

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

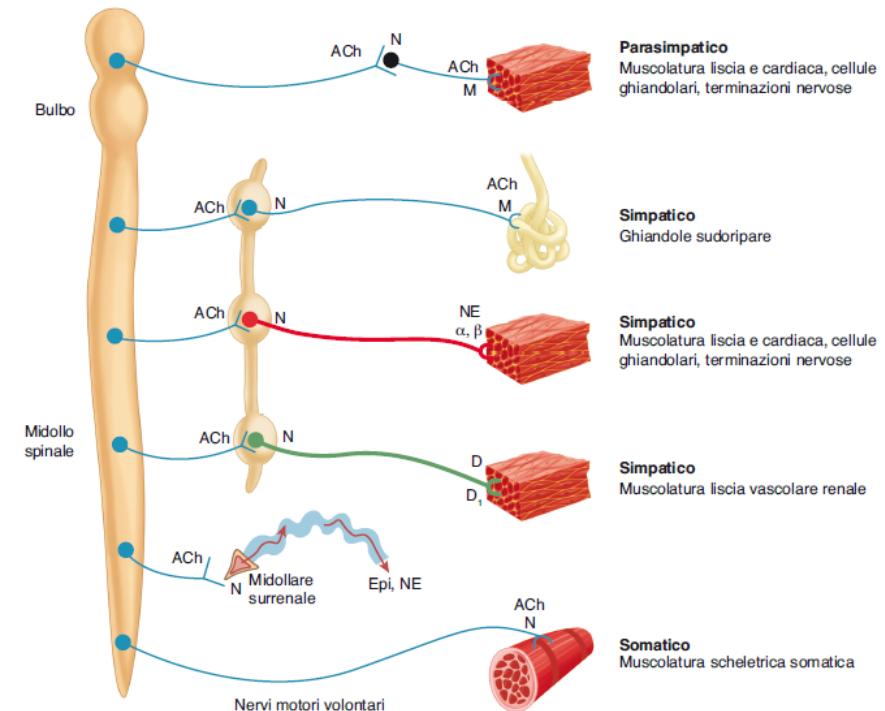
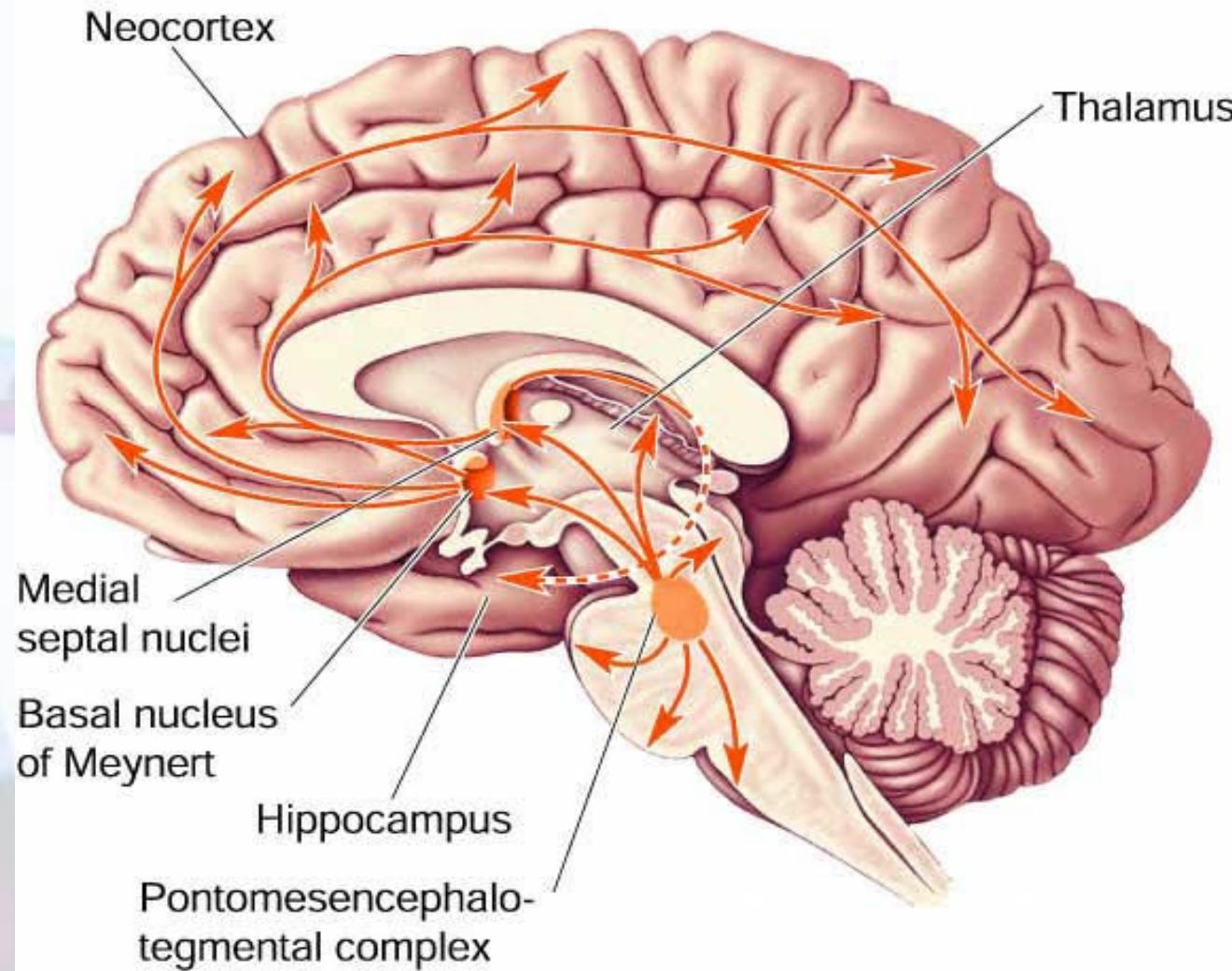
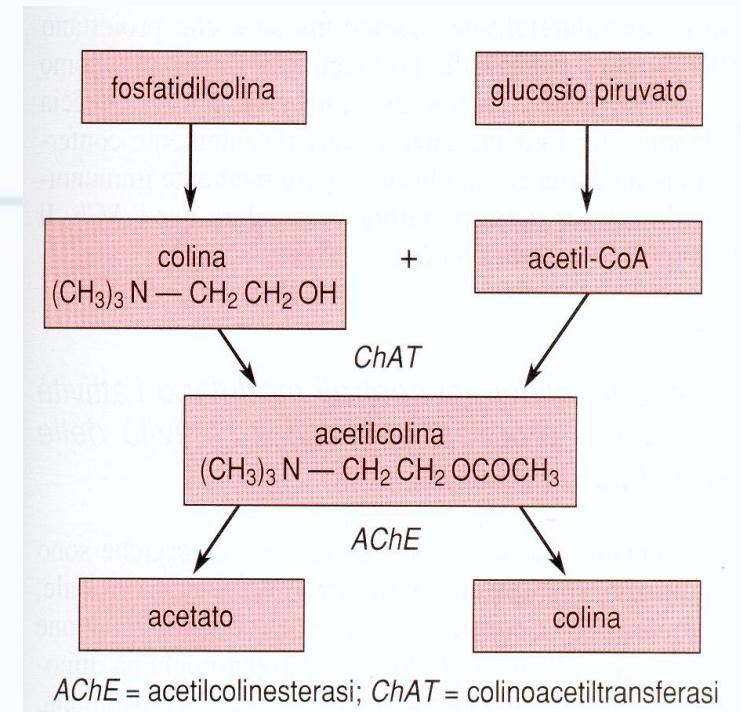
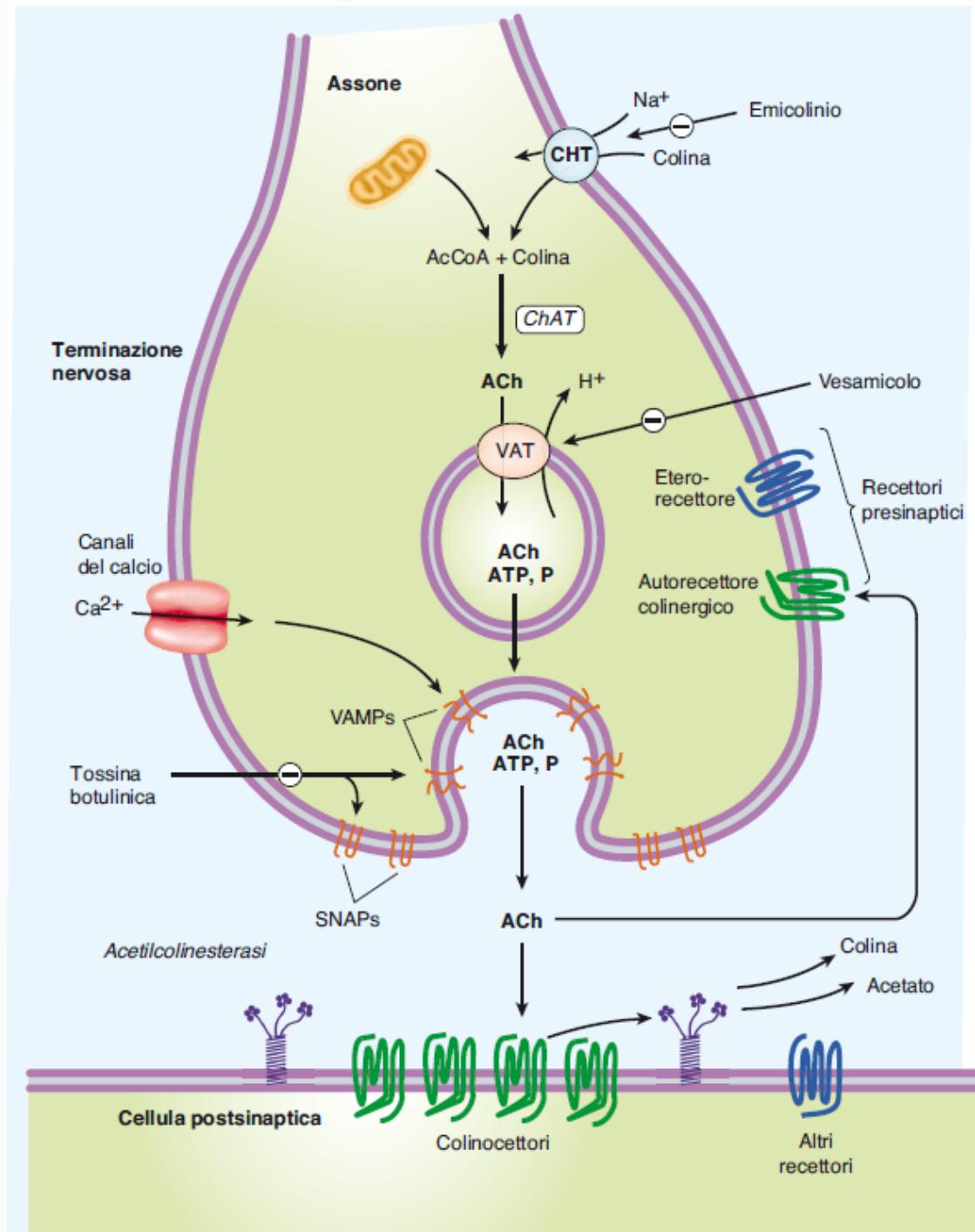


Figura 6-1. Diagramma schematico mette a confronto alcuni aspetti anatomici e neurotrasmettoriali nei nervi motori autonomi e somatici. Vengono presentati solo i trasmettitori primari. I gangli parasimpatici non vengono presentati in forma figurativa (ma solo schematizzati in alto, N.d.T.) poiché sono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

Vie colinergiche del SNC

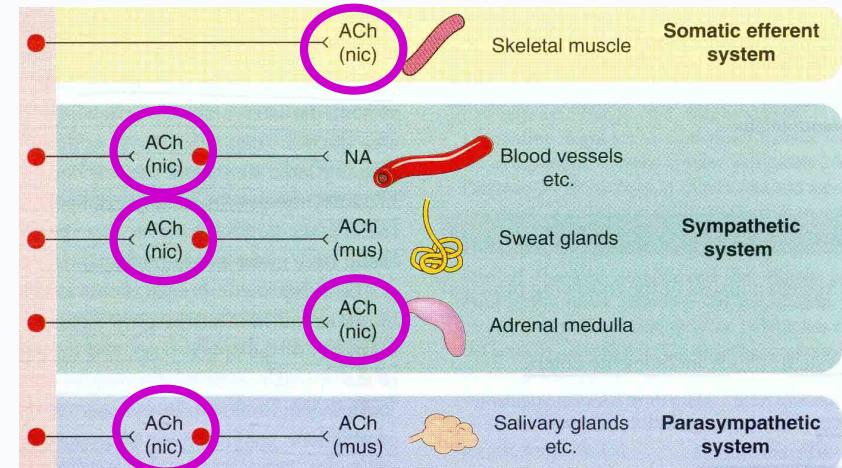




Farmaci che interferiscono con la trasmissione colinergica

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

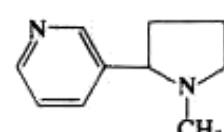
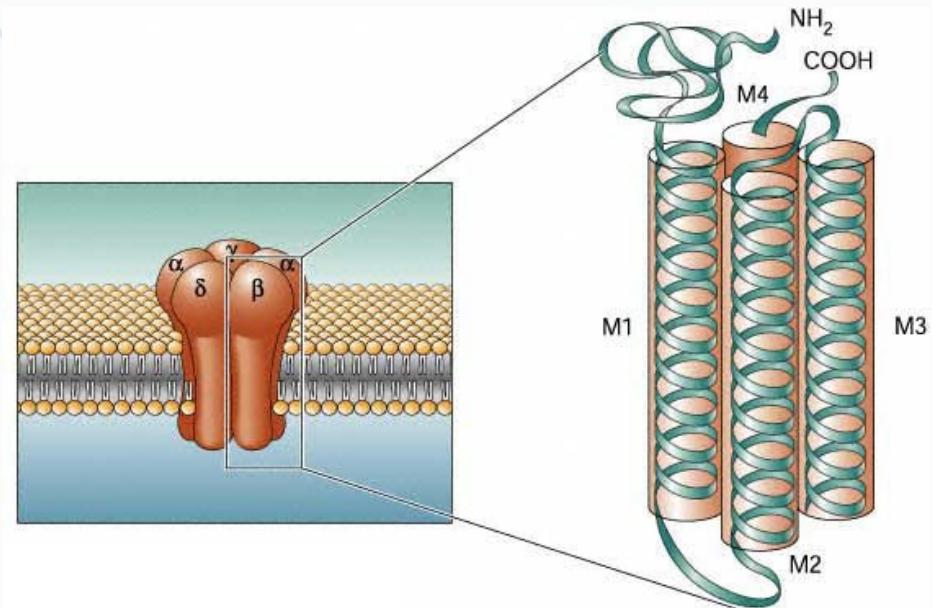
- Inibitori della colinesterasi
- Stimolanti il rilascio di acetilcolina

