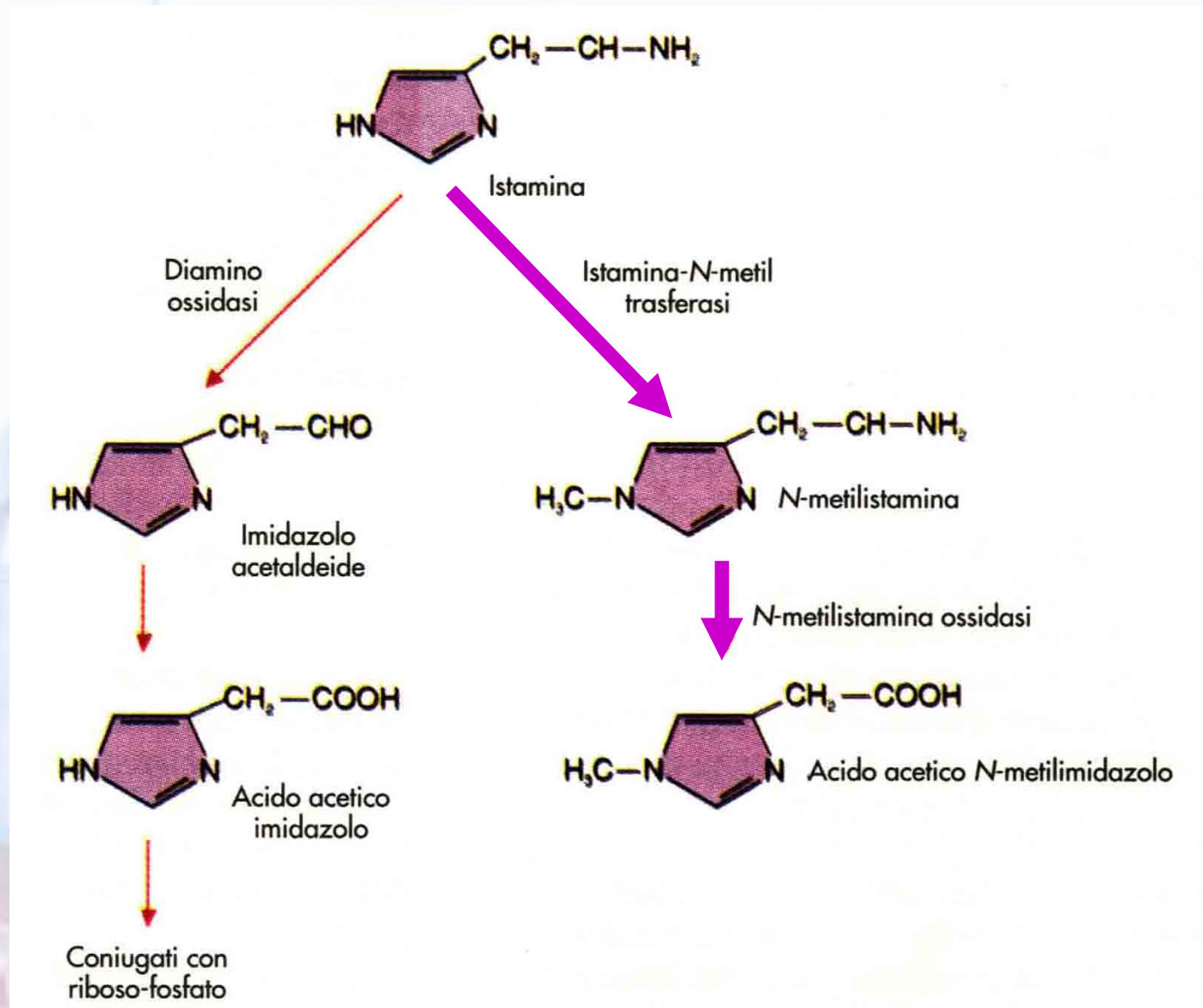
# Istamina

- L'istamina è presente in molti veleni, batteri e piante.
- Nell'uomo è un importante mediatore delle reazioni allergiche (ad es. orticaria) e infiammatorie acute ma svolge un ruolo minore nell'anafilassi
- Quasi tutti i tessuti dei mammiferi contengono istamina in quantità variabile, mentre le concentrazioni nel plasma e in altri fluidi corporei sono molto basse.
- Nei tessuti l'istamina è accumulata nelle mastcellule (0.1-0.2 mol/cellula), nel sangue nei basofili.
- Queste cellule sintetizzano e accumulano istamina nei granuli secretori.

# Istamina

- La concentrazione di istamina è particolarmente elevata nei tessuti ricchi di mastcellule, come la cute, la mucosa bronchiale e la mucosa intestinale.
- Altri siti di sintesi dell'istamina sono le cellule della mucosa gastrica (cellule *enterochromaffin-like*), i neuroni del sistema nervoso centrale, le cellule dell'epidermide e cellule in rigenerazione.

# Metabolismo dell'istamina

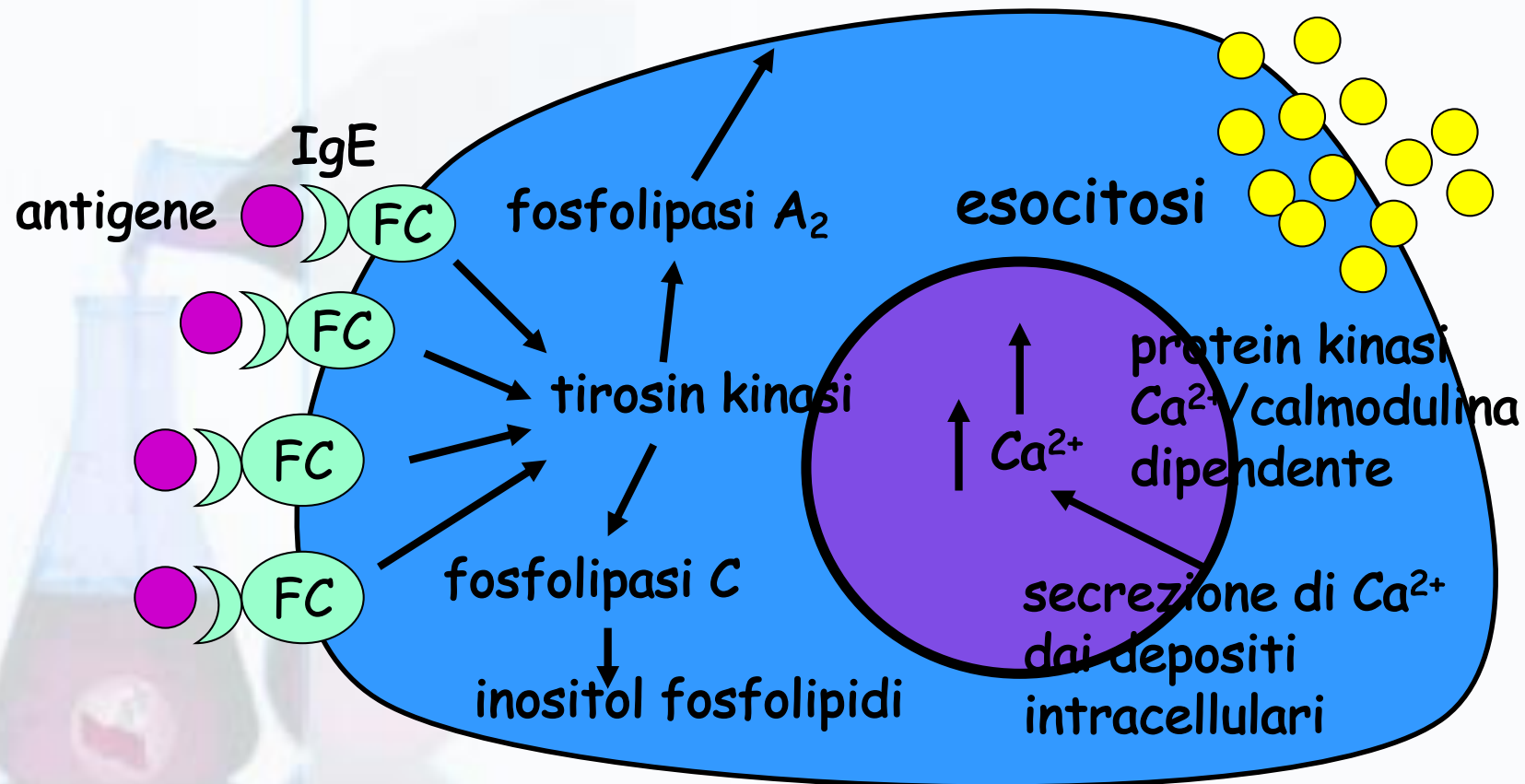


# Funzioni dell'istamina endogena

- Nelle reazioni di ipersensibilità immediata e in quella allergica
- Nella secrezione acida gastrica
- Come neurotrasmettitore nel sistema nervoso centrale (controllo neuroendocrino, regolazione cardiovascolare, termoregolazione, stato di veglia)

# Liberazione di istamina dalle mastcellule e dai basofili

- Meccanismo immunologico



# Liberazione di istamina da farmaci, peptidi, veleni e altri agenti

- Molti composti inducono la liberazione di istamina dalle mastcellule senza previa sensibilizzazione
  - Farmaci (basi organiche) tubocurarina, succinilcolina, morfina, mezzi di contrasto radiografici, plasma expanders, vancomicina e polipeptidi basici: polimixina B, bradichinina, sostanza P spiazzano l'istamina dalla sua forma legata all'interno delle cellule
  - Composto 48/80 induce liberazione d'istamina aumentando le concentrazioni intracellulari di  $\text{Ca}^{2+}$

Recettori istaminergici				
Recettore	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>
Proteina umana	487 aa, 56 kD	359 aa, 40kD	445aa, 70 kD	390 aa
Localizzazione	Muscolatura liscia, endotelio, SNC (membrane postsinaptiche)	Stomaco, cuore, utero, SNC (membrane postsinaptiche)	Neuroni istaminergici (autorecettori presinaptici)	Midollo osseo e cellule emopoietiche
G proteina	Gα <sub>q11</sub>	Gα <sub>s</sub>	Gα <sub>i/o</sub>	Gα <sub>i/o</sub>
Effettore	IP <sub>3</sub> /DAG	↑ cAMP	↓ cAMP	↓ cAMP
Agonisti	2-fenilistamina	Dimaprit	R-(α)-metilistamina	
Antagonisti	Difenidramina..	Cimetidina	Tioperamide -	-
Funzione dell' istamina	Prurito, dolore, vasodilatazione, permeabilità vascolare, ipotensione, tachicardia, bronco costrizione....	Aumentata secrezione gastrica acida, permeabilità vascolare, ipotensione....	Previene l' eccessiva bronco costrizione, media il prurito	Differenziamento dei mieloblasti e promielociti

# Azioni dell'istamina

## Sistema cardiovascolare:

- Triplice risposta (Lewis): eritema e edema localizzato, alone iperemico periferico.
- L'attivazione dei recettori  $H_1$  causa vasodilatazione (anche attraverso la produzione di nitrossido)
- La contrazione delle cellule endoteliali nelle venule postcapillari, determina l'allargamento delle giunzioni endoteliali e il passaggio di liquidi e proteine plasmatiche nello spazio extracellulare ed edema
- Sul cuore (recettori  $H_2$ ) ha un effetto inotropo positivo e cronotropo positivo

## Muscolatura liscia non vascolare (principalmente recettori $H_1$ ):

- Stimola la muscolatura liscia bronchiale, particolarmente nei pazienti asmatici o con altre malattie polmonari
- Causa contrazione della muscolatura liscia intestinale

## Terminazioni nervose:

- Stimola varie terminazioni nervose: nell'epidermide provoca prurito, mentre nel derma causa dolore ( $H_1$ )

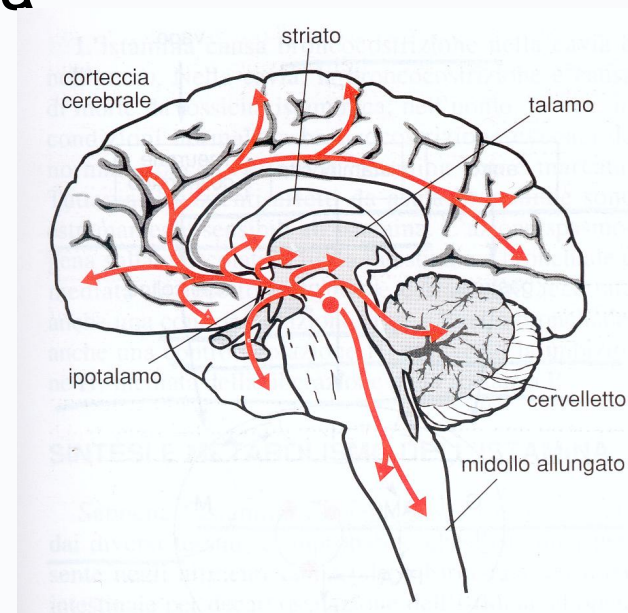
## Cellule parietali gastriche

- Potente stimolante della secrezione di HCl

# Azioni dell' istamina

SNC: è un neurotrasmettitore modulatorio.