Recettori nicotinici

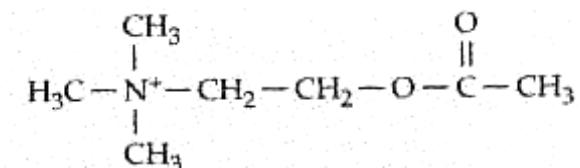
| Recettore | Subunità | Agonisti | Antagonisti | Risposte di membrana |
|-----------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|---|
| Giunzioni neuromuscolari | $(\alpha 1)_2, \beta 1, \gamma, \epsilon$ | Ach, carbacolo, succinilcolina | Curarici non depolarizzanti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

Recettori nicotinici

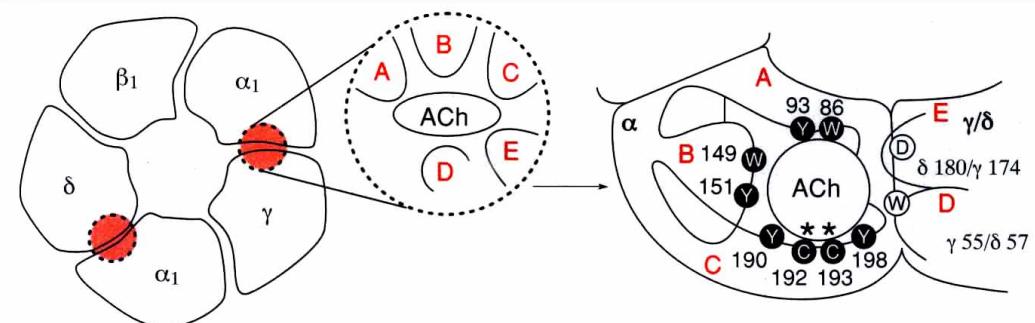
- Sono recettori canale, complessi macroproteici transmembranari che formano un canale ionico la cui possibilità di apertura è fortemente stimolata dal legame con l'agonista
- L'apertura produce una veloce entrata di ioni, spinti dal gradiente elettrochimico, con rapido cambiamento delle concentrazioni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

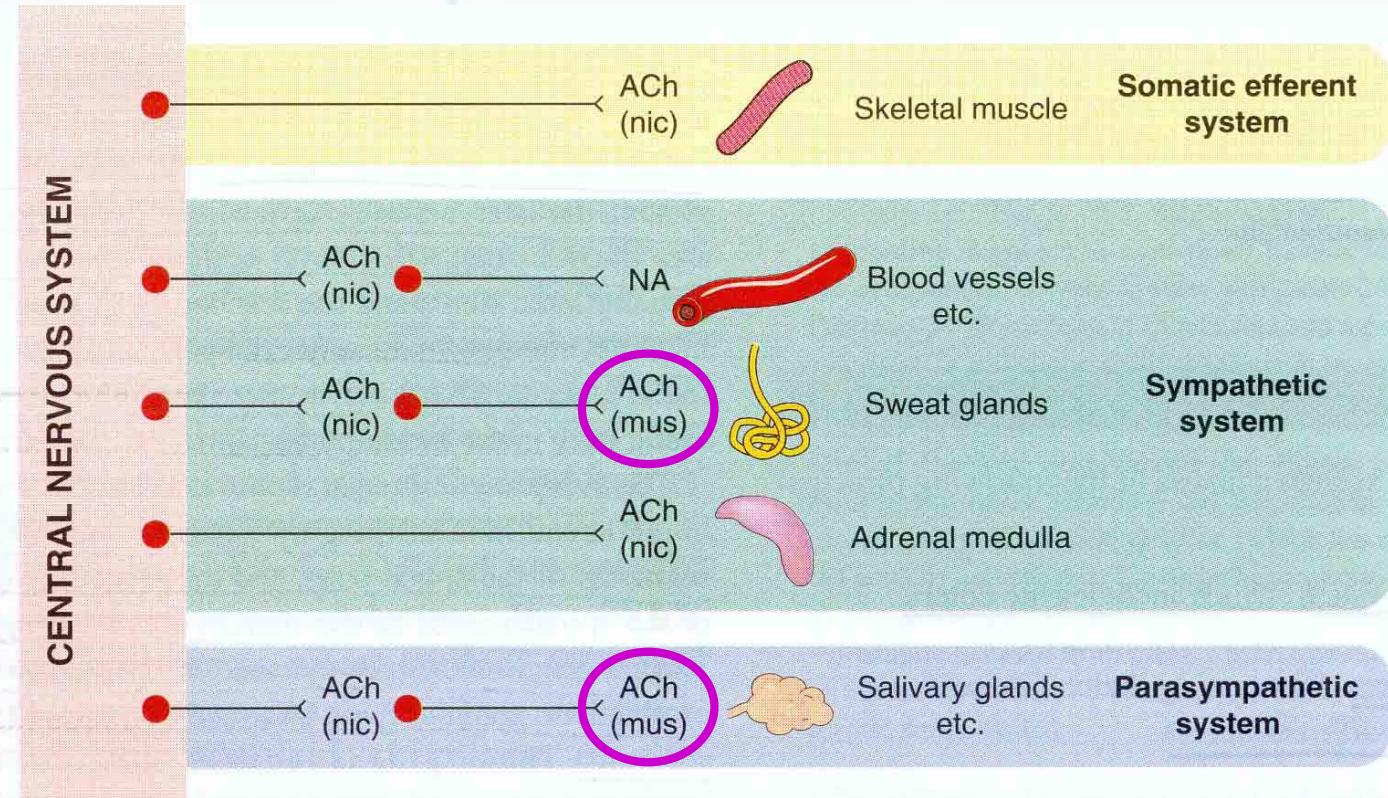


Nicotine

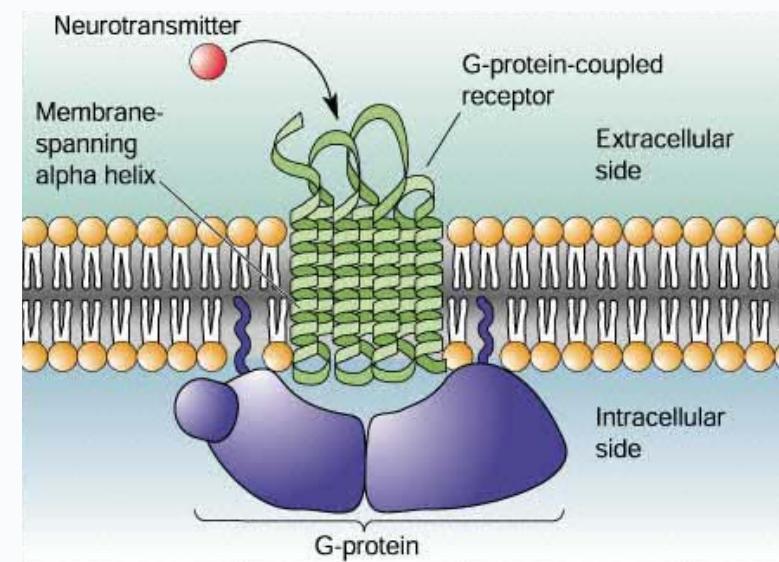


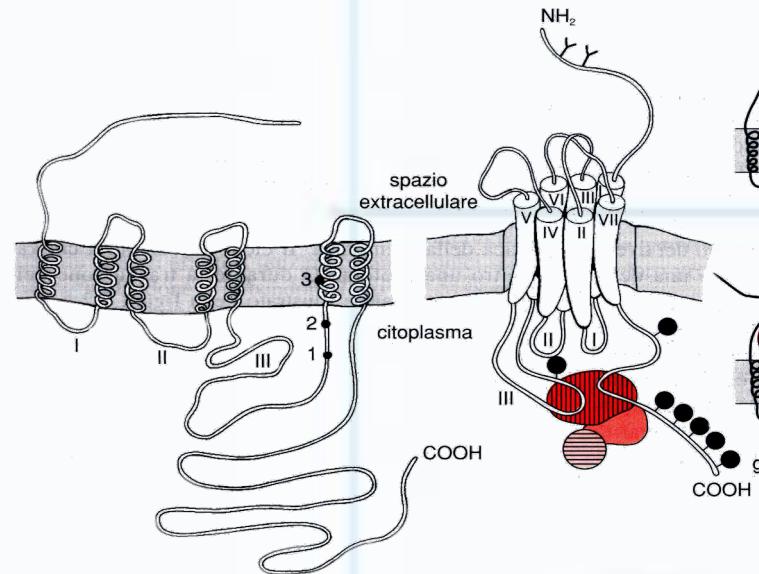
Acetylcholine





- 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

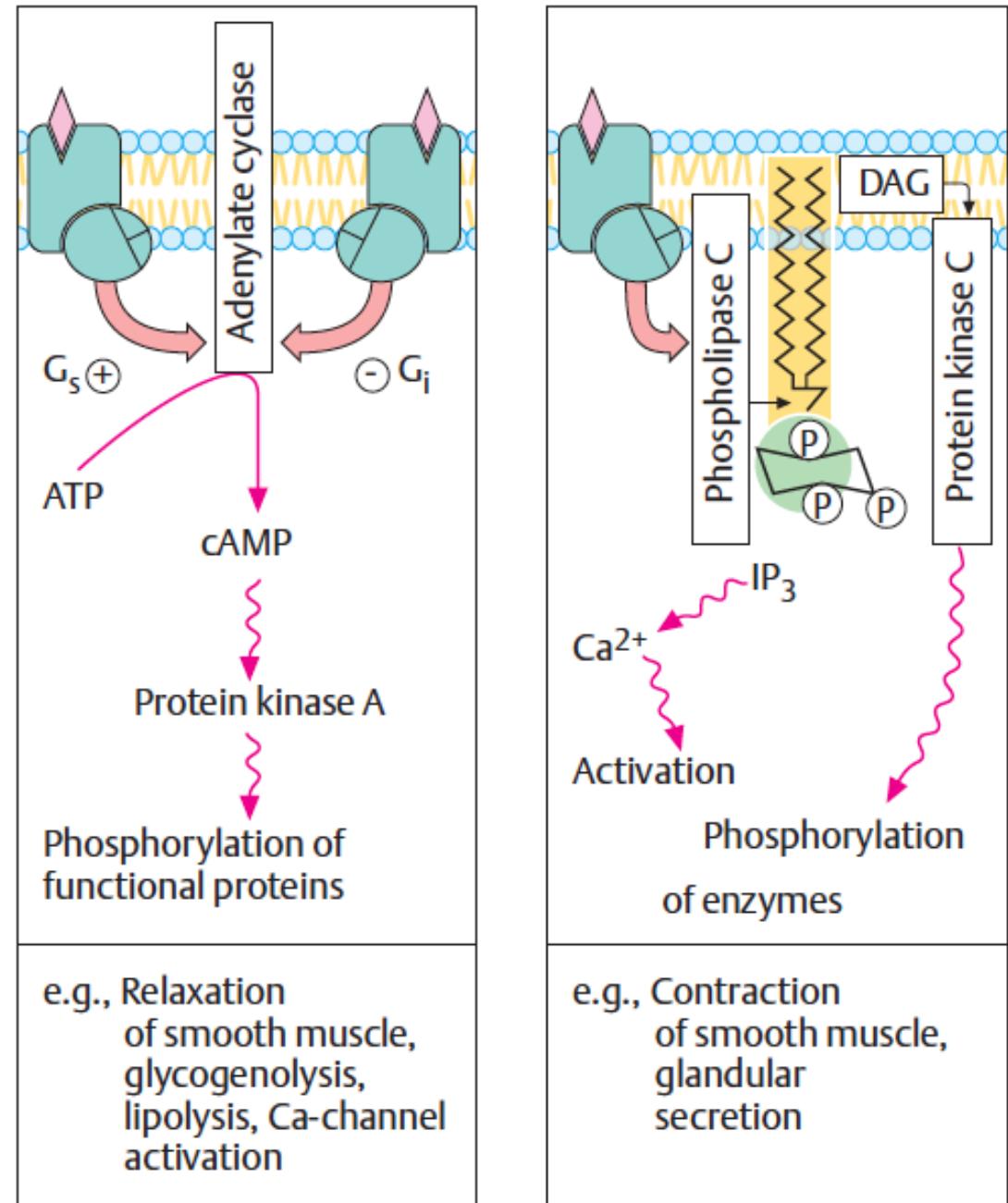
- α_s : stimola l'adenilato ciclasi, aumentando la formazione di cAMP (recettore β -adrenergico)
- α_i : inibisce l'adenilato ciclasi (recettore muscarinico M_2, M_4 ; recettore α_2 -adrenergico)
- α_q : attivazione della fosfolipasi C, aumentando la produzione di inositol trifosfato e diacilglicerolo (recettore muscarinico M_1, M_3, M_5)
- α_o : effetti limitati della subunità α , effetti prevalentemente dovuti alle subunità $\beta\gamma$