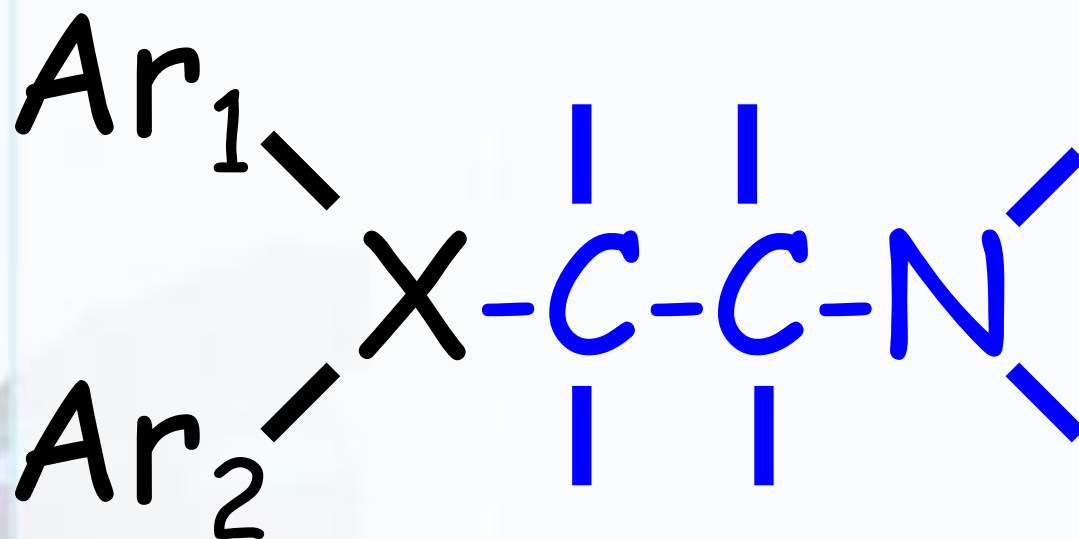
- È implicata nella regolazione dei meccanismi sonno veglia (recettori  $H_1$  localizzati nella parte laterale dell' ipotalamo)
- Controlla l' apporto di cibo e la regolazione del peso corporeo (recettori  $H_1$ )
- È coinvolta nel controllo delle emozioni e dei processi cognitivi (modula l' attività colinergica attraverso i recettori  $H_3$ )
- È implicata nella regolazione della temperatura corporea (recettore  $H_2$  ipotalamico)
- Modula la liberazione di prolattina, vasopressina e corticotropina (recettore  $H_2$  ipotalamico)



# Antagonisti dell'istamina

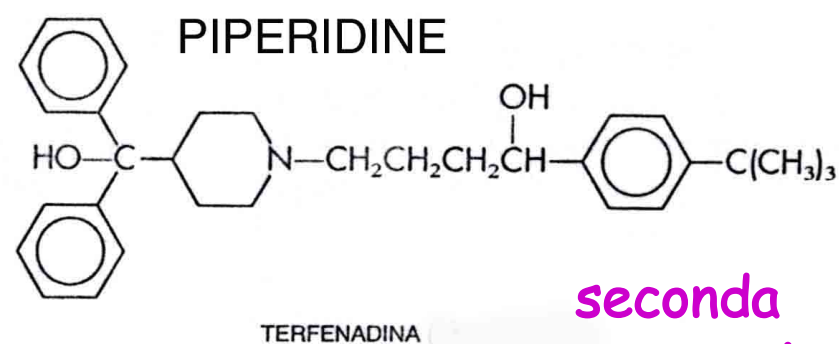
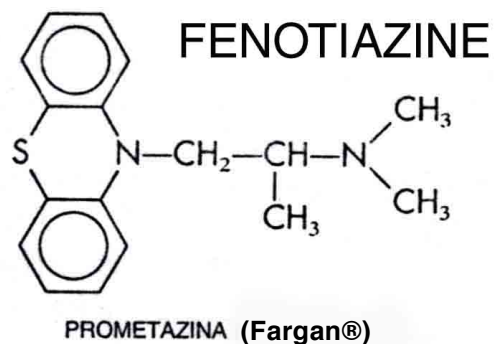
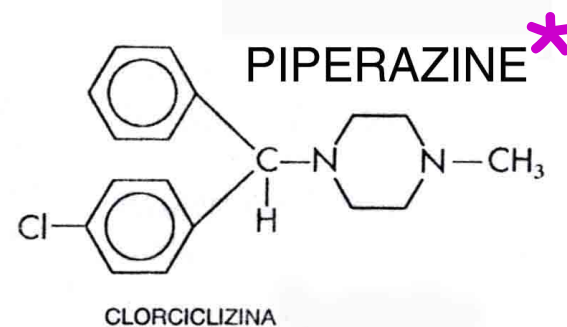
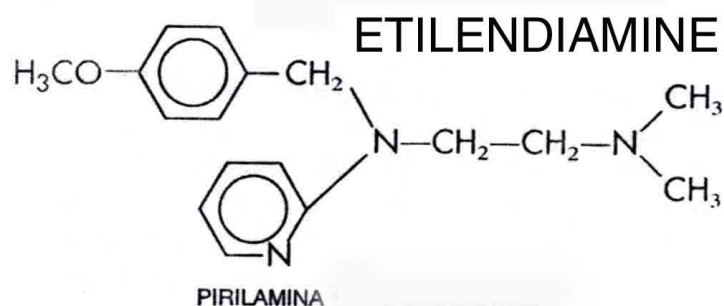
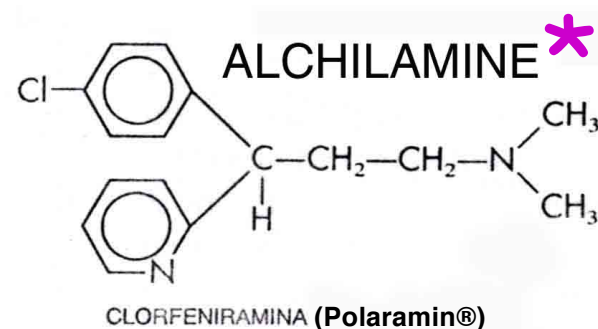
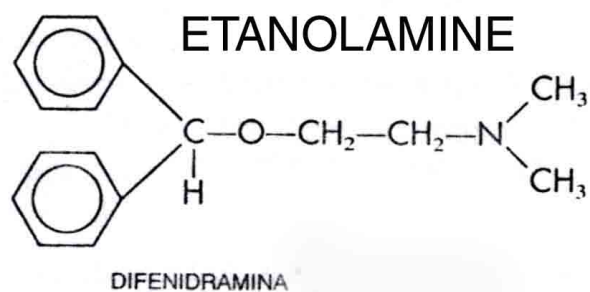
- Antagonisti fisiologici
  - Adrenalina
- Inibitori della liberazione
  - Cromoglicato e nedocromil
- Antagonisti recettoriali
  - Dei recettori  $H_1$
  - Dei recettori  $H_2$

# Antagonisti dei recettori $H_1$



- Molti contengono una **etilamina sostituita**.
- Ar: anello arilico
- X: atomo di azoto o carbonio o gruppo -C-O

# Antagonisti dei recettori $H_1$



seconda  
generazione

# Antagonisti dei recettori $H_1$ proprietà farmacologiche

## Muscolatura liscia:

- Inibiscono la maggior parte delle risposte dei muscoli lisci all'istamina (bronchi, vasi), ma non completamente
- Alcuni (difenidramina e prometazina) deprimono la motilità della muscolatura liscia intestinale, probabilmente anche attraverso l'inibizione dei recettori muscarinici all'acetilcolina.

## Permeabilità capillare

- Inibiscono l'edema, l'iperemia e il prurito

## Sistema nervoso centrale

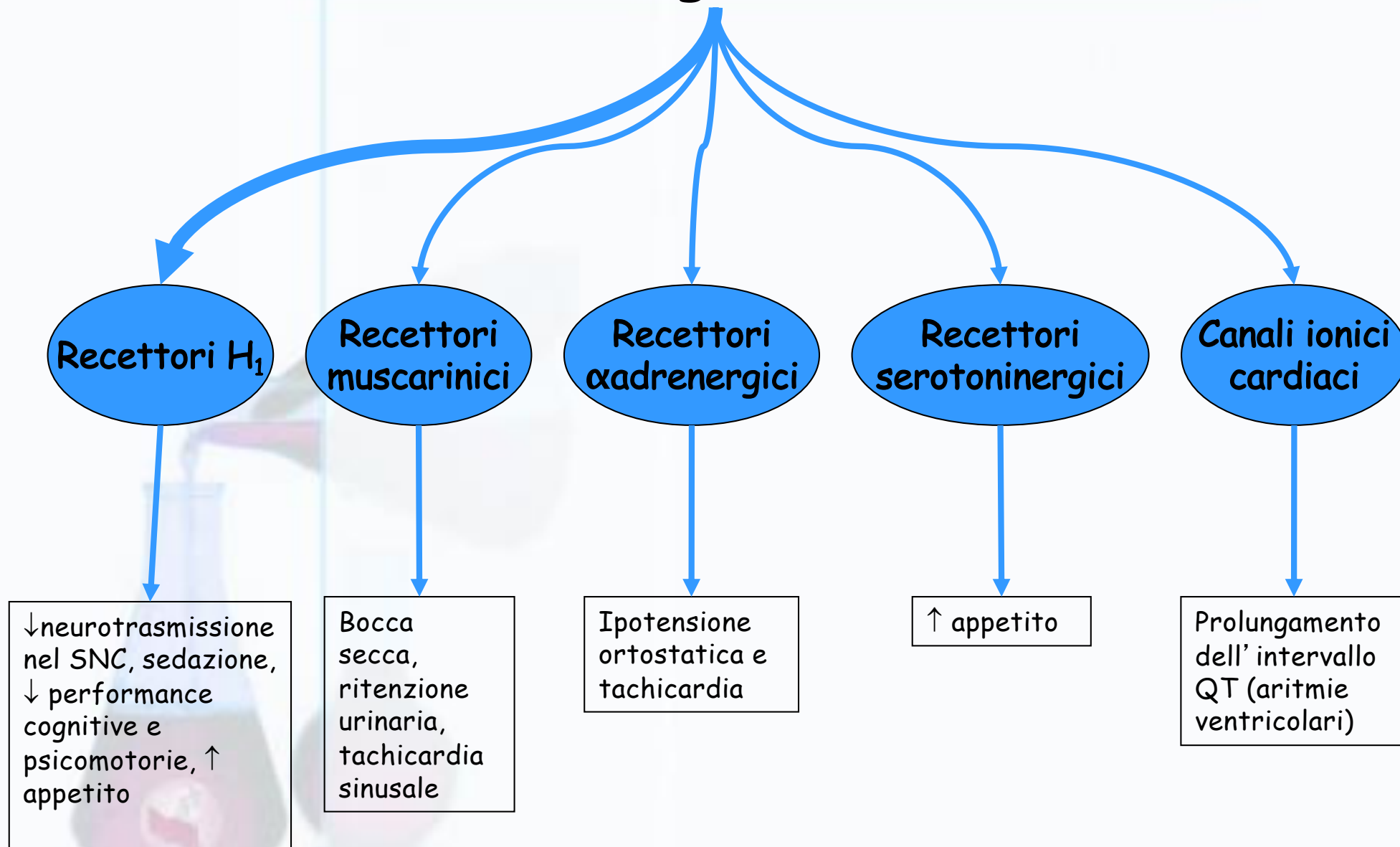
- Agiscono sui recettori vestibolari e localizzati nella zona chemorecettore del vomito
- Quelli di prima generazione causano depressione centrale (riduzione della vigilanza, rallentamento dei tempi di reazione, sonnolenza)
- Questi effetti non si hanno con i farmaci di seconda generazione

# Antagonisti dei recettori $H_1$

## farmacocinetica

- Sono ben assorbiti nel tratto gastrointestinale, con un picco plasmatico dopo circa 2-3 ore, ed una durata di azione di 4-6 ore.
- Si distribuiscono bene e attraversano la barriera ematoliquorale (non quelli di seconda generazione)
- Sono metabolizzati a livello epatico, e il metabolismo di alcuni (terfenadina) può essere rallentato dagli inibitori enzimatici.

# Effetti collaterali degli antiistaminici anti $H_1$

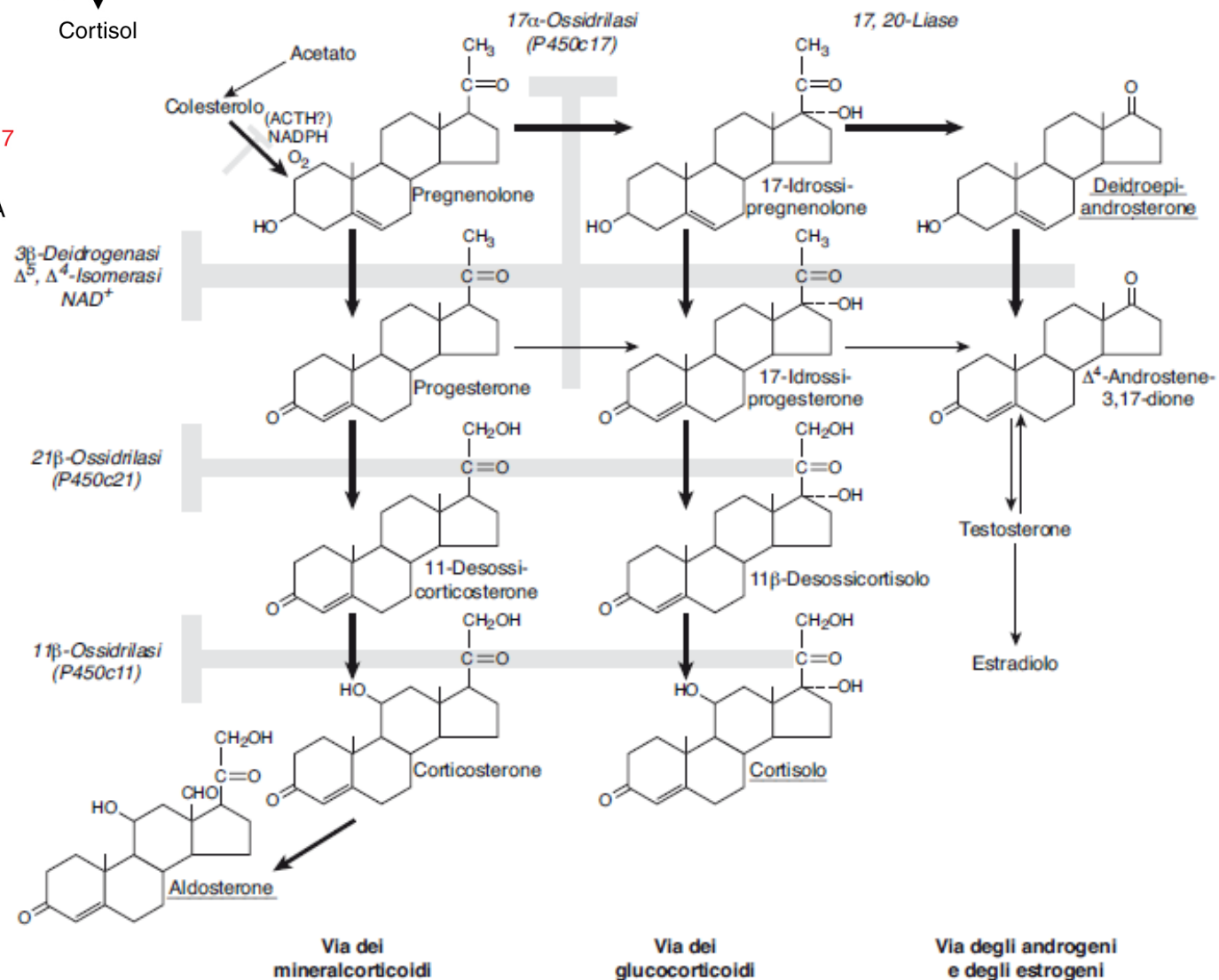
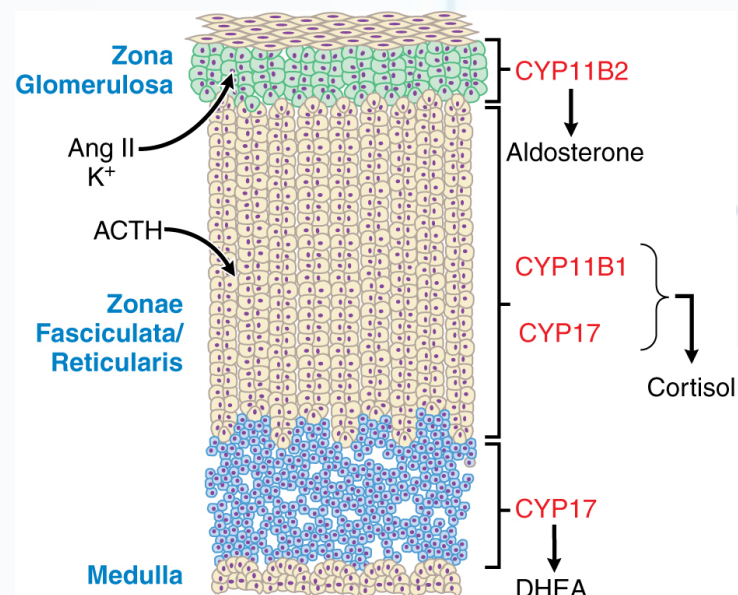


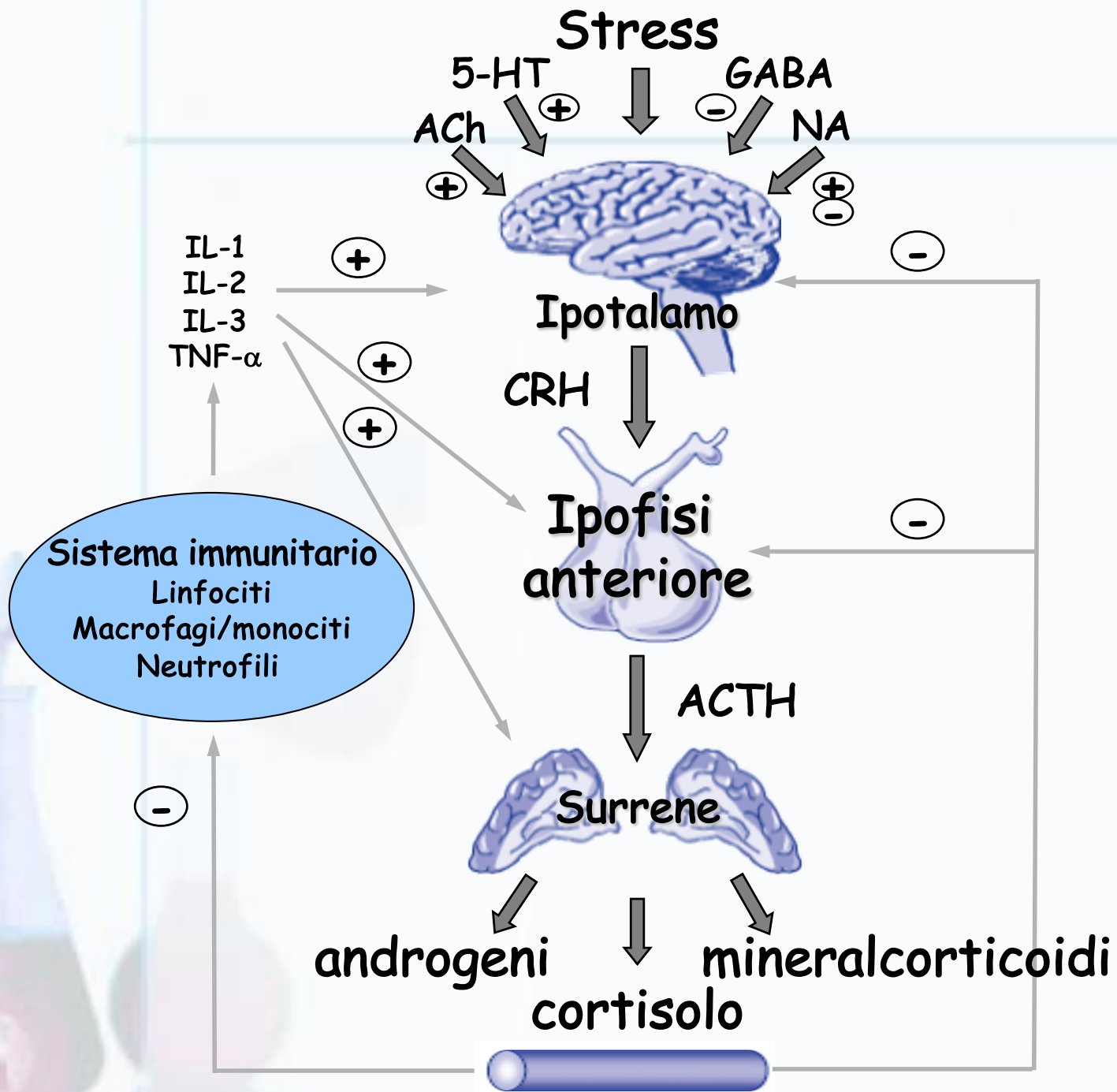
# Antagonisti dei recettori $H_1$ : usi terapeutici

- Malattie allergiche (rinite allergica e orticaria)
- Cinetosi
- Nausea e vomito conseguenti a chemioterapia o radioterapia (prometazina)
- Disturbi vestibolari
- Blandi ipnotici

# Glucocorticoidi



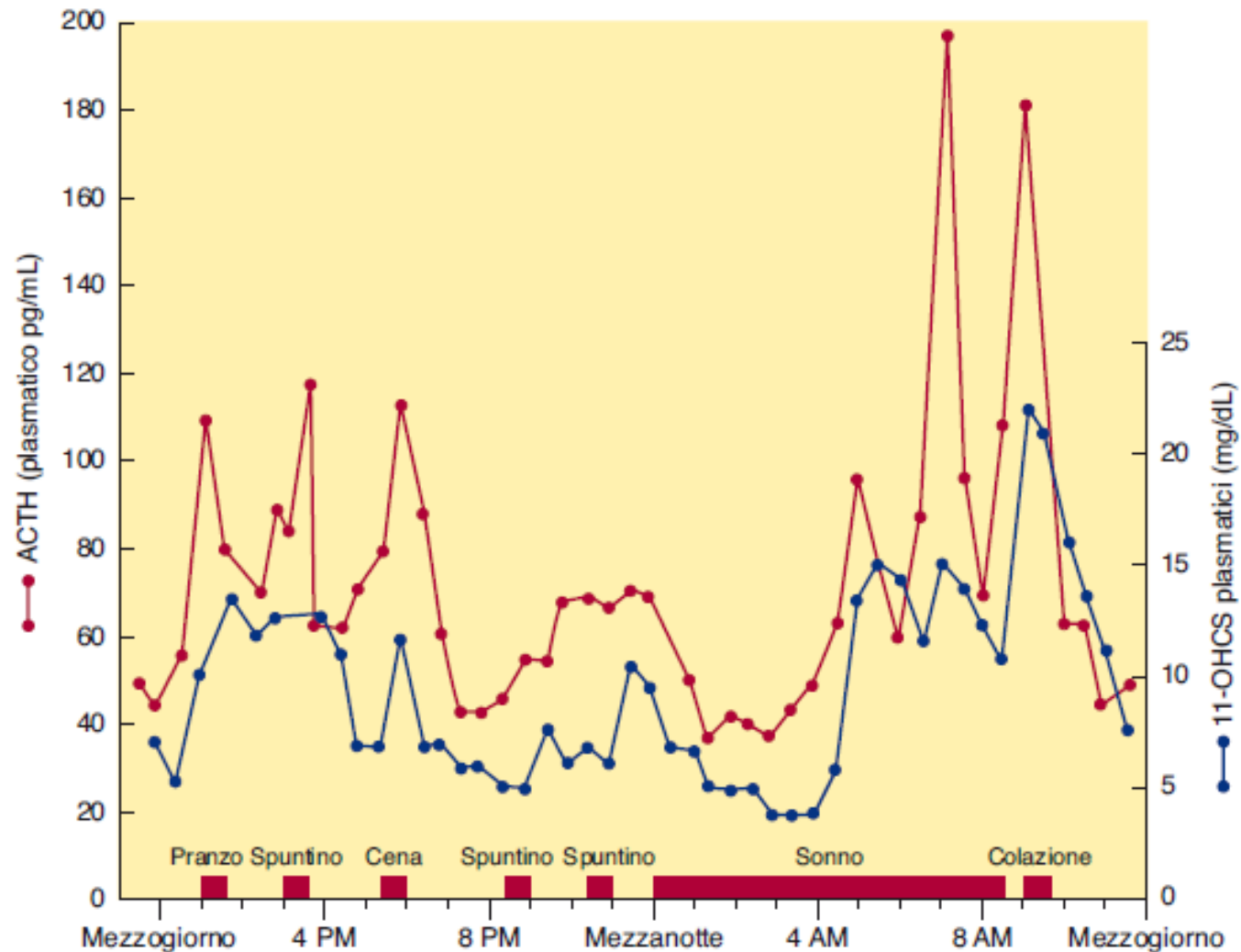




## Velocità di secrezione giornaliera e livelli circolanti dei principali corticosteroidi endogeni

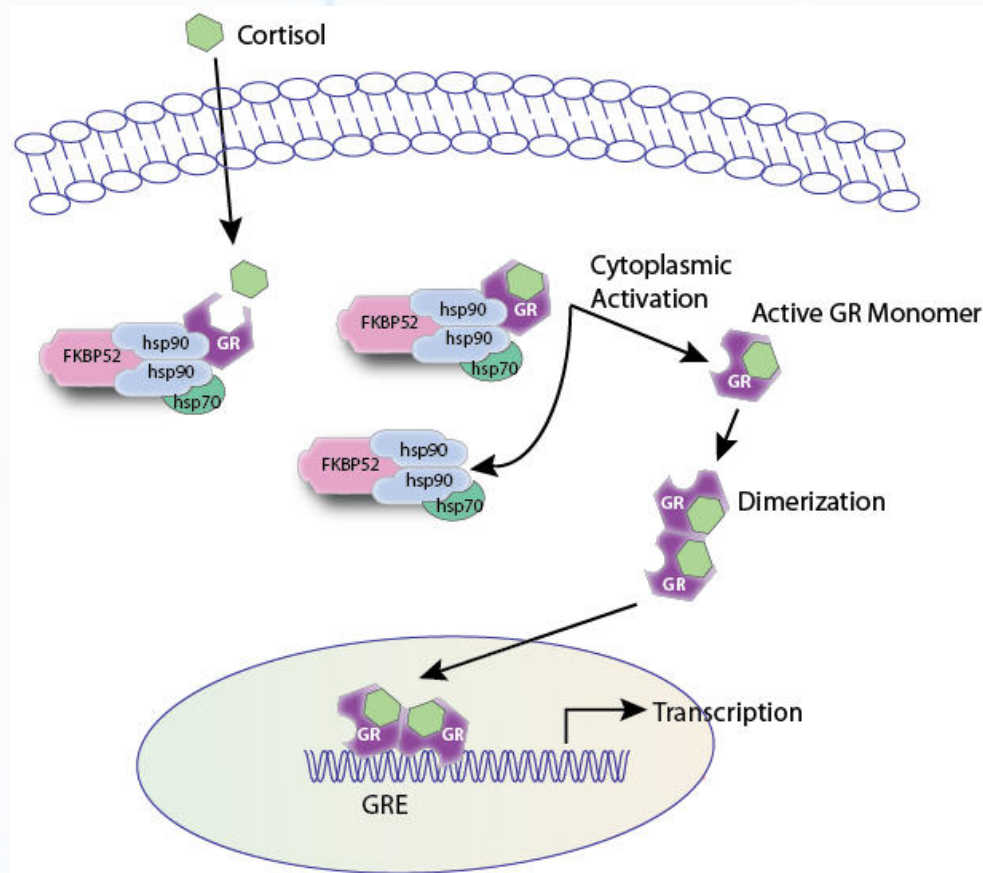
	Cortisolo	Aldosterone
Indice di secrezione in condizioni normali	10 - 20 mg/die	0.125 mg/die
Indice di secrezione sotto stress	Fino a 300 mg/die	
Concentrazioni plasmatiche:		
Ore 8	16 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	0.01 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
Ore 16	4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	0.01 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

# RITMO CIRCADIANO NELLA SECREZIONE DI ACTH E GLUCOCORTICOIDI



**Figura 39-2.** Fluttuazioni giornaliere dell'ACTH e dei glucocorticoidi plasmatici in una ragazza normale di 16 anni. L'ACTH è stato misurato mediante dosaggio immunologico ed i glucocorticoidi come 11-ossisteroidi (11-OHCS). Si noti il marcato aumento dei livelli di ACTH e glucocorticoidi nelle ore mattutine, prima del risveglio. (Riprodotta, previo consenso, da Krieger DT *et al.* Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;32:266).