Recettori muscarinici

| | M ₁ (nervoso) | M ₂ (cardiaco) | M ₃ (ghiandolare/ muscolatura liscia) | M ₄ | M ₅ |
|---------------------------|---|--|--|----------------|--|
| 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 ₃ /DAG ↓ conduttanza del K ⁺ | ↓ cAMP ↑ conduttanza del K ⁺ ↓ conduttanza del Ca ²⁺ | ↑ IP ₃ /DAG ↑ [Ca ²⁺] | ↓ cAMP | ↑ IP ₃ /DAG |
| Risposta funzionale | Eccitazione SNC, secrezione gastrica, memoria? | Inibizione cardiaca e neurale | Secrezione gastrica e salivare, contrazione muscolo liscio GI, accomodazione oculare | | |

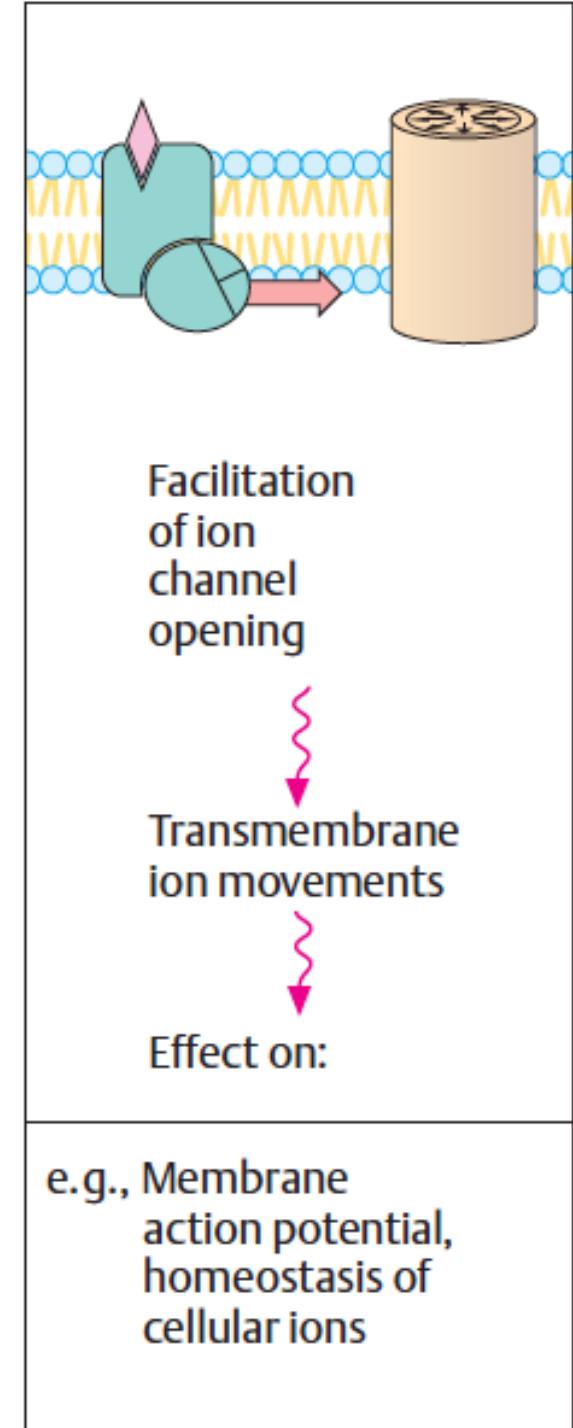
Sistemi effettori

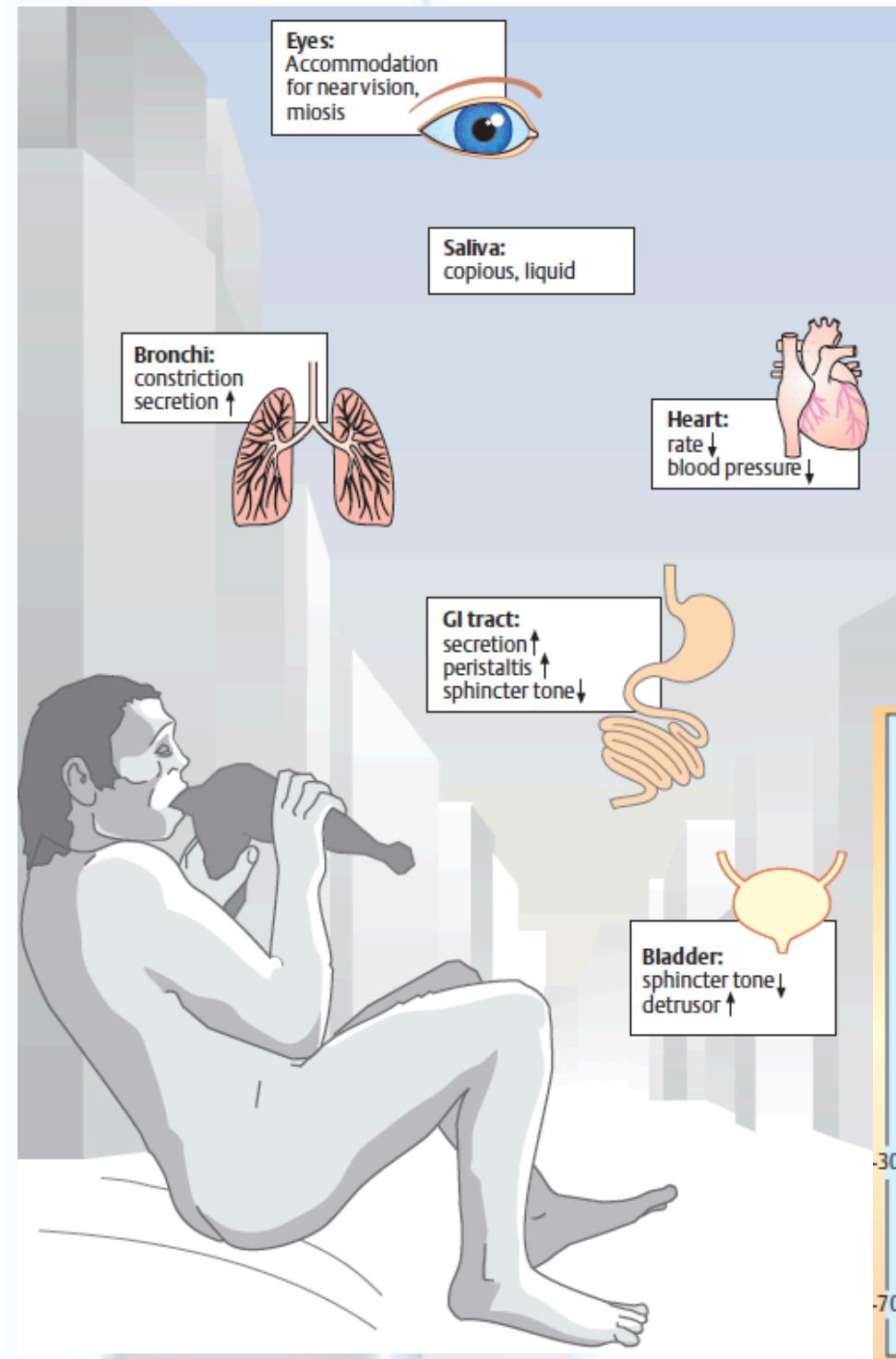
- Effettori enzimatici: portano alla formazione nel citoplasma di sostanze biologicamente attive, i secondi messaggeri
 - cAMP (adenilato ciclasi)
 - IP_3 /DAG (fosfolipasi C)



Sistemi effettori

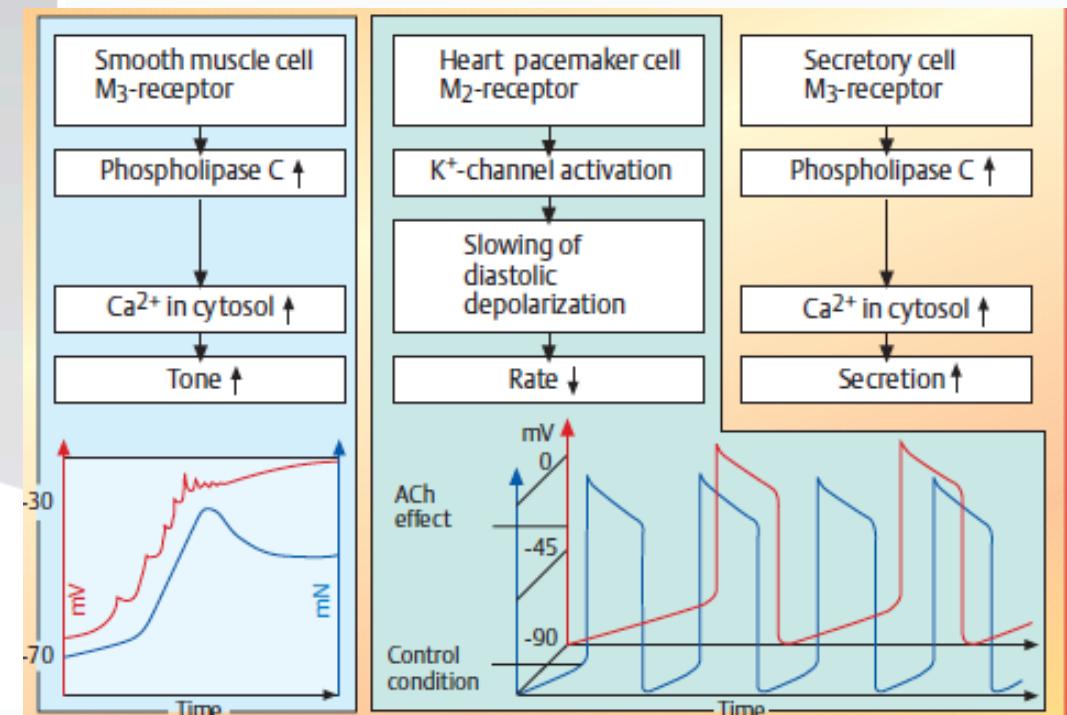
- Effettori canale: portano a modificazioni della concentrazione ionica intracellulare (canali al calcio operati da proteina G e canali al potassio)





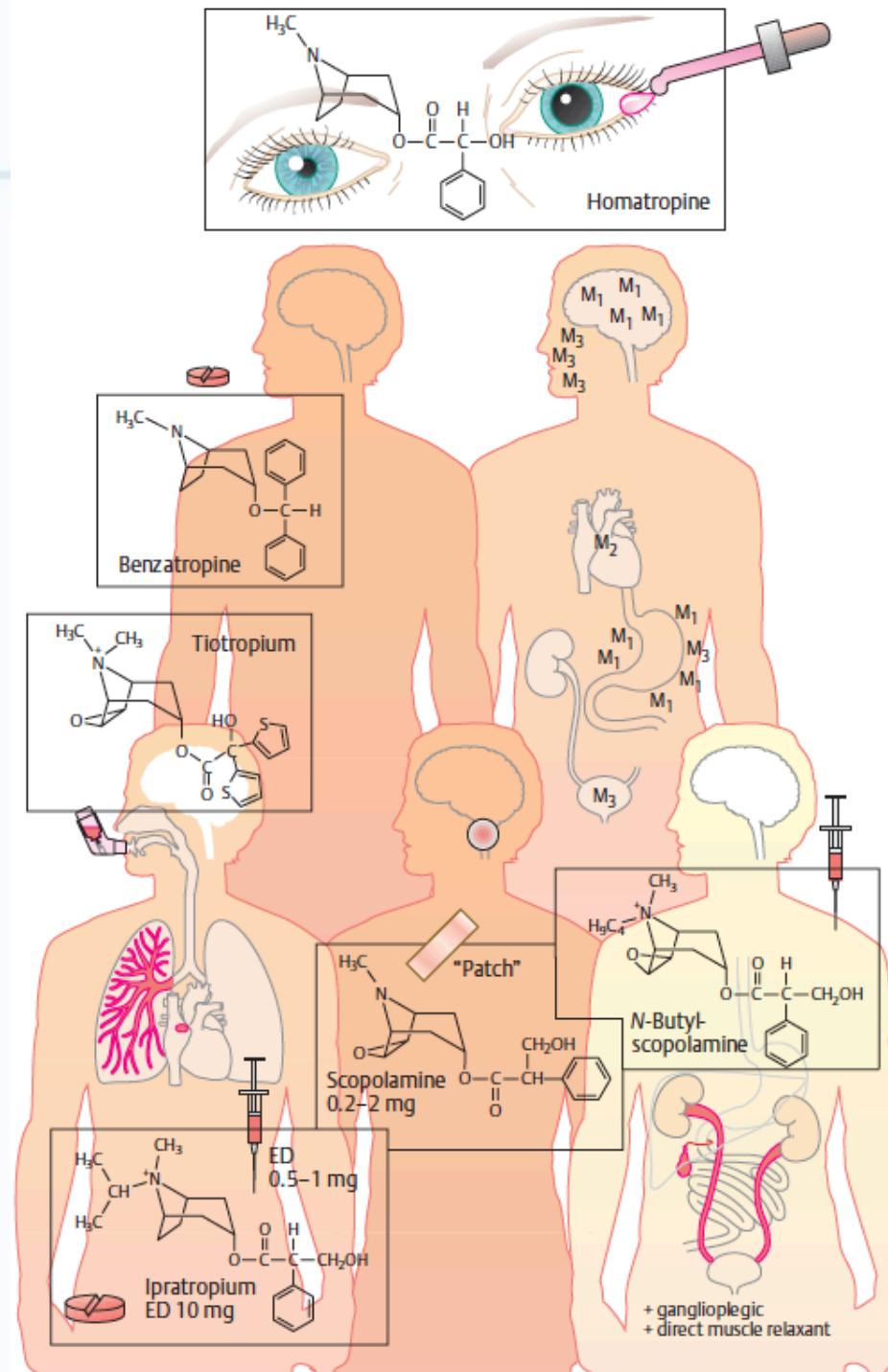
Agonisti muscarinici

- 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)

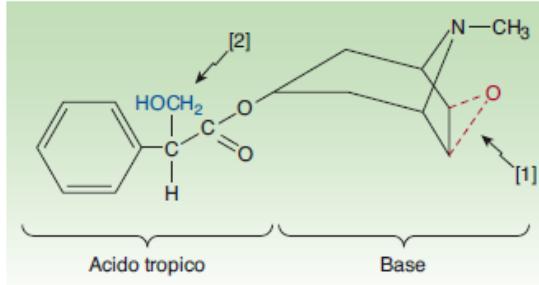


Antagonisti muscarinici (Parasimpaticolitici)

- 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 |
|------------------|---|
| Atropina | <p>Midriatico (tropicamide, ciclopentolato), cicloplegico, nelle bradicardie sinusali, in preanestesia, nell'avvelenamento da inibitori delle colinesterasi, Parkinson</p> <p>Figura 8-1. Struttura dell'atropina (l'ossigeno in [1] manca) o della scopolamina (ossigeno presente). Nell'omatropina, l'idrossimmetile [2] è rimpiazzato da un gruppo ossidrilico, mentre l'ossigeno in [1] è assente.</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.

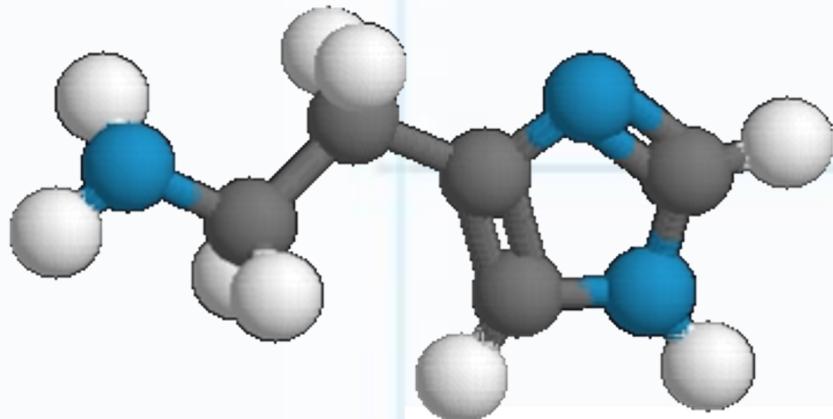
OR

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

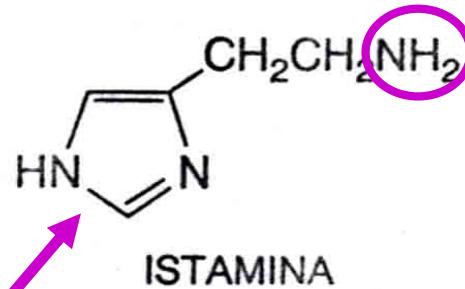
OR

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



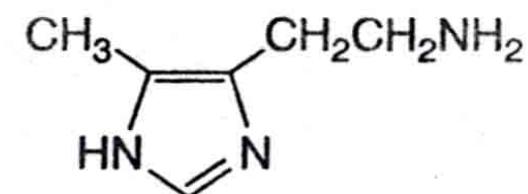
Struttura dell' istamina e di alcuni agonisti