# CBG = Transcortina, o globulina legante i corticosteroidi

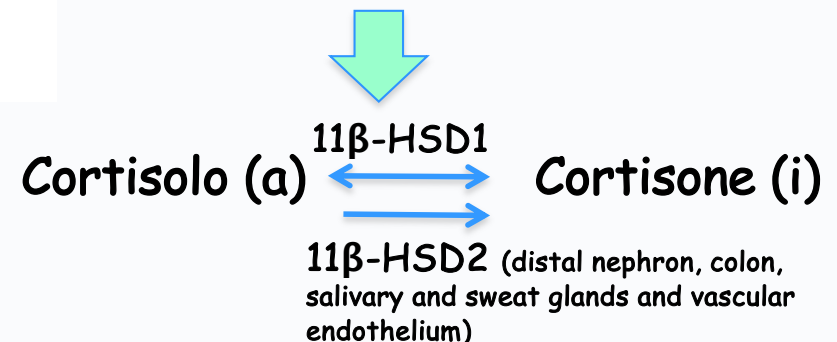


Diversi fattori regolano l'azione dei GC

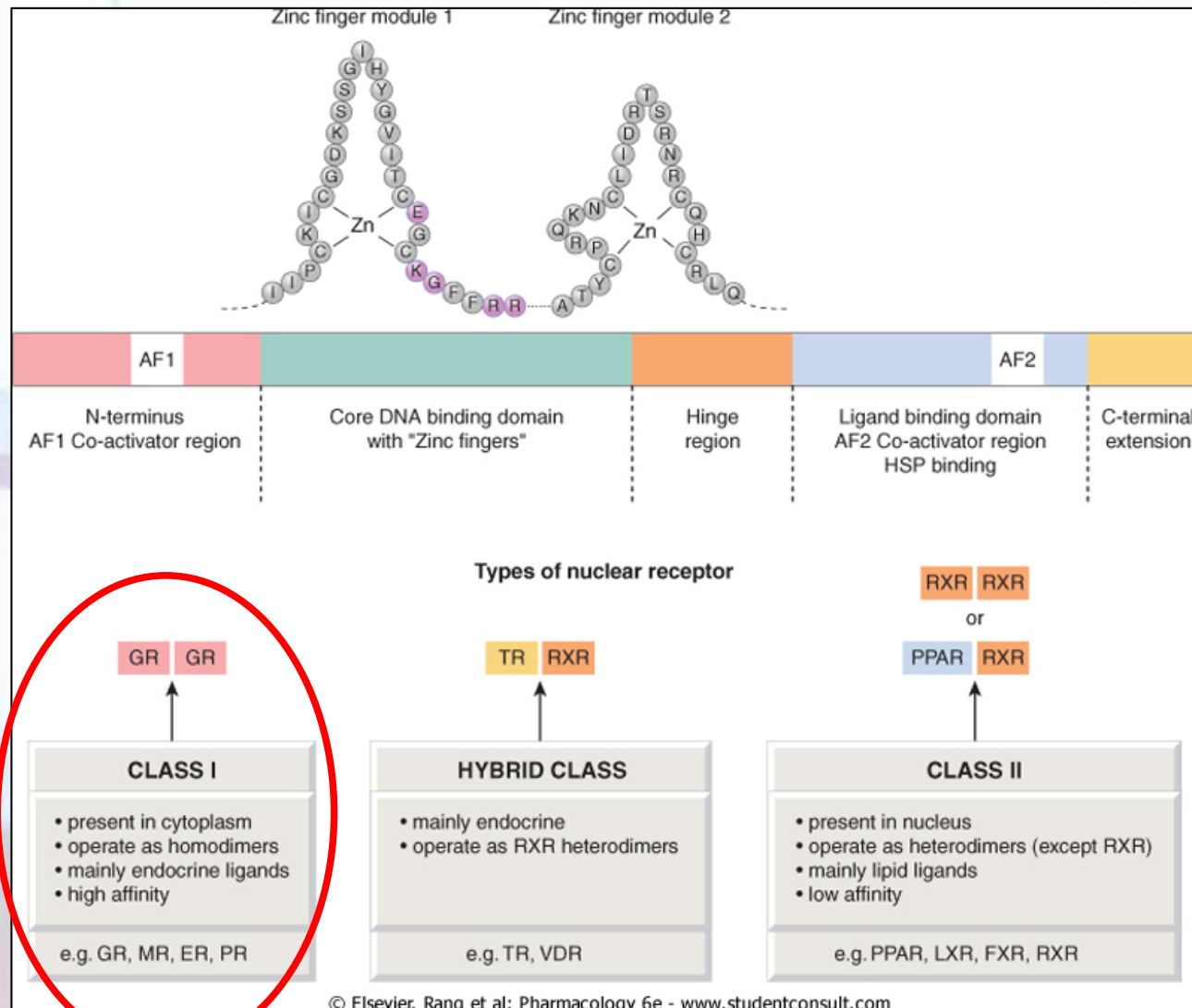
Concentrazione plasmatica

Densità tessuto specifica dei recettori (GR o MR)

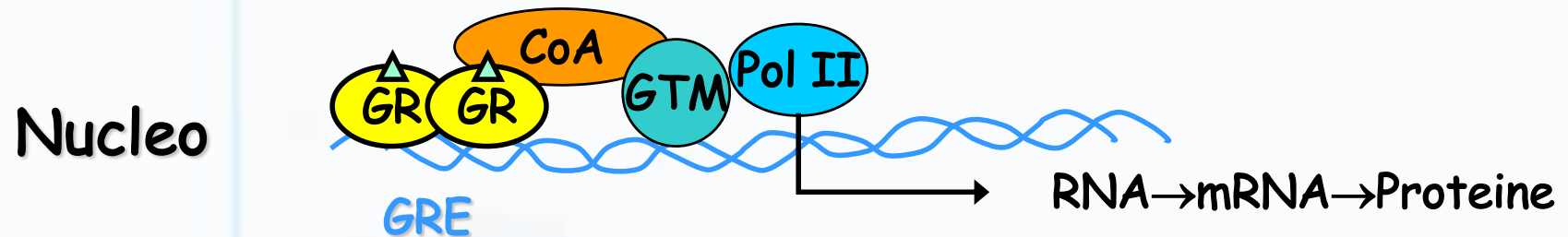
Disponibilità intracellulare di GC biologicamente attivo:  
11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ -HSD1)



# RECETTORE PER I GLUCOCORTICOIDI



# Attivazione della trascrizione genica



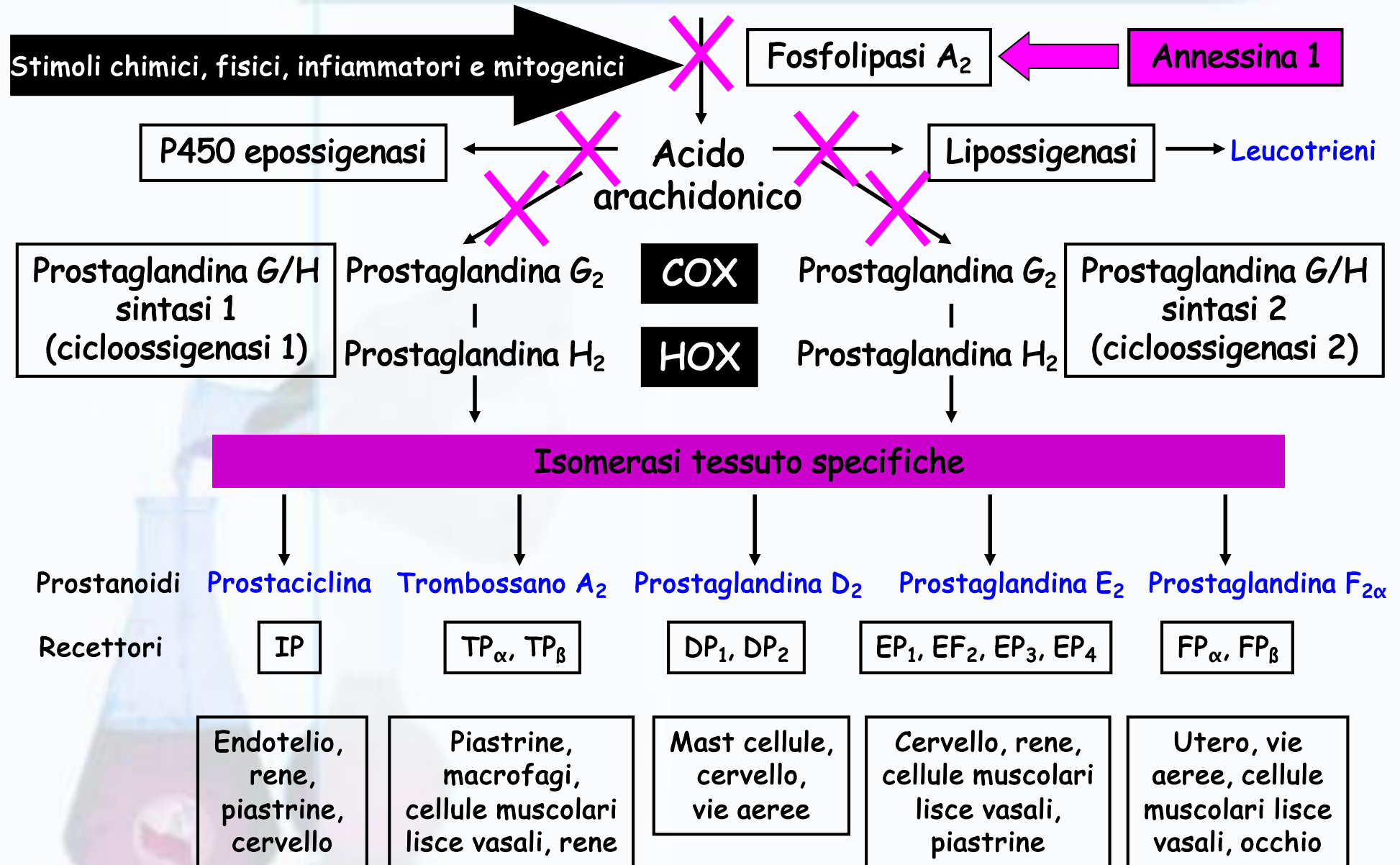
- Fosfoenol piruvato carbossichinasi
- Glucosio-6-fosfatasi
- Fruttosio-2,6-difosfatasi
- Tirosina amminotransferasi
- Triptofano ossigenasi
- Glicerolo fosfato deidrogenasi
- Feniletanolamina N-metil trasferasi

- Omeostasi del glucosio
- Metabolismo degli acidi grassi
- Metabolismo del muscolo

- Annessina I (lipocortina)

- Azione antiinfiammatoria

# Membrana fosfolipidica

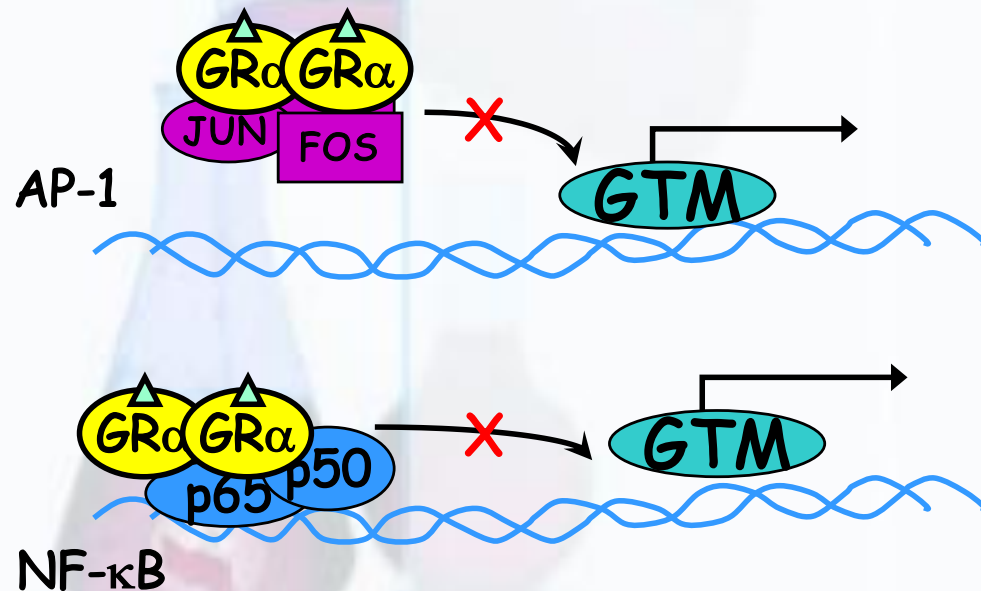


# Inibizione della trascrizione genica

## Nucleo



## Interazione con altri fattori di trascrizione

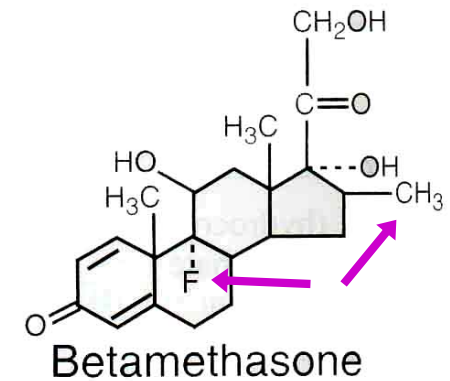
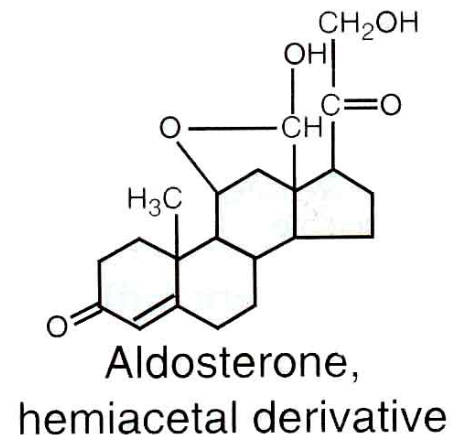
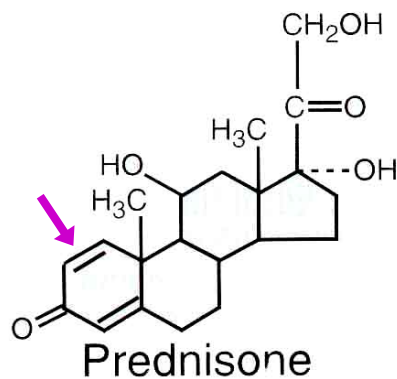
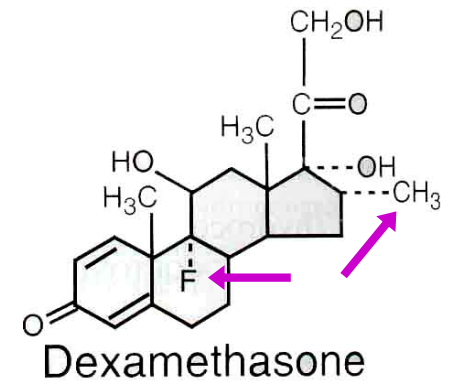
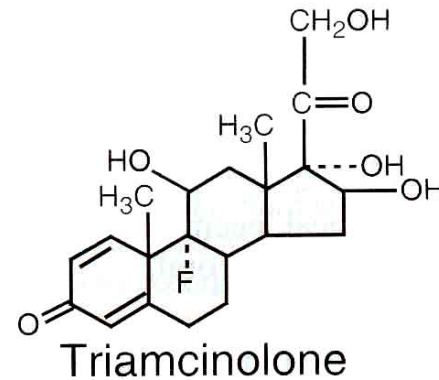
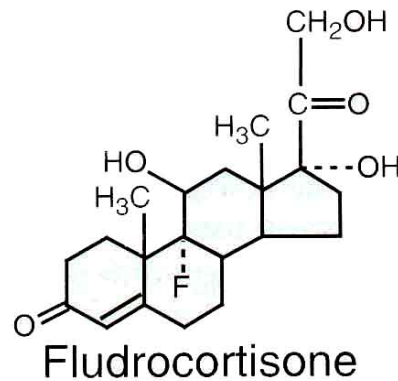
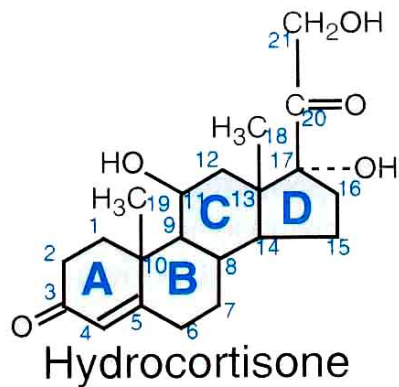


- E-selectina • IL-8
- IFN- $\gamma$  • ICAM
- IL-2 • TNF- $\alpha$
- IL-6 • Collagenasi

**Mediatori dell'inflammatione  
e della proliferazione**

- Gli effetti acuti, come l'inibizione dell'ACTH ipofisario si verificano entro qualche minuto: effetto diretto su recettori di membrana?
- I recettori per gli steroidi presentano motivi di palmitoilazione che consentono l'aggiunta di palmitato con conseguente aumento della localizzazione dei recettori in prossimità della membrana plasmatica.

# Struttura dei corticosteroidi naturali e di alcuni derivati sintetici



# Potenze relative e dosi equivalenti dei principali corticosteroidi

Composto	Potenza anti infiamm.	Potenza Na <sup>+</sup> ritentrica	Dose equiv. (mg)
Cortisolo	1	1	20
Cortisone	0.8	0.8	25
Prednisone	4	0.8	5
Prednisolone	4	0.8	5
Metilprednisolone	5	0.5	4
Betametasone	25	0	0.75
Desametasone	25	0	0.75

# Emivita plasmatica ed emivita biologica dei principali corticosteroidi

Composto	$t_{\frac{1}{2}}$ (min)	Durata d'azione (h)
Cortisolo (Flebocortid®)	90	B (8-12)
Cortisone (Cortone®)	80-118	B (8-12)
Prednisone (Deltacortene®)	60	I (18-36)
Prednisolone (Meticortelone®)	115-200	I (18-36)
Metilprednisolone (Urbason®)	180	I (18-36)
Triamcinolone (Ledercort®)	30	I (18-36)
Betametasone (Bentelan®)	200	L (36-54)
Desametasone (Decadron®)	300	L (36-54)

# Azioni metaboliche.

## 1: metabolismo glucidico

- Inibiscono l' utilizzo di glucosio da parte dei tessuti periferici
- Promuovono la gluconeogenesi epatica mobilizzando aminoacidi (aumentano il catabolismo proteico) e glicerolo (attivano la lipolisi) dai tessuti periferici e inducendo la sintesi ex novo di enzimi della gluconeogenesi (fosfoenolpiruvato carbossichinasi, glucosio-6-fosfatasi, fruttosio-2,6-difosfatasi)

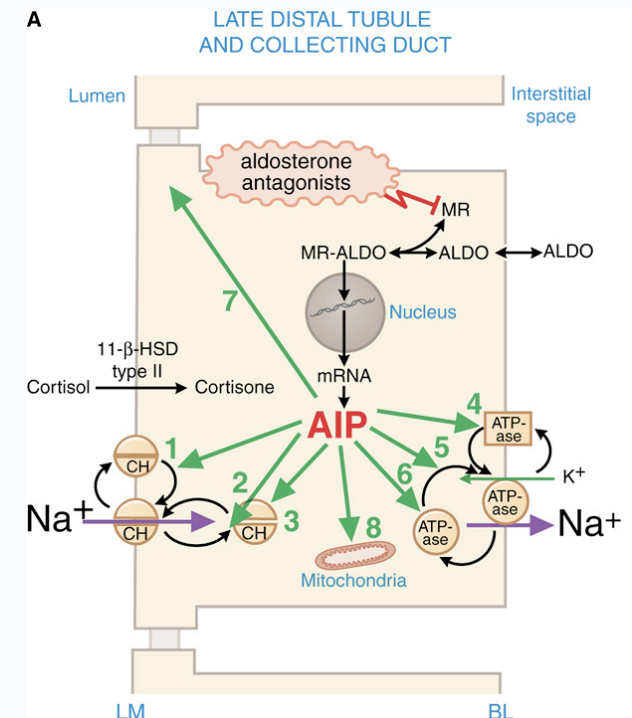
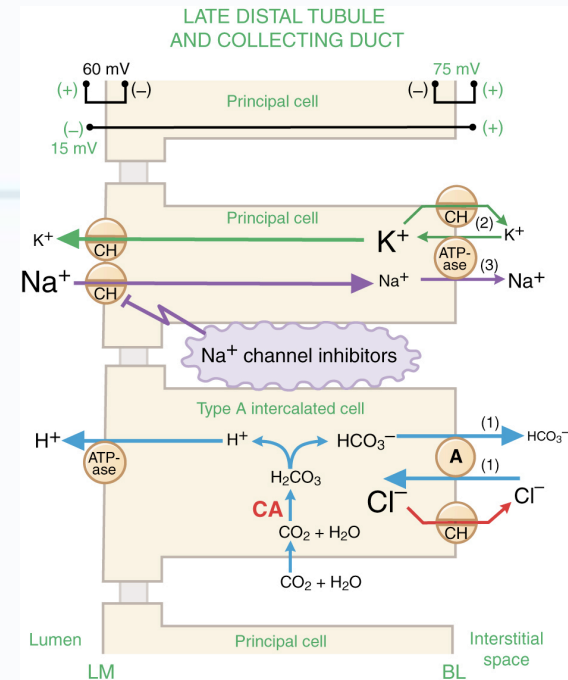
# Azioni metaboliche.

## 2: metabolismo lipidico

- Aumentano i depositi di grassi che sono più sensibili alle azioni lipogene e antilipolitiche dell'insulina
- Facilitano l'azione degli agenti lipolitici (ormone della crescita, amine simpaticomimetiche) che stimolano la lipolisi dei trigliceridi nel tessuto adiposo delle estremità

# Bilancio idroelettrolitico

- Aumentano il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  nel tubulo distale e nei dotti collettori (espansione del volume dei liquidi extracellulari, bilancio positivo del sodio)
- Aumentano l'escrezione di  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$  (ipokaliemia, alcalosi)
- Aumentano l'escrezione di  $\text{Ca}^{++}$



# Effetto dei glucocorticoidi sui leucociti circolanti

Popolazione leucocitaria	Numero di cellule circolanti	Tempo di picco	Durata
Neutrofili	↑↑↑	4-6	24
Eosinofili	↓↓↓	4-8	72
Basofili	↓↓↓	8	72
Monociti	↓	4-6	24
Linfociti	↓↓↓	6	24
Linfociti T	↓	4-6	24
Linfociti B	↓	4-6	24