ISTAMINA

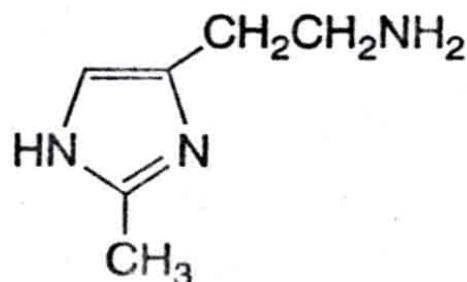
Anello imidazolico

AGONISTI DEI RECETTORI H₂



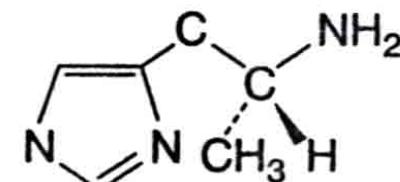
4(5)-METILISTAMINA

AGONISTI DEI RECETTORI H₁



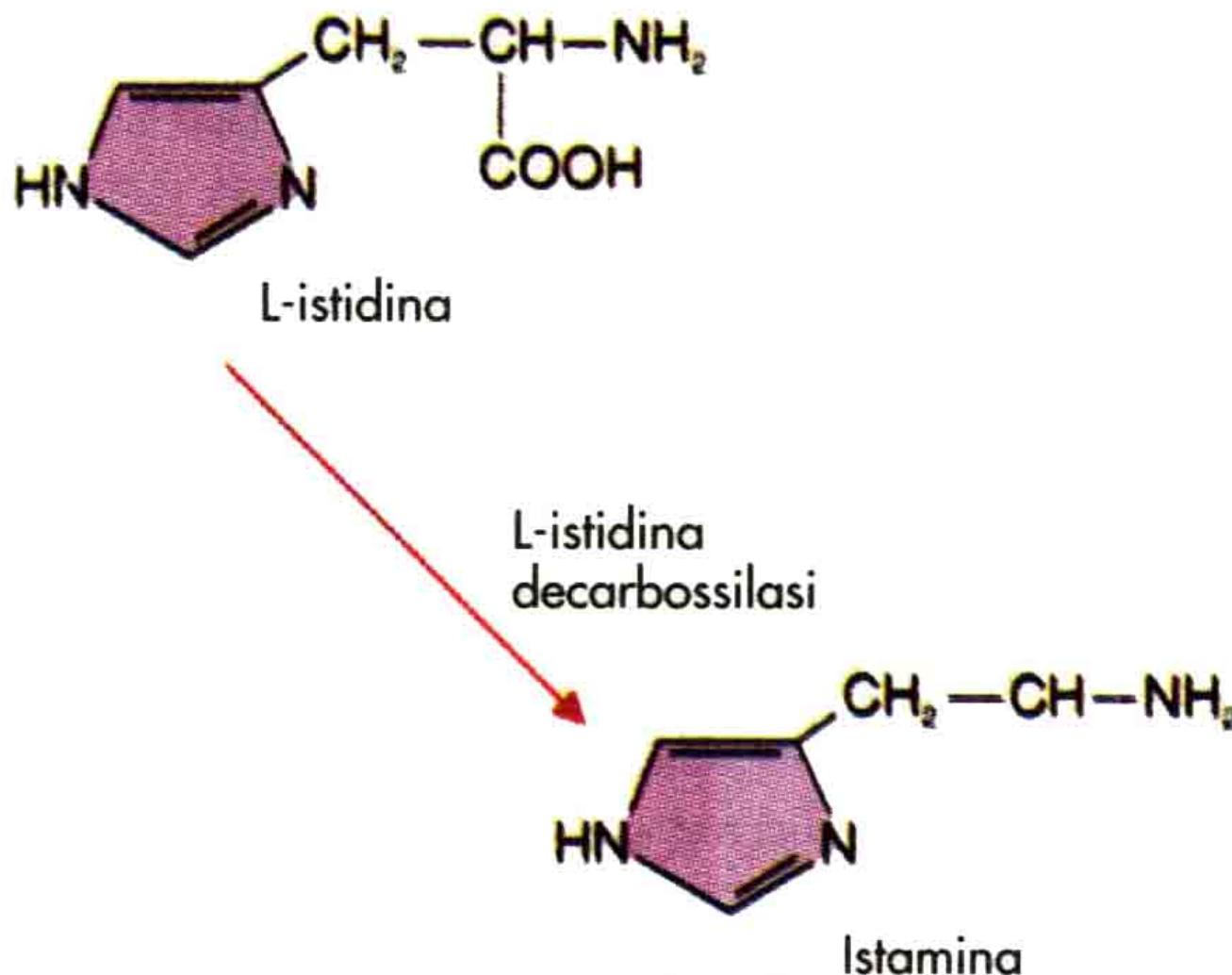
2-METILISTAMINA

AGONISTI DEI RECETTORI H₃



(R)- α -METILISTAMINA

Sintesi dell' istamina



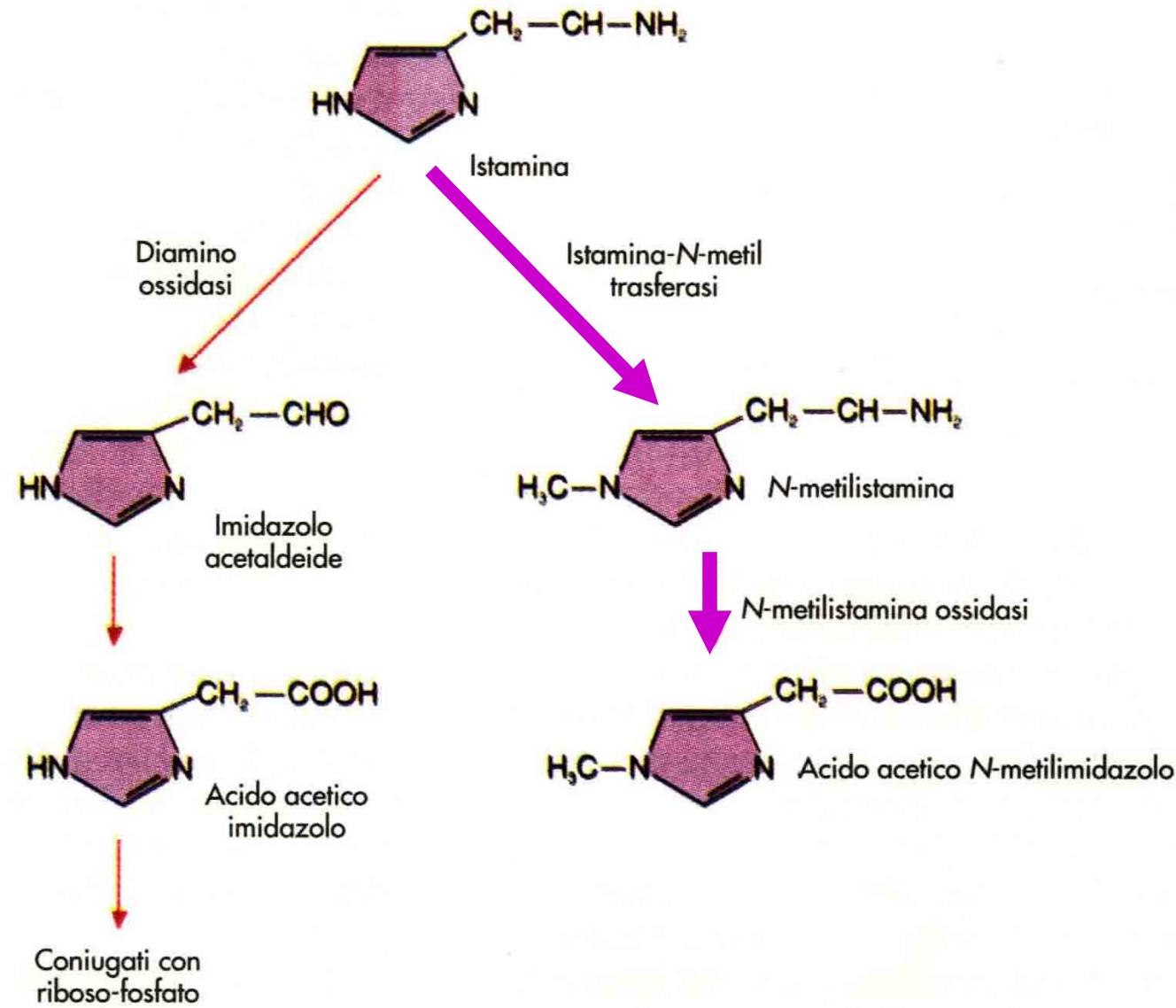
Istamina

- 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

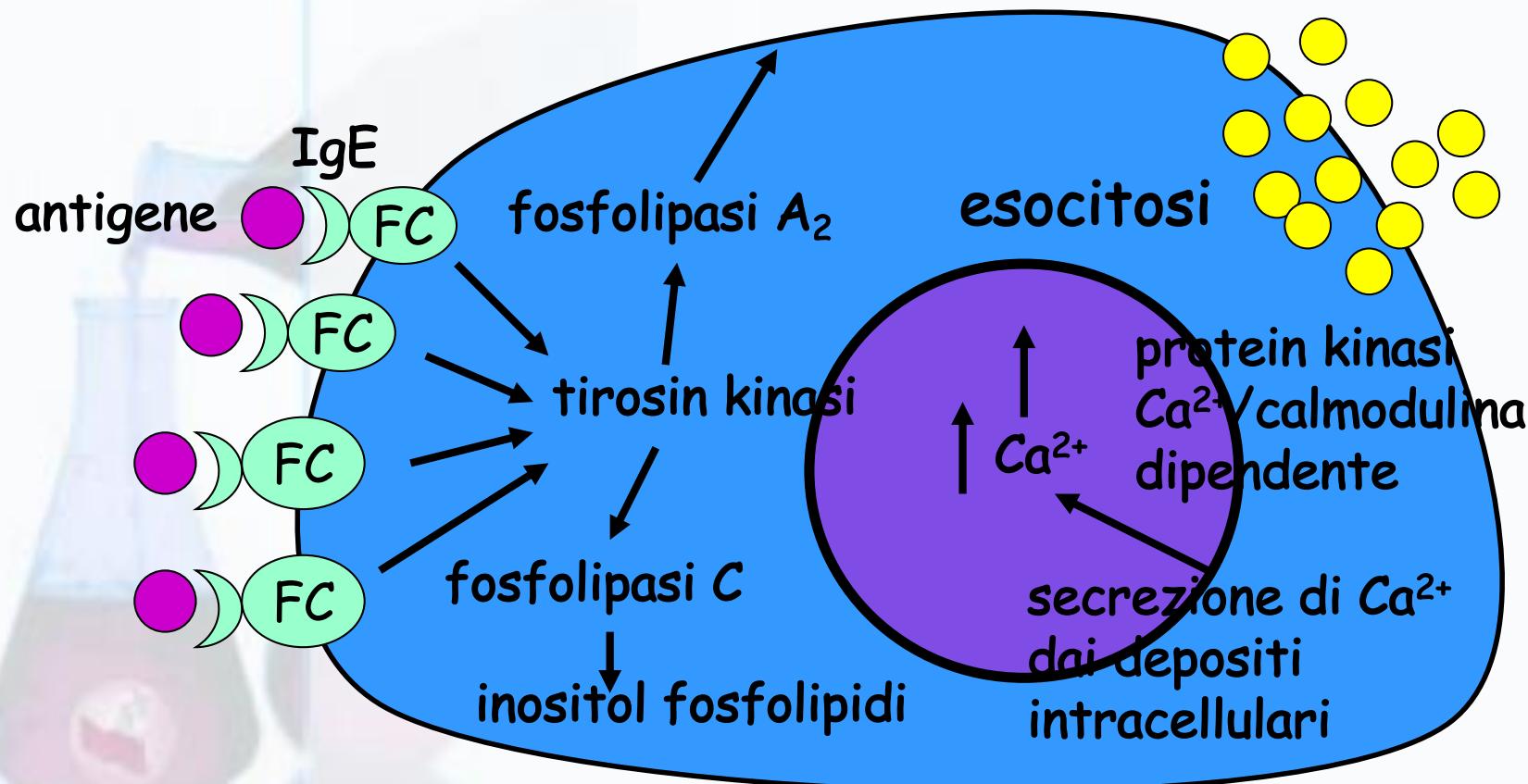


Funzioni dell' istamina endogena

- Nelle reazioni di ipersensibilità immediata e in quella allergica
- Nella secrezione acida gastrica
- Come neurotrasmettore 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 Ca^{2+}

| Recettori istaminergici | | | | |
|-------------------------|--|--|---|---|
| Recettore | H ₁ | H ₂ | H ₃ | H ₄ |
| 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 | G α_{q11} | G α_s | G $\alpha_{i/o}$ | G $\alpha_{i/o}$ |
| Effettore | IP ₃ /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 vene 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)

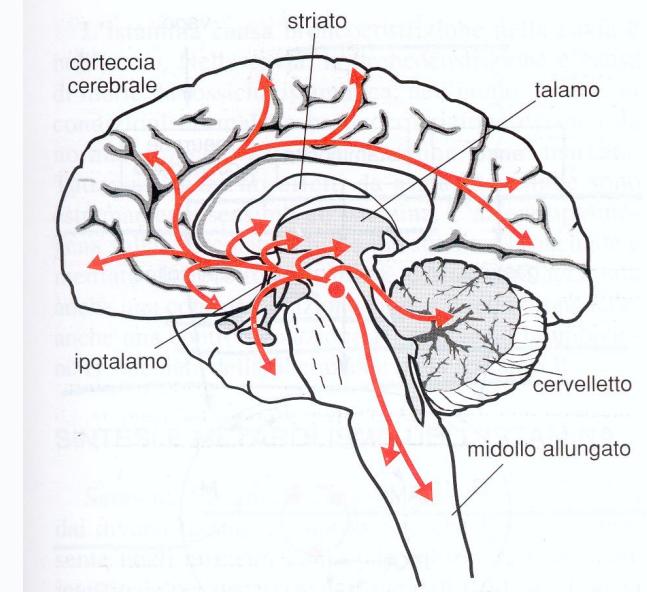
Cellule parietali gastriche

- Potente stimolante della secrezione di HCl

Azioni dell' istamina

SNC: è un neurotrasmettore modulatorio.

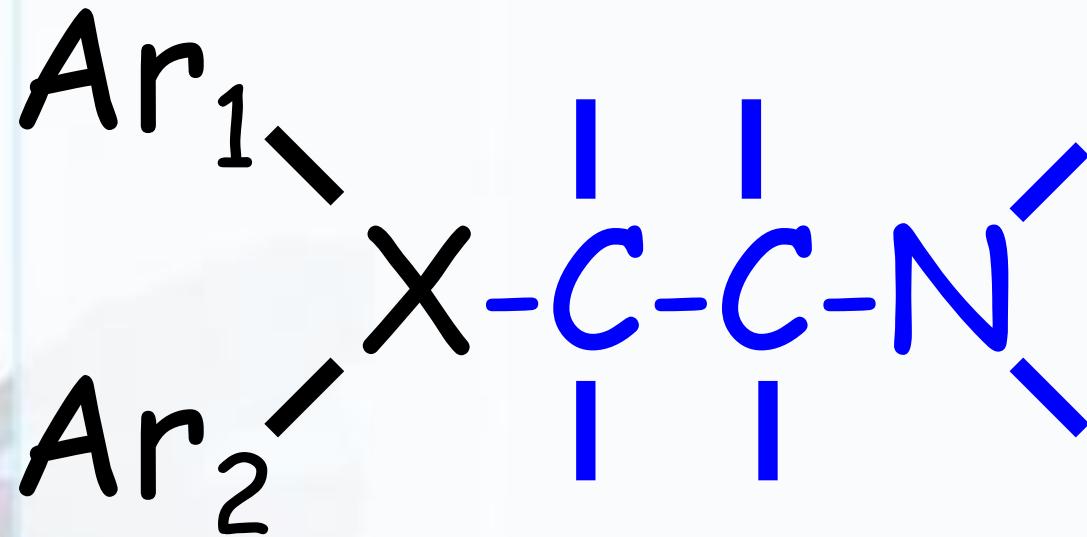
- È implicata nella regolazione dei meccanismi sonno veglia (recettori H_1 localizzati nella parte laterale dell' ipotalamo)
- Controlla l' apporto di cibo e la regolazione del peso corporeo (recettori H_1)
- È coinvolta nel controllo delle emozioni e dei processi cognitivi (modula l' attività colinergica 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

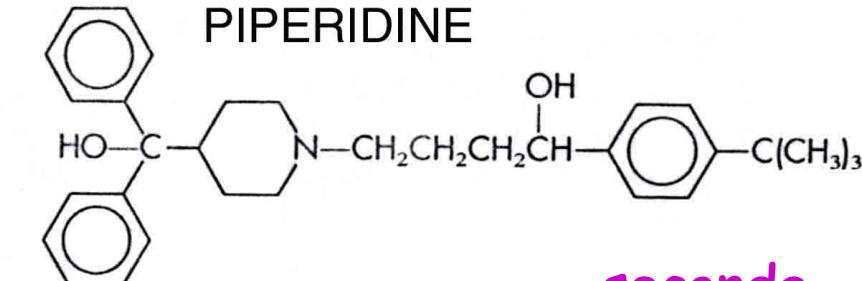
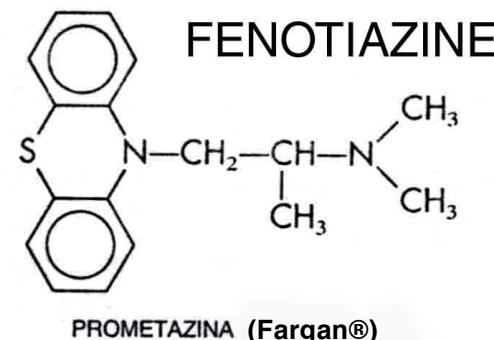
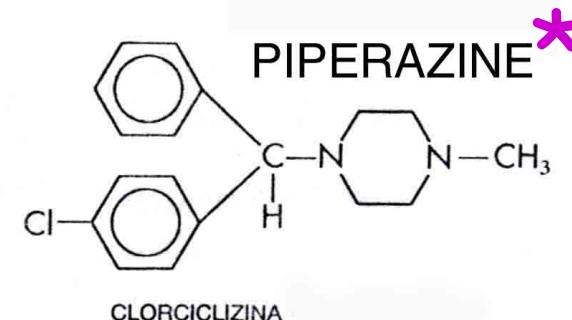
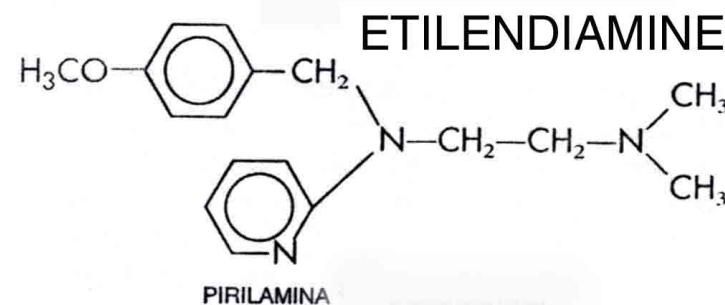
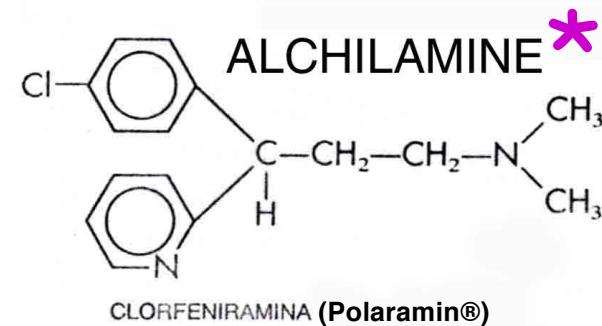
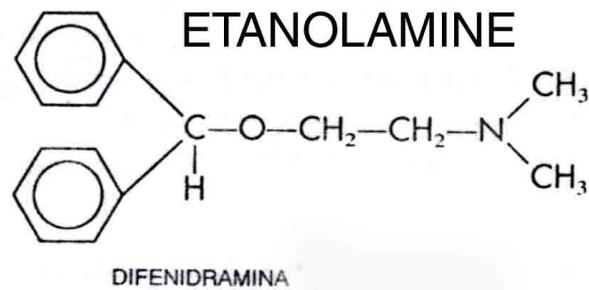
- Antagonisti fisiologici
 - Adrenalina
- Inibitori della liberazione
 - Cromoglicato e nedocromil
- Antagonisti recettoriali
 - Dei recettori H₁
 - Dei recettori H₂

Antagonisti dei recettori H₁



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

Antagonisti dei recettori H₁



seconda
generazione

Antagonisti dei recettori H₁ 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

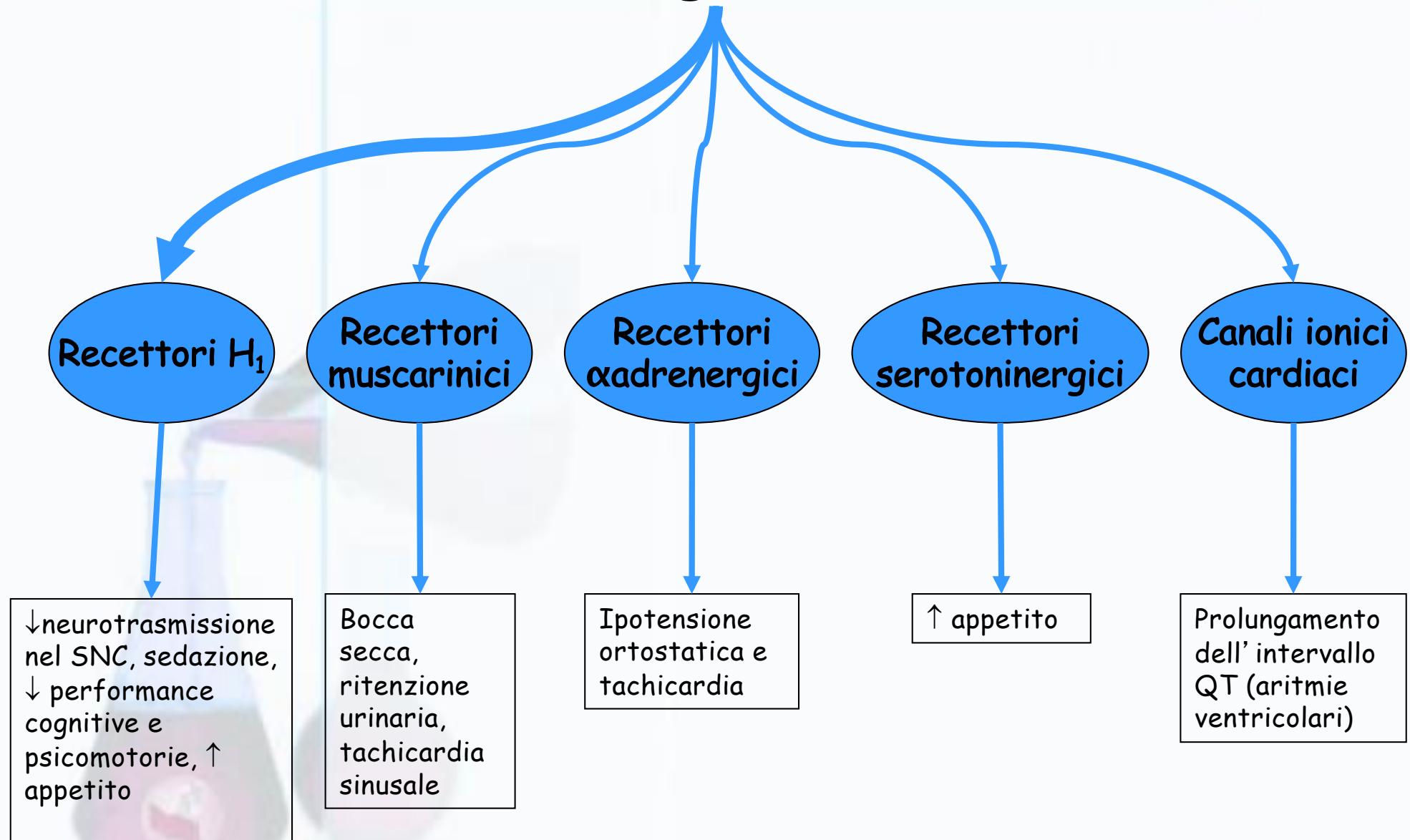
Sistema nervoso centrale

- Agiscono sui recettori vestibolari e localizzati nella zona chemorecettrice 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 H₁ 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.