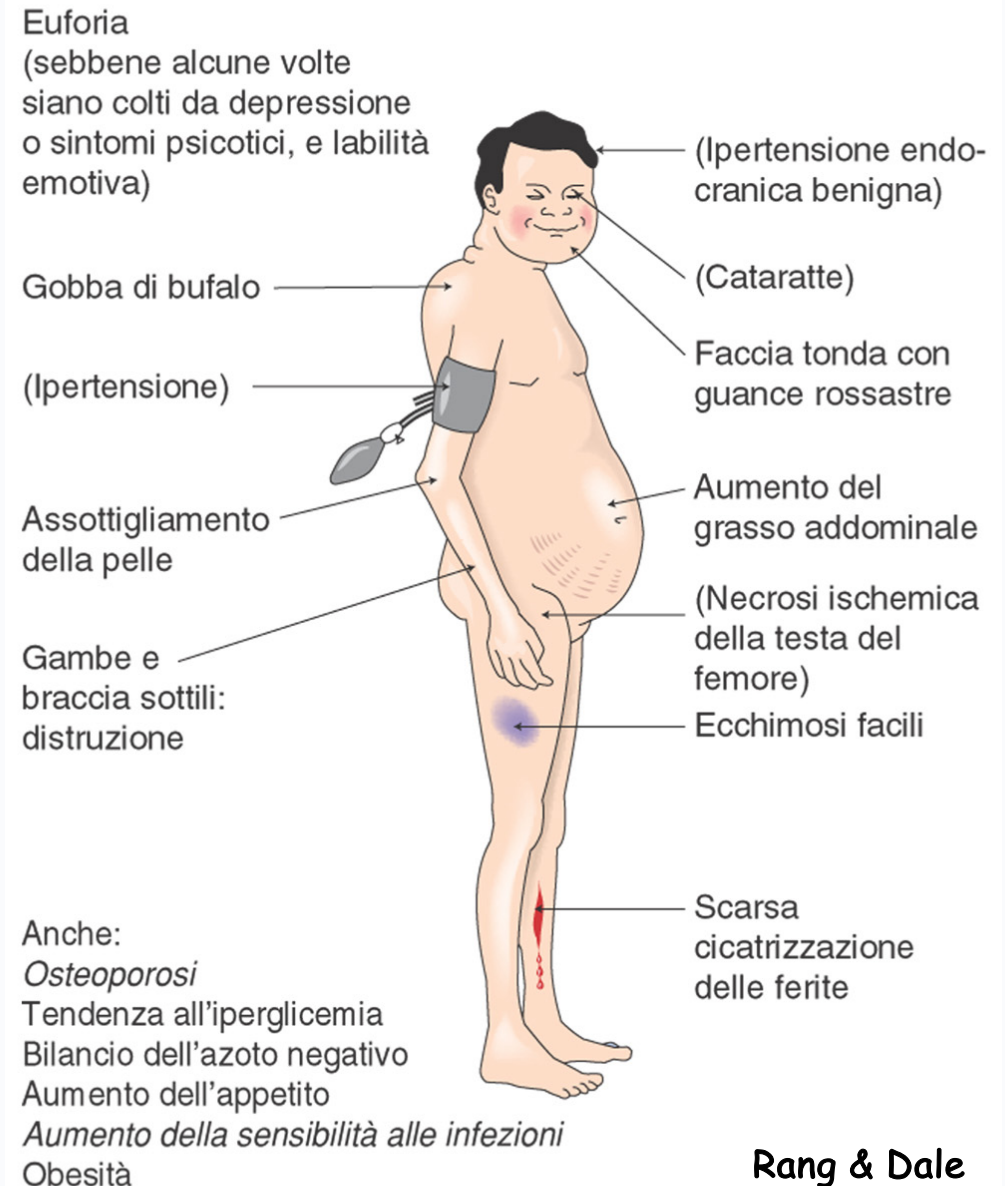
**LLA**

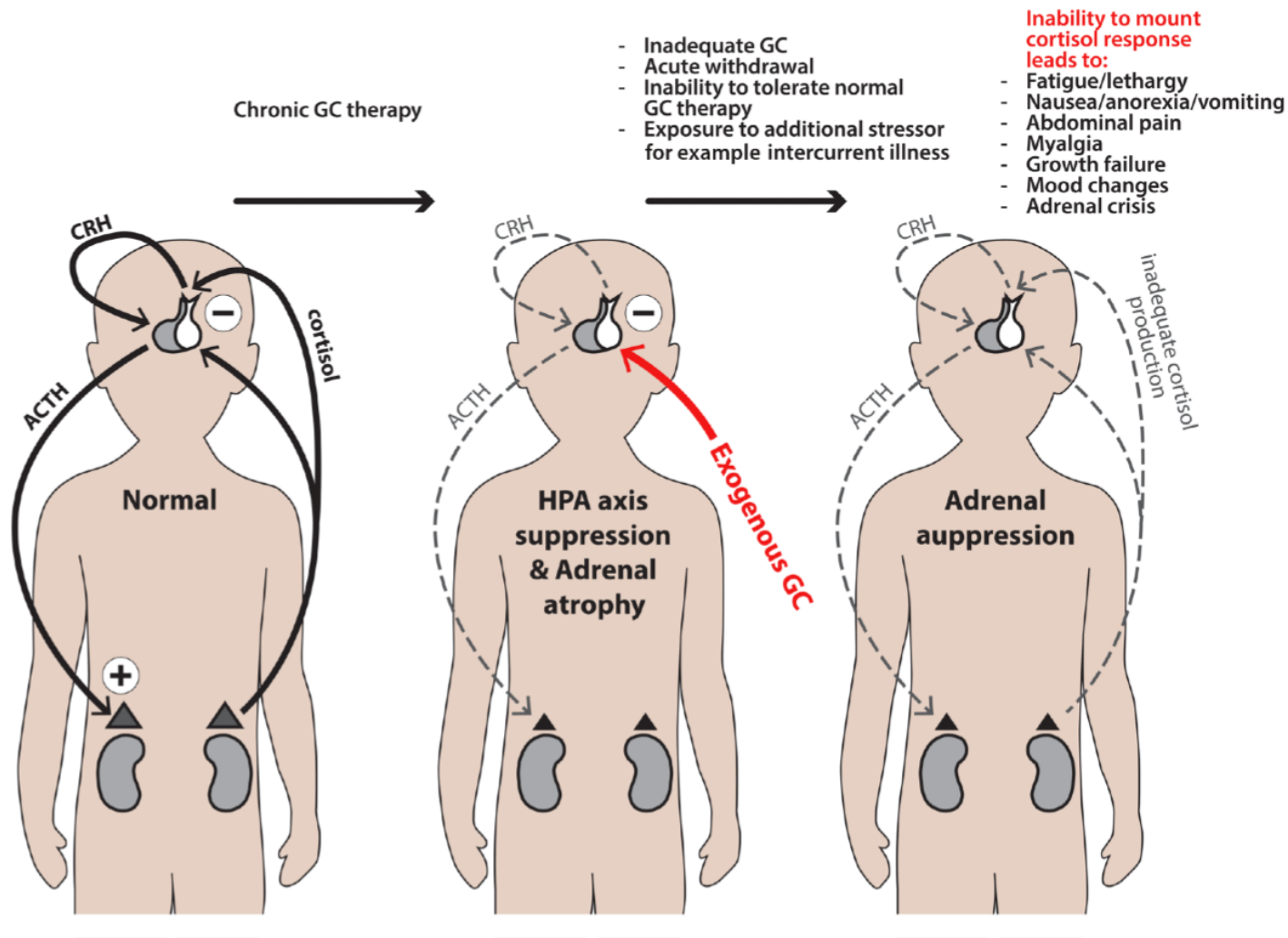
# Azioni antiinfiammatorie e immunosoppressive

- Azioni sulle cellule infiammatorie
  - Ridotta attività di neutrofili e macrofagi dovuta alla ridotta trascrizione dei geni dei fattori di adesione e delle citochine
  - Ridotta attività dei linfociti TH1 per la ridotta trascrizione dei geni per IL-12 e interferone  $\gamma$  in linfociti e macrofagi
  - Ridotta funzione dei fibroblasti
  - Ridotta funzione degli osteoblasti e funzione aumentata degli osteoclasti
- Azioni sui mediatori dell' infiammazione e della risposta immune
  - Ridotta produzione di prostaglandine e leucotrieni (per l' inibizione della fosfolipasi A)
  - Ridotta produzione di citochine, fattori di adesione cellulare, fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi
  - Riduzione delle componenti del complemento
  - Ridotta generazione di nitrossido
  - Ridotto rilascio di istamina dai macrofagi
  - Ridotta produzione di IgG (a dosi elevate)

# Effetti collaterali

- SNC: pseudotumor cerebri, disturbi psichiatrici
- Oculari: glaucoma, cataratta subcapsulare posteriore
- Cardiovascolari/renali: ipertensione, ritenzione di  $\text{Na}^+$  e idrica, edema, alcalosi ipokaliemica, fibrillazione atriale
- Gastrointestinali: ulcera, emorragie (in associazione con FANS)
- Muscoloscheletrici: necrosi ossea asettica, osteoporosi, miopatie
- Immunologici: infezioni
- Metabolici: iperglicemia, iperlipidemia, obesità (sindrome di Cushing iatrogena)
- Alterata guarigione delle ferite, atrofia sottocutanea
- Endocrini: rallentato accrescimento, amenorrea secondaria, soppressione dell'asse IIS





**Figure 1** Chronic glucocorticoid (GC) therapy can lead to adrenal suppression. Chronic GC treatment leads to a reduction in corticotrophin-releasing hormone (CRH) production by the hypothalamus and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) production by the pituitary. Over time this can result in adrenal atrophy. In individuals who are unable to mount an appropriate cortisol response, abrupt cessation of GC therapy, an inability to tolerate usual treatment or exposure to an acute stressor, for example, an intercurrent illness can lead to symptoms of adrenal insufficiency (which may be non-specific) and potentially result in adrenal crisis. HPA, hypothalamic–pituitary–adrenal.

# Usi terapeutici

- Patologie allergiche
- Patologie reumatiche
- Patologie renali (sindrome nefrosica a lesioni minime)
- Patologie polmonari (asma, esacerbazioni di broncopatia cronica ostruttiva, sindrome da distress respiratorio nei neonati pretermine)
- Patologie GI (m. di Crohn e rettocolite ulcerosa)
- Patologie epatiche (epatiti autoimmuni)
- Patologie cutanee
- Patologie oculari (uveite acuta, congiuntivite allergica, neurite ottica)
- Tumori (LLA e linfomi)
- Trapianti d'organo
- Infezioni (meningite da *H. influenzae*, shock settico?)
- Traumi della colonna vertebrale
- Altri (sarcoidosi, trombocitopenia....)
- Terapia sostitutiva

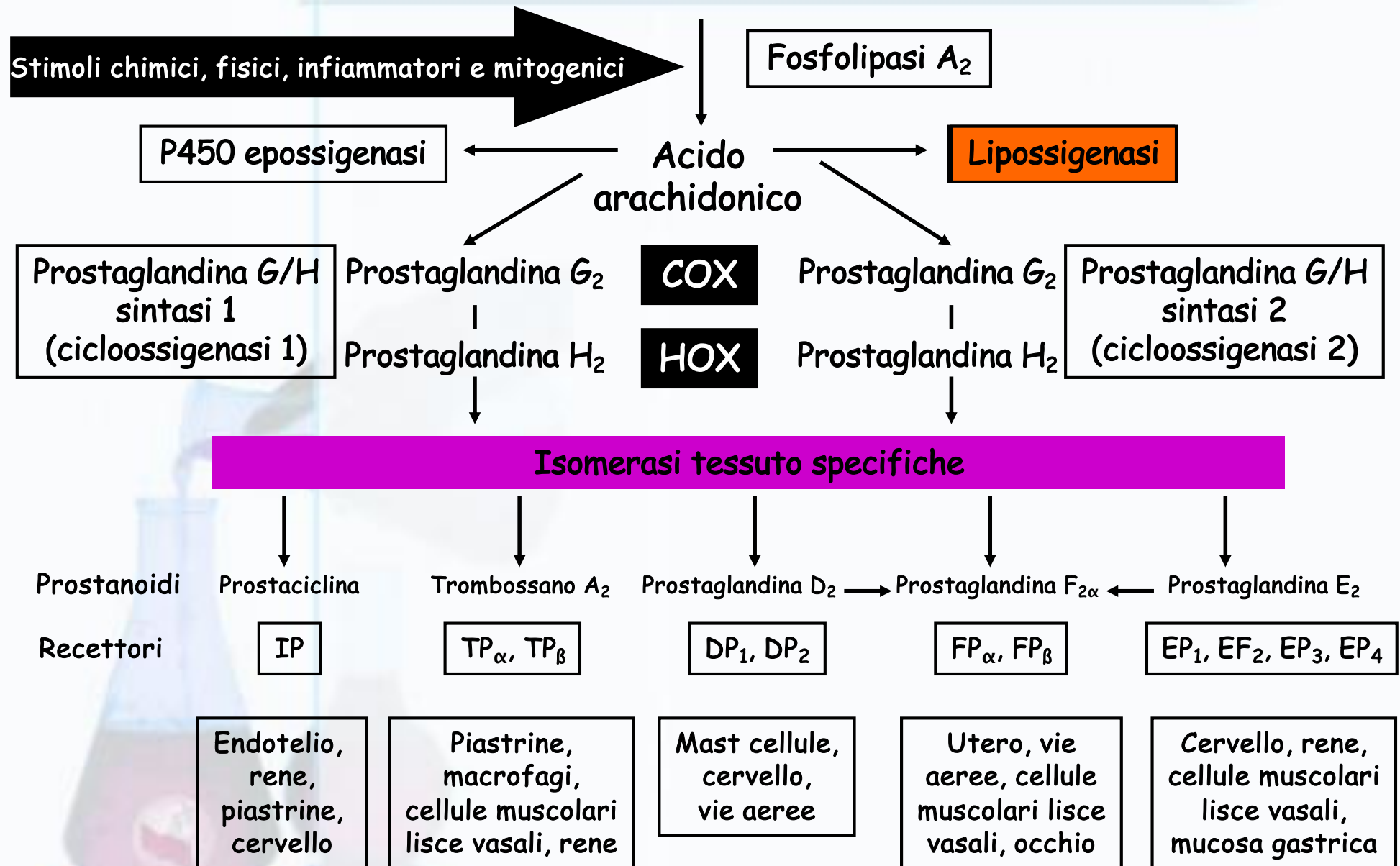
# Uso dei corticosteroidi in radiologia

- Per la premedicazione, riducono l'incidenza dei segni minori, non sembra delle reazioni più gravi
  - 1 - 2 dosi di metilprednisolone (Medrol...) 32 mg per os 6-24 ore prima
- Per prevenire una ricorrenza di reazione anafilattoide
  - Idrocortisone (Flebocortid) 5 mg/kg i.v. somministrato in 1-2 min oppure
  - Metilprednisolone (Solumedrol) 1 mg/kg i.v. somministrato in 1 - 2 min
- Non devono essere utilizzati per il trattamento delle reazioni anafilattoidi

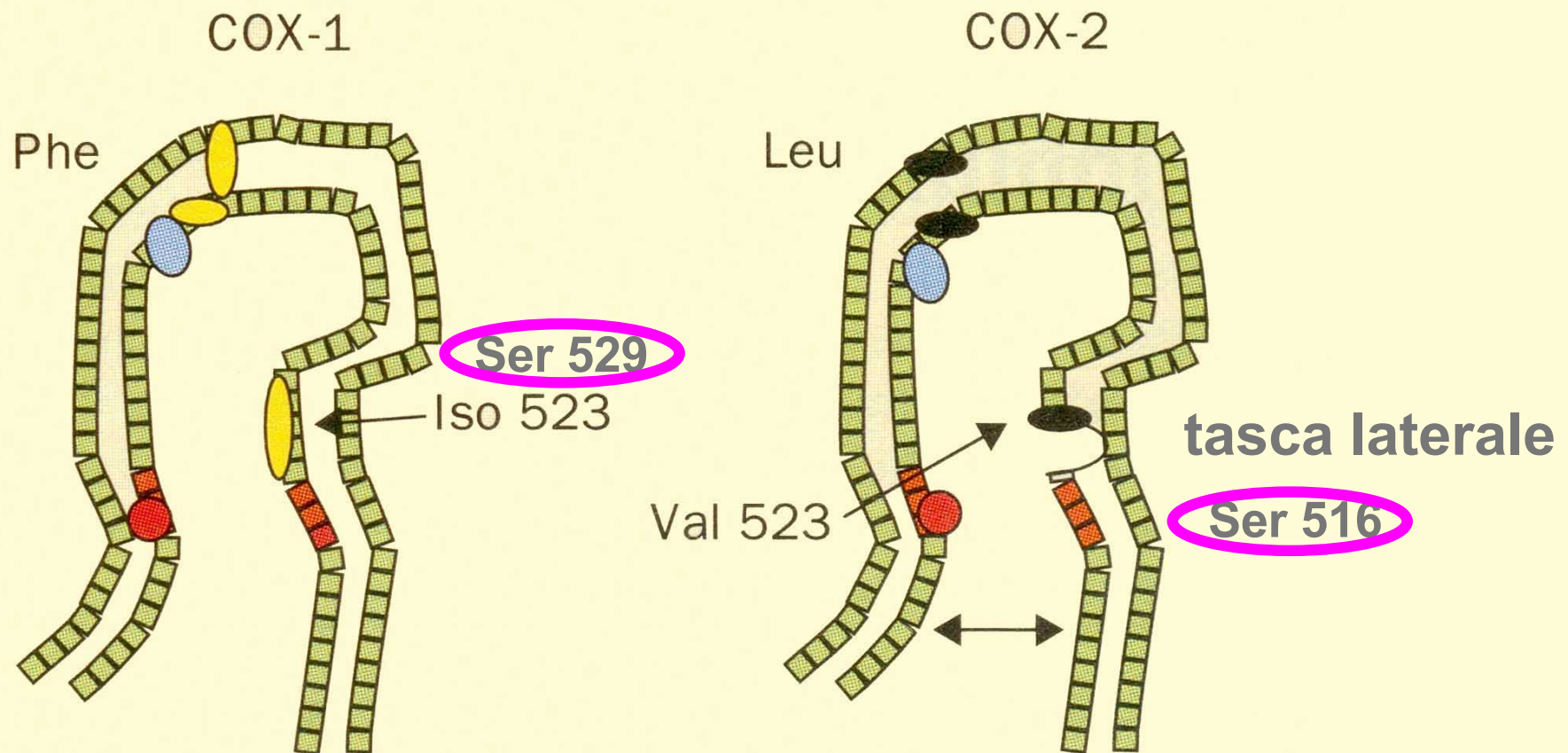
# Aspirina



# Membrana fosfolipidica



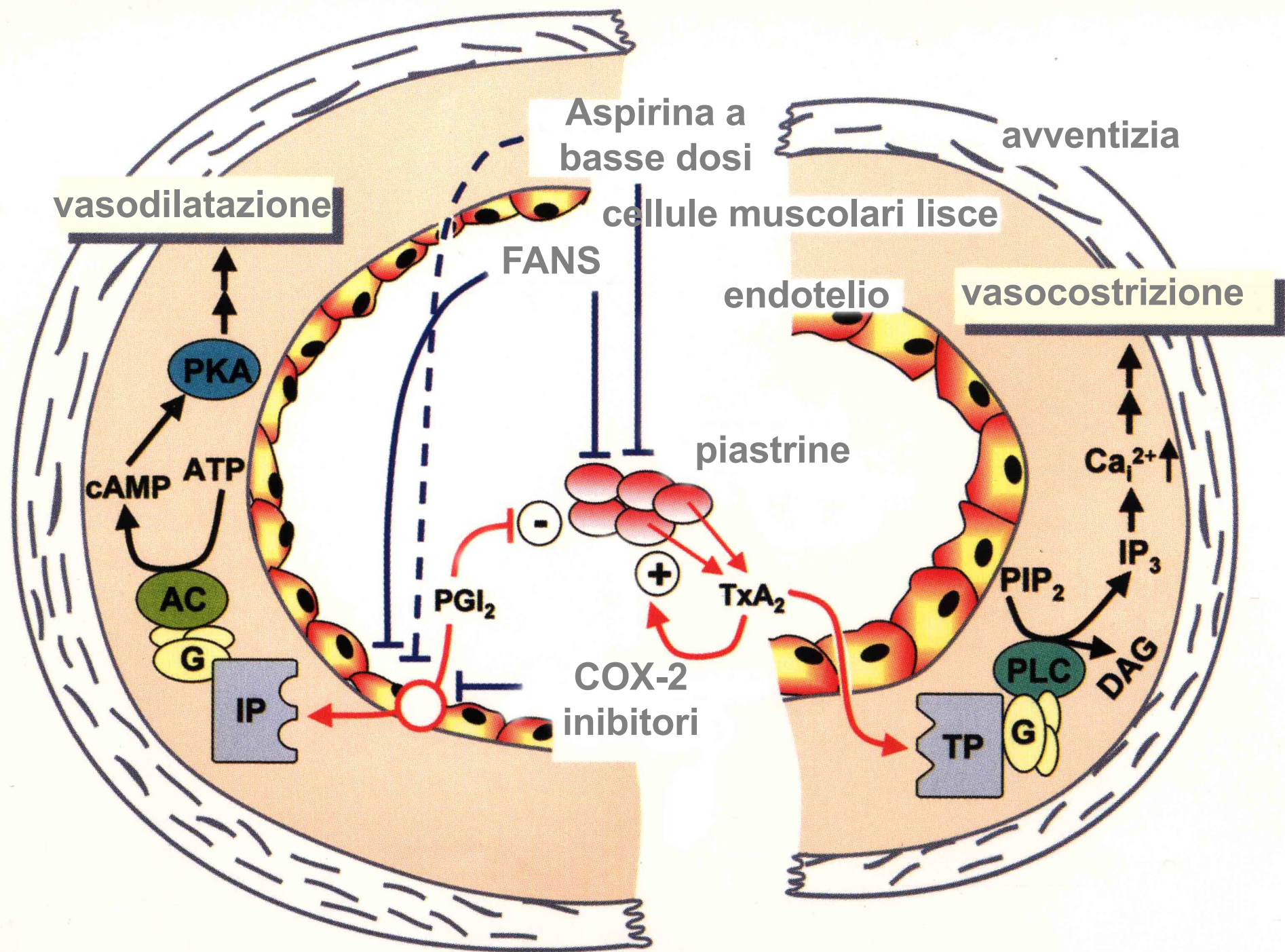
# Azione dell' aspirina



L' aspirina acetila, trasformandosi in salicilato, la serina, inattivando l' enzima in modo irreversibile

# Effetti dei FANS

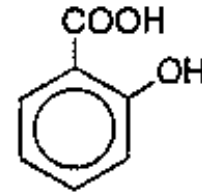
- Effetto antiinfiammatorio
- effetto analgesico
- effetto antipiretico



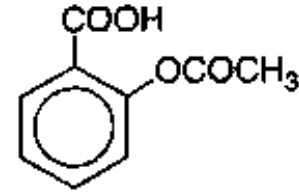
# Effetti collaterali dei FANS

Effetto collaterale	Inibitori non selettivi	Inibitori delle COX-2
Gastrolesività	Sì	?
Inibizione dell'aggregazione piastrinica	Sì	No
Inibizione del travaglio di parto	Sì	Sì
Alterazioni nella funzionalità renale	Sì	Sì
Reazioni di "ipersensibilità"	Sì	?

# I salicilati



ACIDO SALICILICO



ASPIRINA

- L'aspirina (acido acetilsalicilico) causa l'inattivazione irreversibile della COX
- somministrata per via orale viene rapidamente assorbita

# Effetti collaterali dei salicilati

- Tutti quelli dei FANS non selettivi
- sindrome di Reye
- con dosi elevate: salicilismo (tinnito, vertigini e disturbi gastrici); si può avere anche un' alcalosi respiratoria compensata
- con dosi tossiche: acidosi respiratoria scompensata con acidosi metabolica (soprattutto nei bambini)

# Aspirina

- Per il dolore toracico quando si pensa ad una ischemia cardiaca
- 325 mg

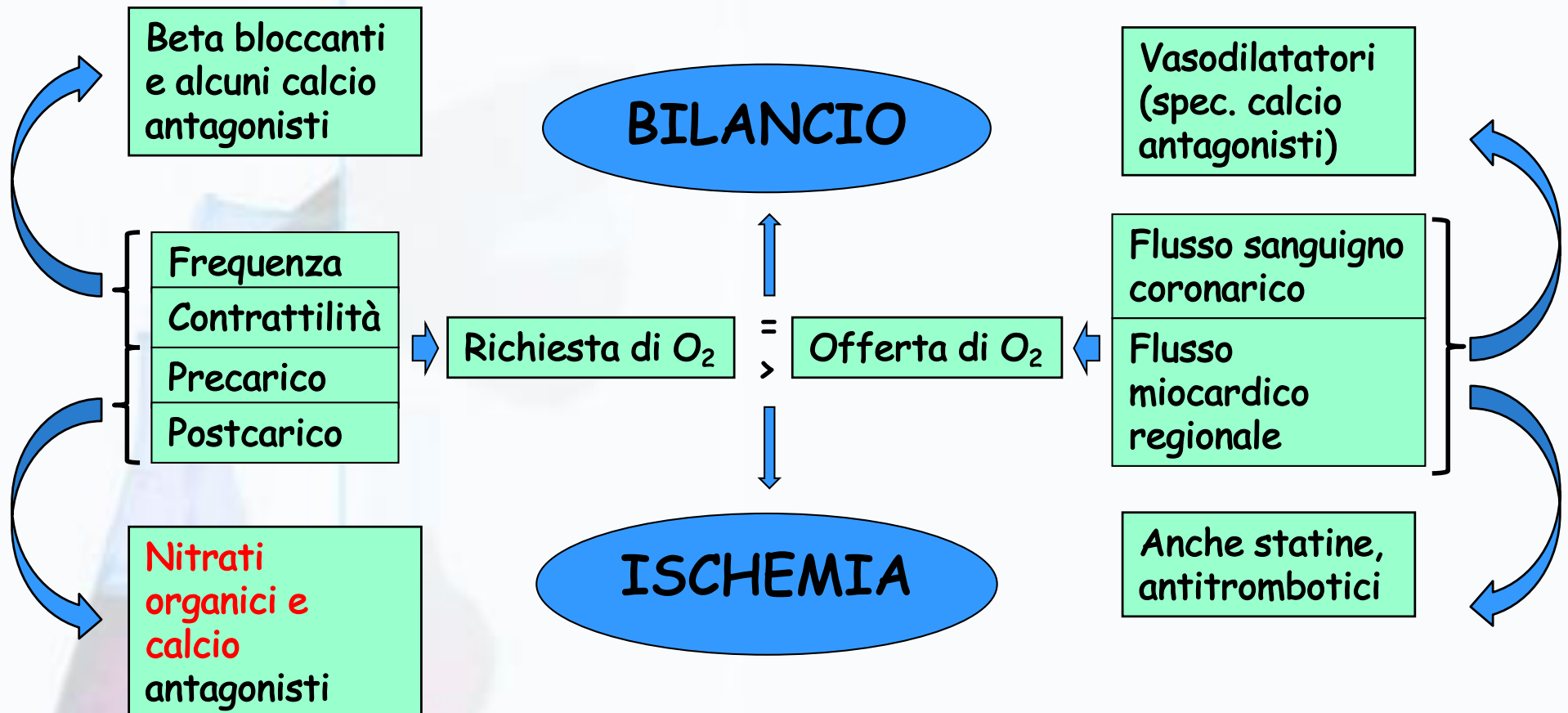


# TRINITROGLICERINA

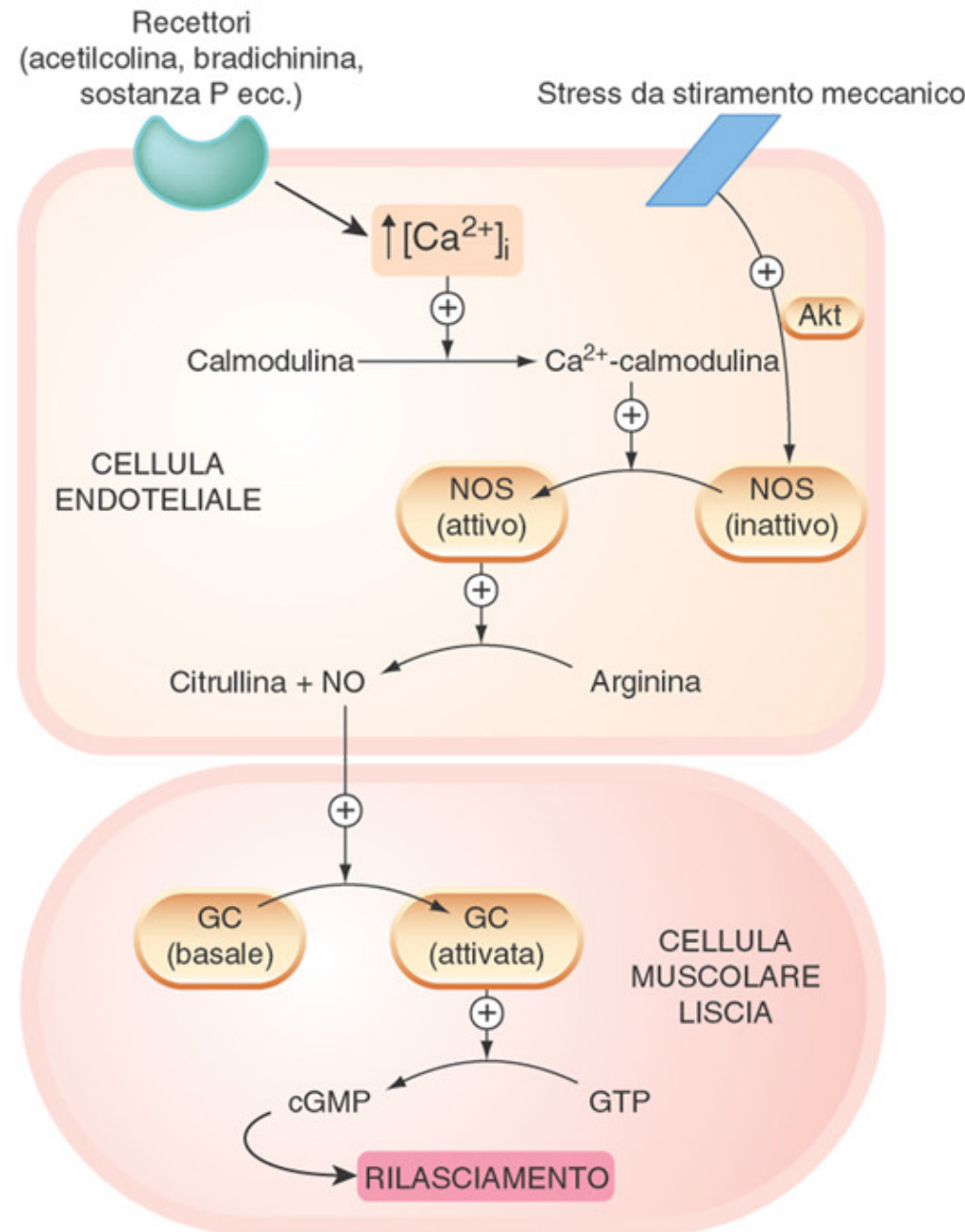


Farmaci che riducono  
la richiesta di  $O_2$

Farmaci che aumentano  
l'offerta di  $O_2$



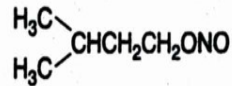
# Attivazione della NOS costitutiva



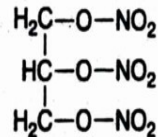
# Effetti cellulari dei nitroderivati

polialcoli esterificati con gli acidi  
nitrico e nitroso

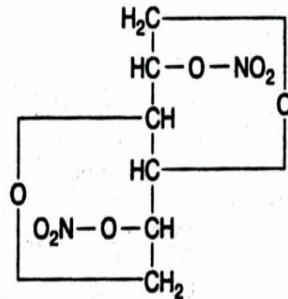
Nitrito d'amile  
(nitrito d'isoamile)



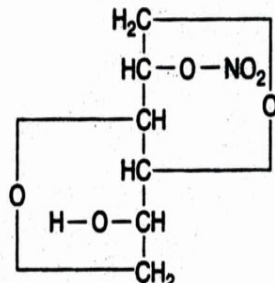
Nitroglicerina  
(trinitrato di glicerina)