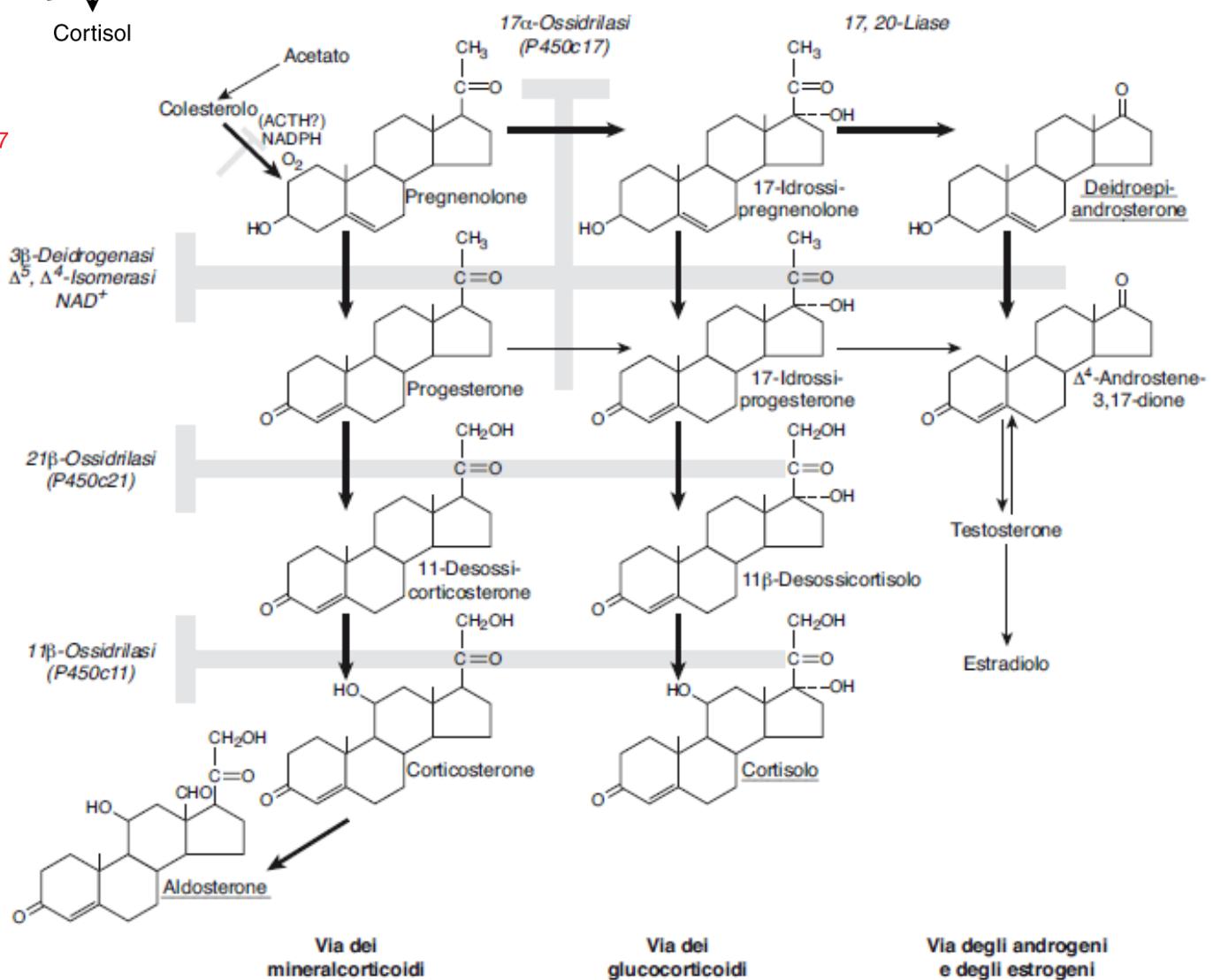
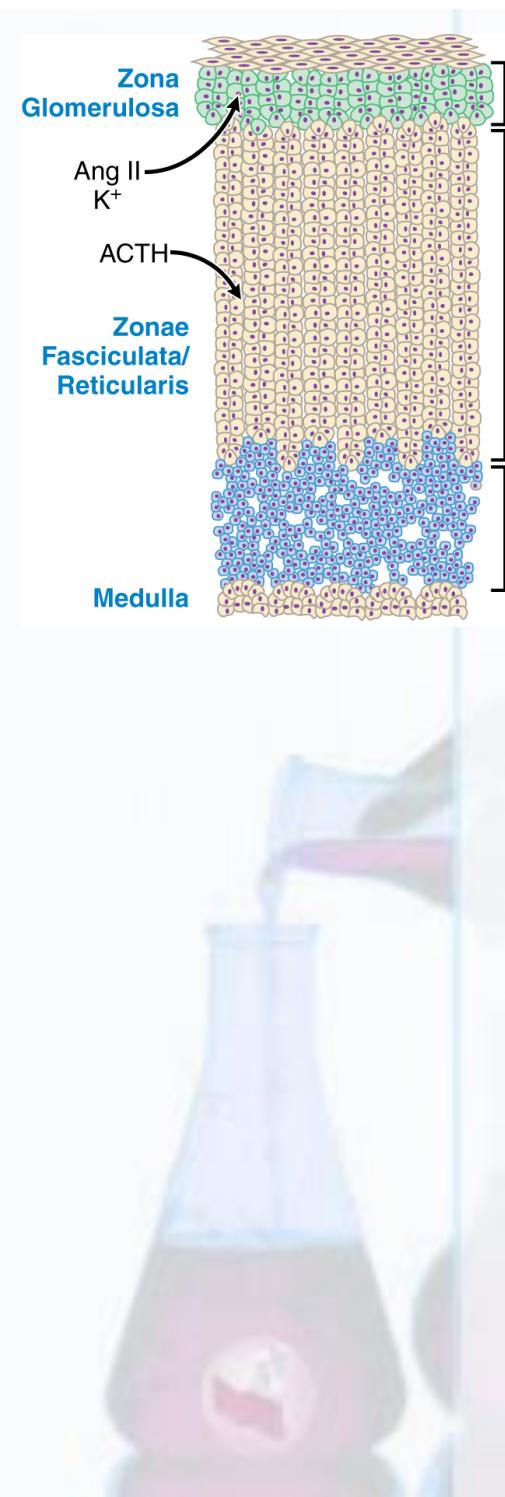
Effetti collaterali degli antiistaminici anti H₁

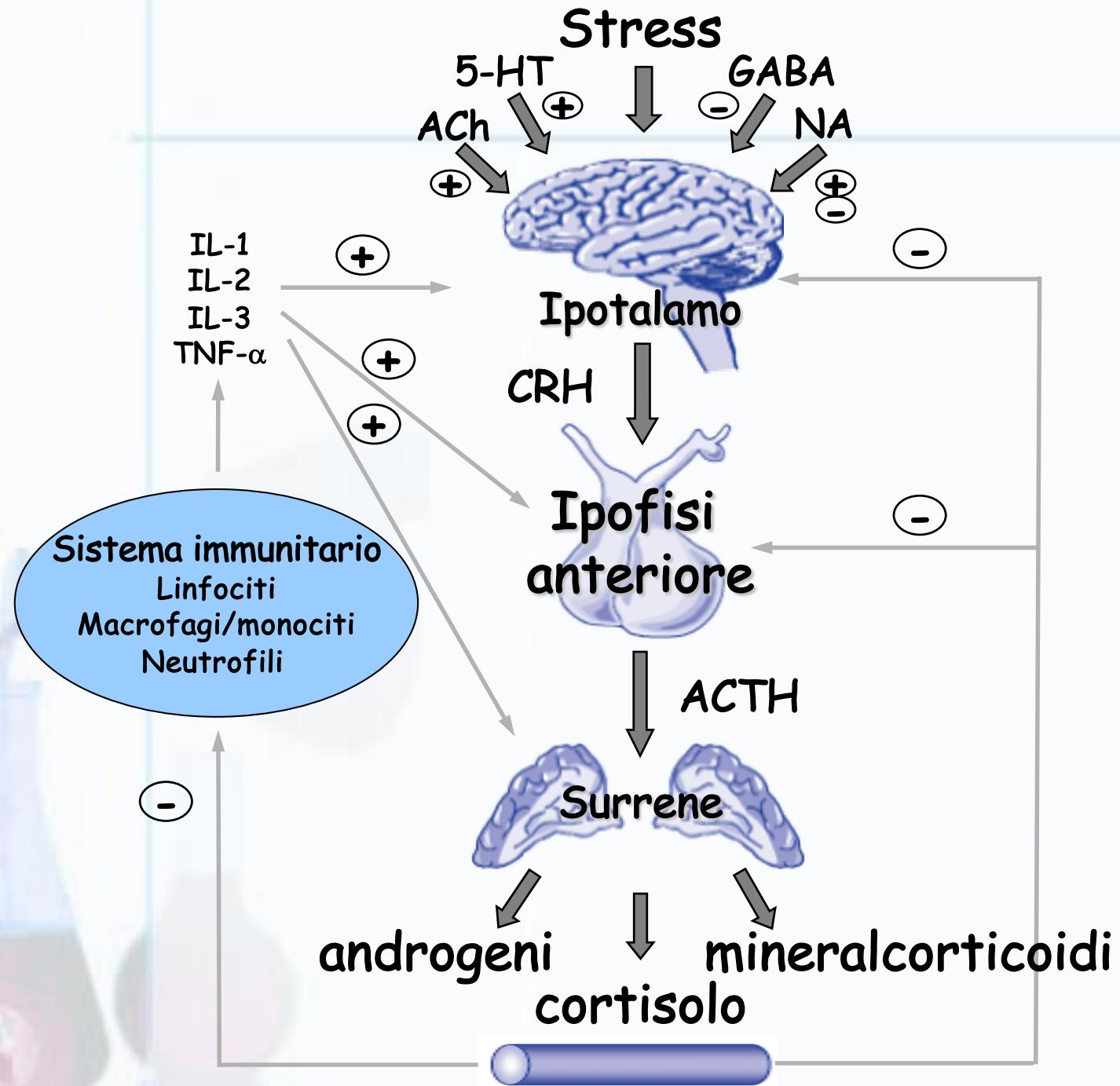


Antagonisti dei recettori H₁: usì terapeutici

- 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 µg/100 ml | 0.01 µg/100 ml |
| Ore 16 | 4 µg/100 ml | 0.01 µg/100 ml |