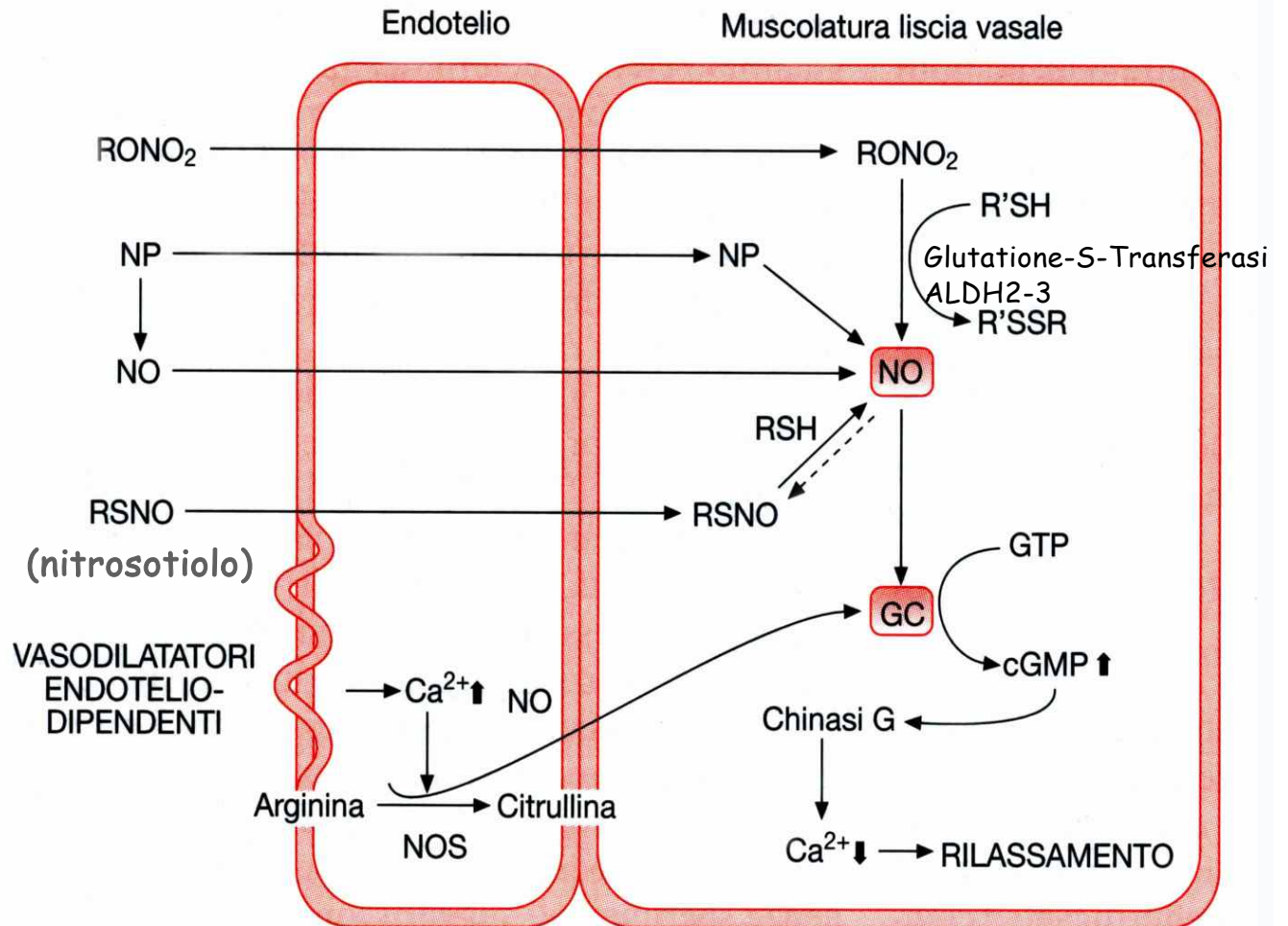
Isosorbide dinitrato



Isosorbide-5-mononitrato



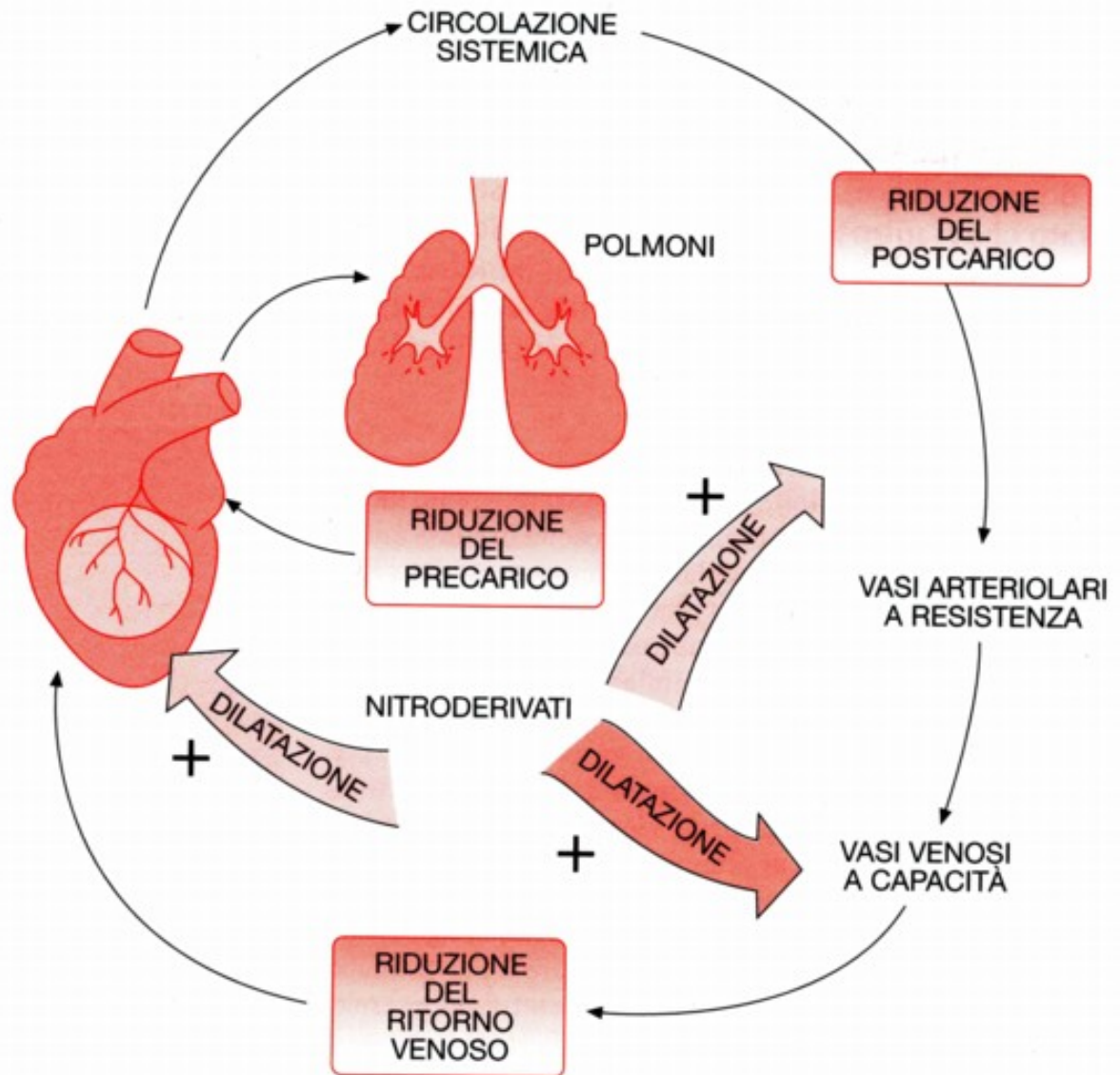
ALD2 aldeide deidrogenasi,  
enzima mitocondriale sembra  
anche importante per  
attivare i nitrati



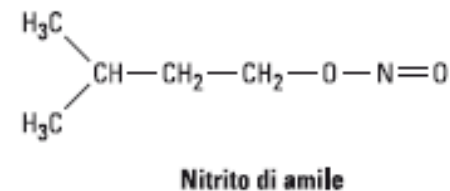
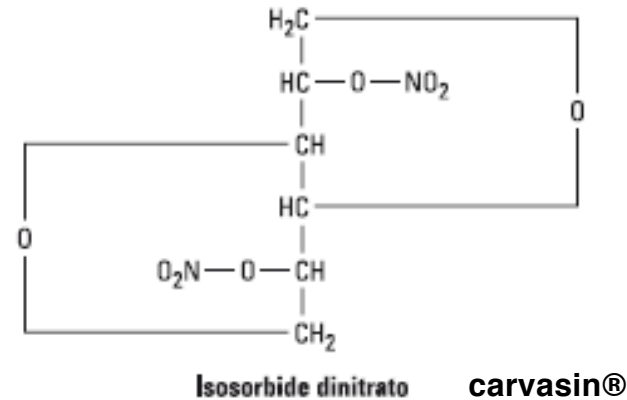
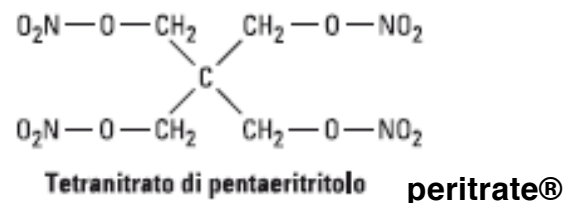
- I nitroderivati rilassano tutti i tipi di muscolatura liscia, non hanno nessun effetto sul muscolo cardiaco e scheletrico.
- I nitroderivati agiscono su tutti i segmenti del sistema vascolare. Hanno effetti più pronunciati sulla circolazione venosa in confronto a quella arteriosa:
  - la formazione endogena di NO è minore nelle vene rispetto alle arterie,
  - I meccanismi enzimatici che portano alla liberazione di NO sono più attivi a livello venoso?

# Effetti dei nitroderivati

- Le azioni periferiche si riflettono a livello cardiaco riducendo il riempimento ventricolare, la tensione ed il volume endoventricolare e quindi riducendo il lavoro cardiaco e il consumo di ossigeno



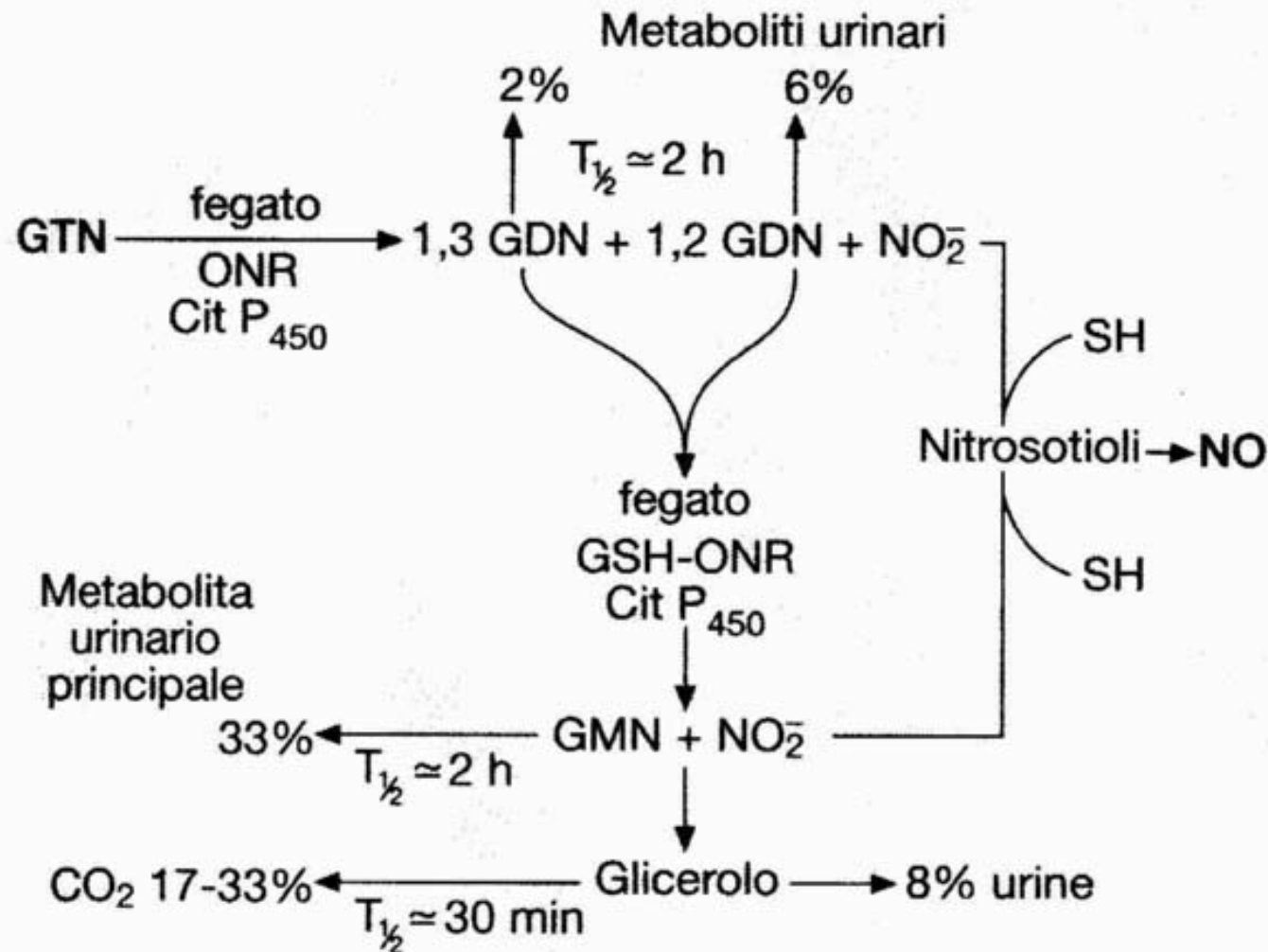
# Nitrati organici disponibili in clinica



**Figura 12-3.** Struttura chimica di tre nitrati e del nitrito di amile. (L'isosorbide 5 mononitrato ha, in 2,  $\text{H}_2\text{C}$  invece di  $\text{O}_2\text{N}-\text{O}-\text{CH}$ ) [Conservata dalla VII edizione italiana, N.d.T.].

**monoket®**

# Vie metaboliche della nitroglicerina ad opera delle nitrato reduttasi



# Effetti collaterali dei nitrati

- Ipotensione
- Cefalea, vampate di calore al volto, debolezza muscolare
- *Tolleranza (deplezione di gruppi SH: inadeguata formazione di gruppi SH necessari per la trasformazione dei nitrati organici a NO?)*

# Uso clinico dei nitroderivati

- Angina una compressa da 0,3 mg, frantumata con i denti e lasciata sciogliere sotto la lingua
- Se necessario una seconda compressa può essere assunta dopo qualche minuto