RITMO CIRCADIANO NELLA SECREZIONE DI ACTH E GLUCOCORTICOIDI

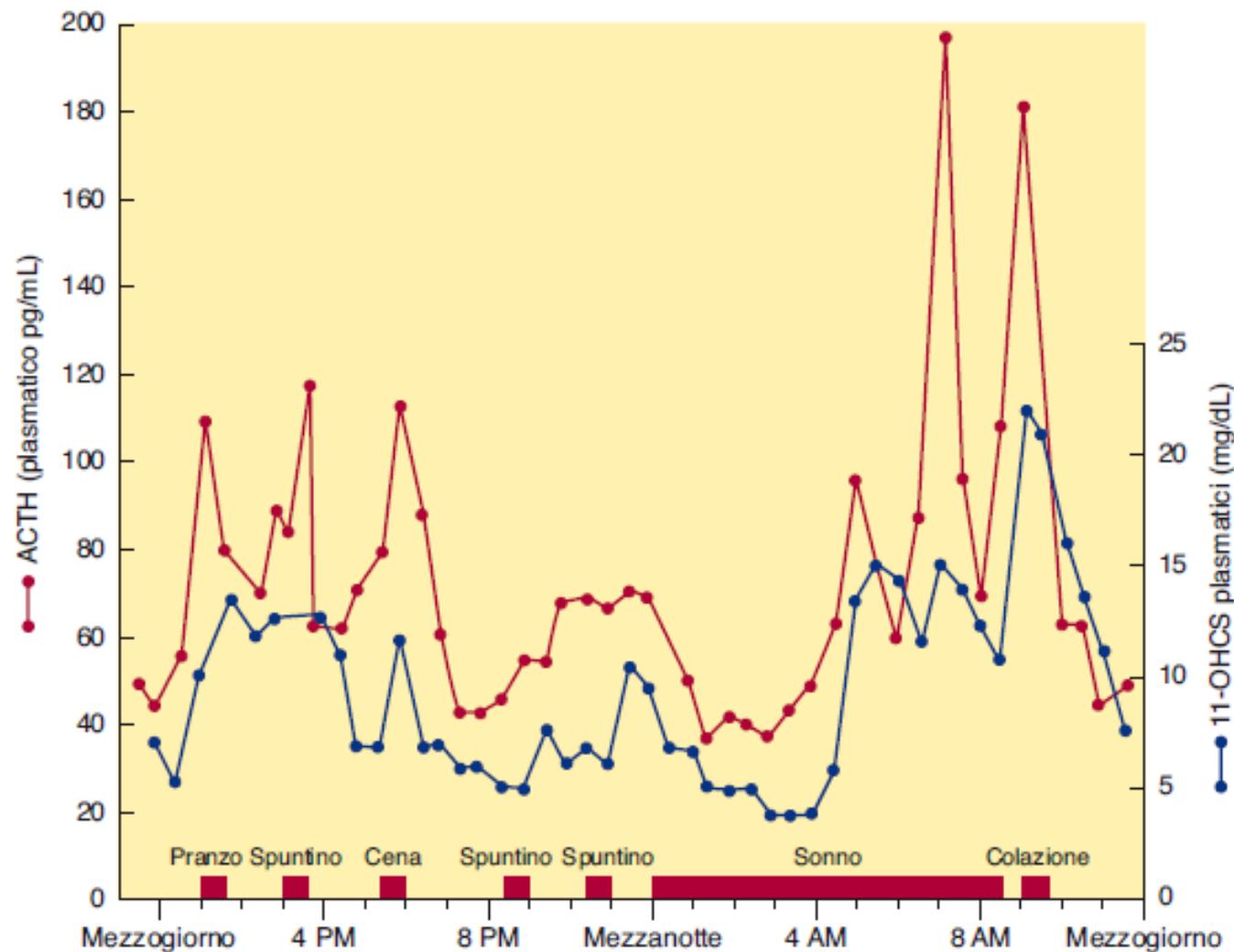
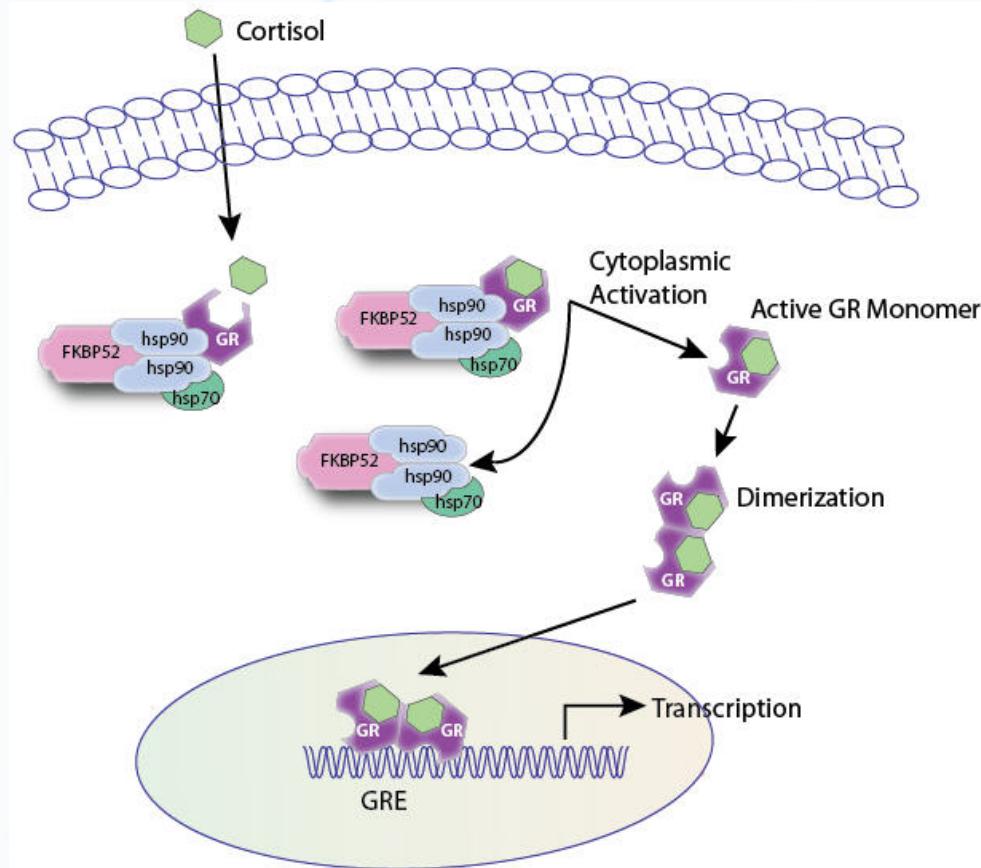


Figura 39-2. Fluttuazioni giornaliere dell'ACTH e dei glucocorticoidi plasmatici in una ragazza normale di 16 anni. L'ACTH è stato misurato mediante dosaggio immunologico ed i glucocorticoidi come 11-ossisteroidi (11-OHCS). Si noti il marcato aumento dei livelli di ACTH e glucocorticoidi nelle ore mattutine, 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

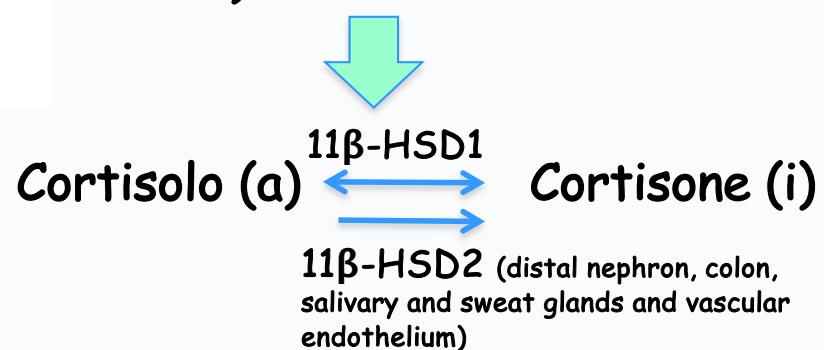


Diversi fattori regolano l' azione dei GC

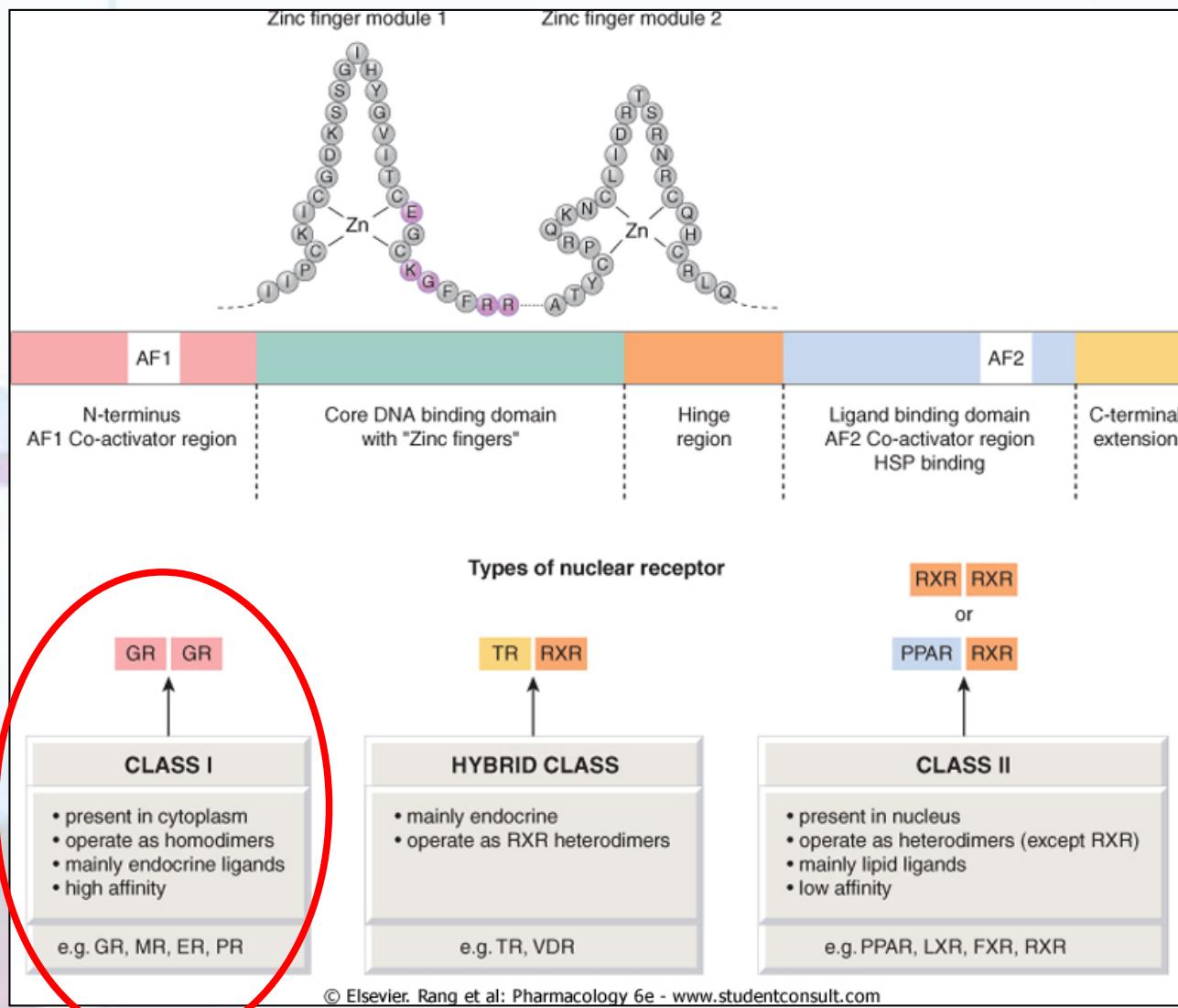
Concentrazione plasmatica

Densità tessuto specifica dei recettori (GR o MR)

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

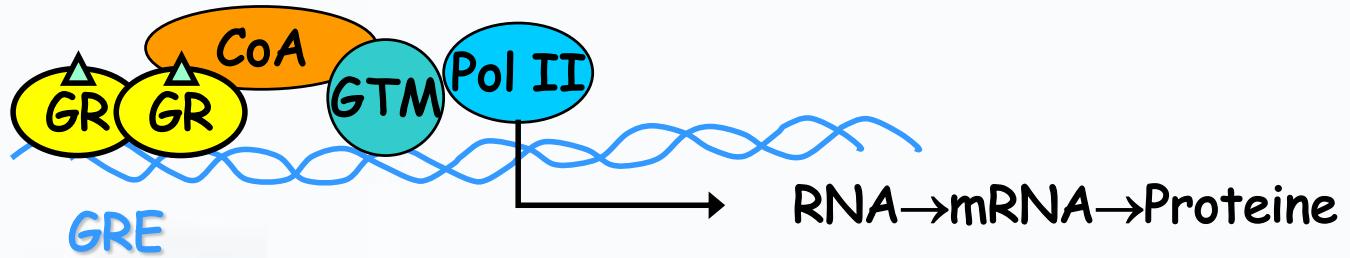


RECETTORE PER I GLUCOCORTICOIDI



Attivazione della trascrizione genica

Nucleo

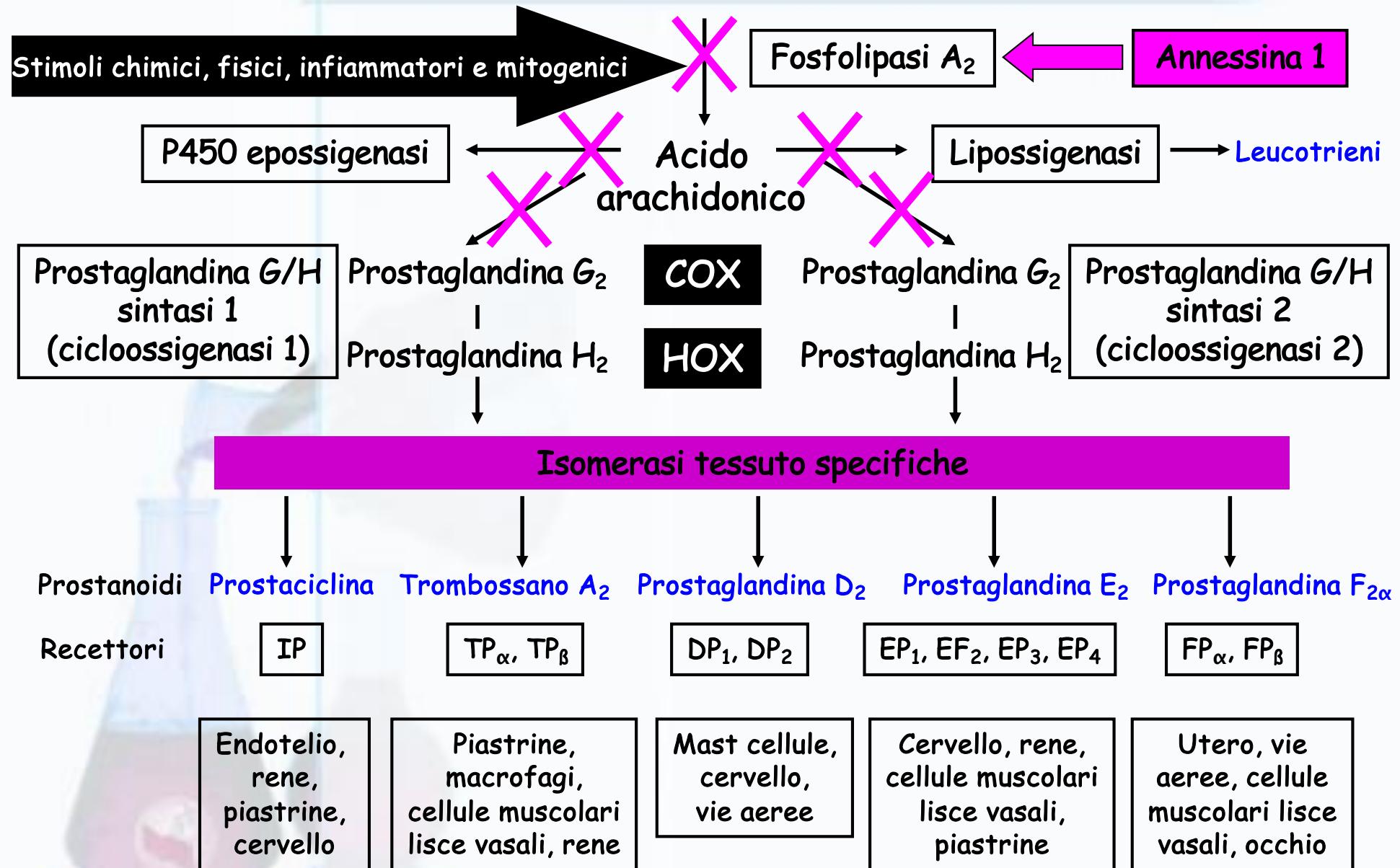


- Fosfoenol piruvato carbossichinasi
- Glucosio-6-fosfatasi
- Fruttosio-2,6-difosfatasi
- Tirosina amminotransferasi
- Triptofano ossigenasi
- Glicerolo fosfato deidrogenasi
- Feniletanolamina N-metil trasferasi
- Annessina I (lipocortina)

} **Omeostasi del glucosio**
Metabolismo degli acidi grassi
Metabolismo del muscolo

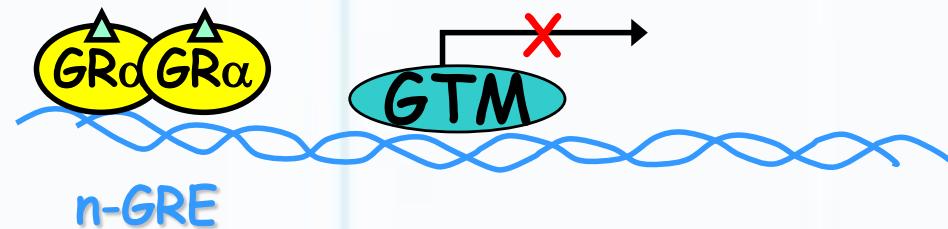
Azione antiinfiammatoria

Membrana fosfolipidica



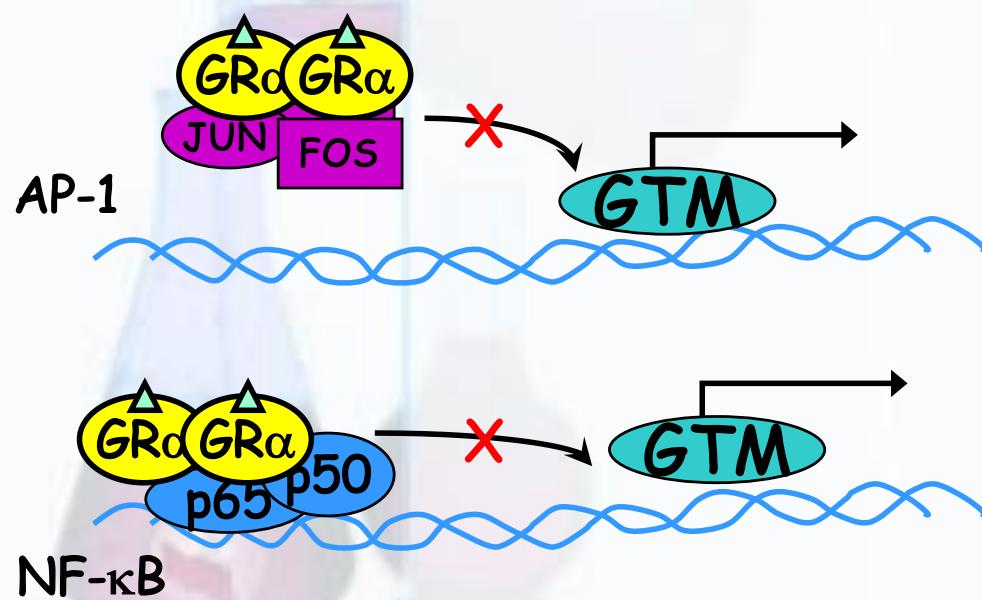
Inibizione della trascrizione genica

Nucleo



RNA → mRNA → Proteine
• COX-2 • iNOS

Interazione con altri fattori di trascrizione

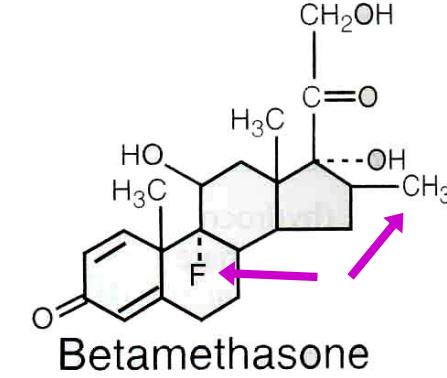
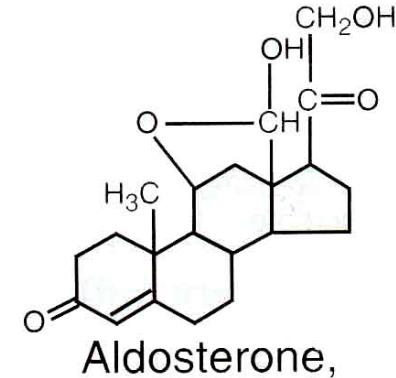
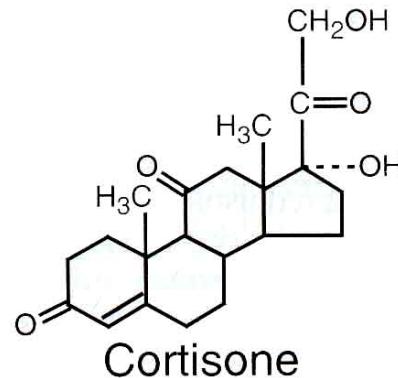
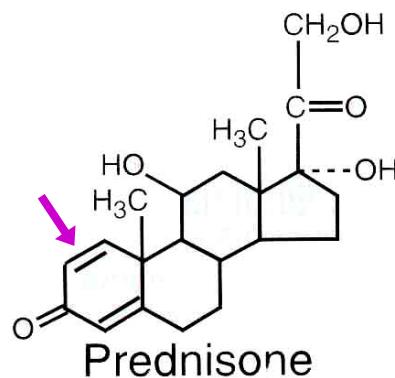
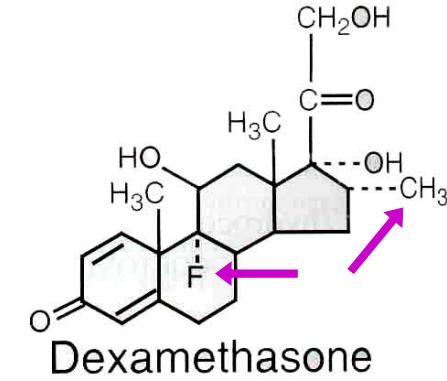
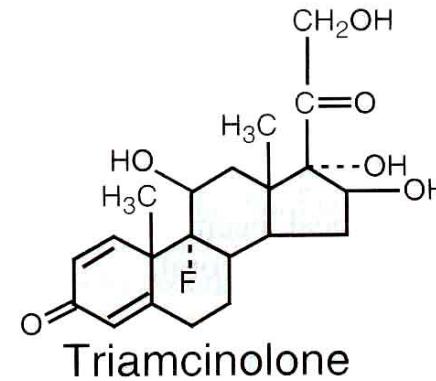
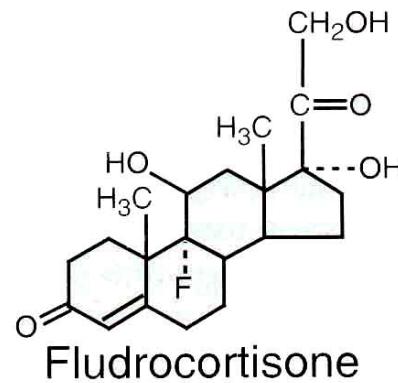
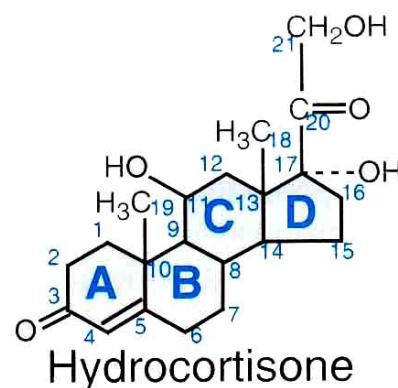


- E-selectina
- IFN- γ
- IL-2
- IL-6
- IL-8
- ICAM
- TNF- α
- Collagenasi

**Mediatori dell' infiammazione
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 infamm. | Potenza Na ⁺ ritentrice | 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)

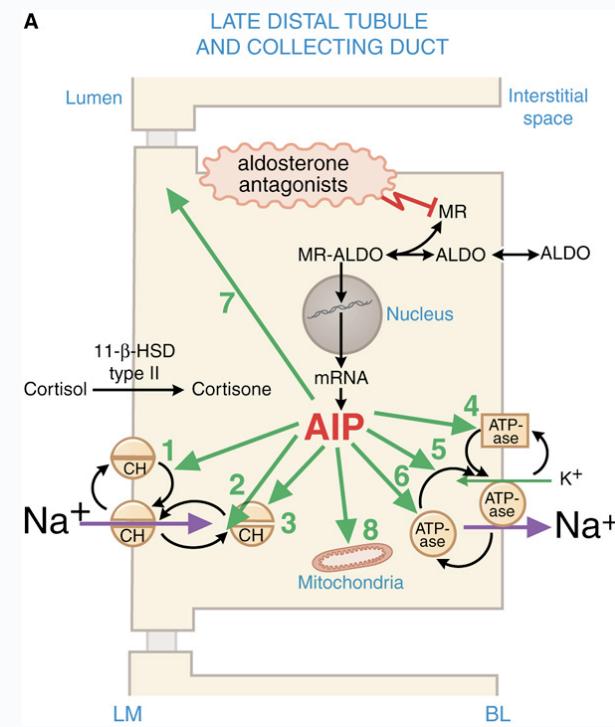
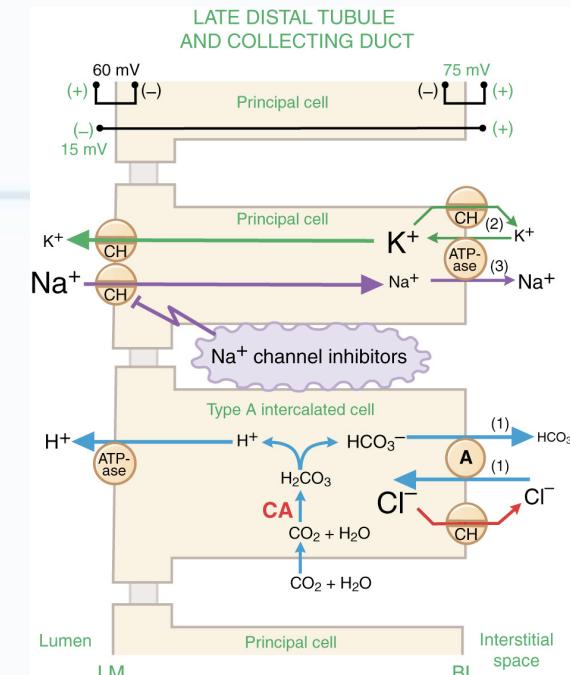
Azioni metaboliche.

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

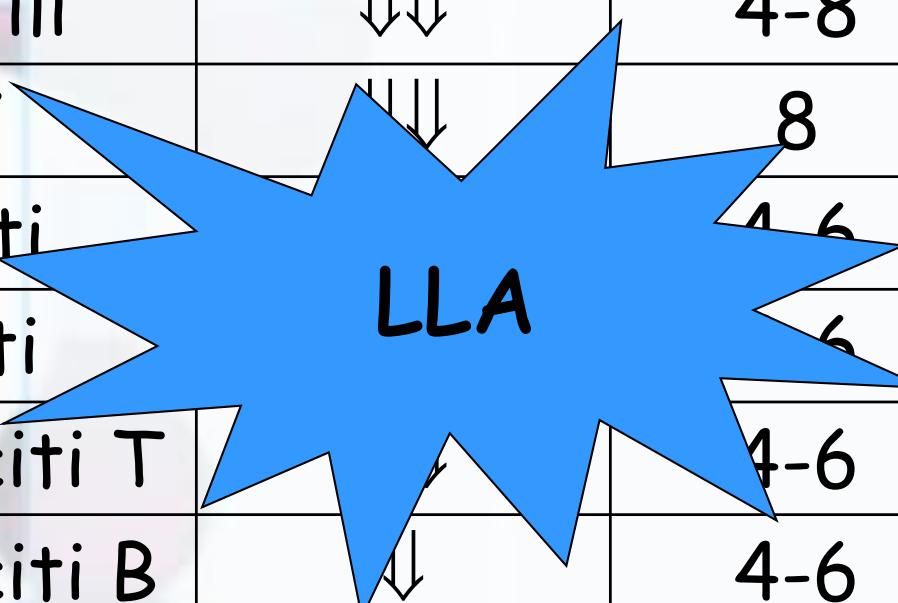
Bilancio idroelettrolitico

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

- SNC: pseudotumor cerebri, disturbi psichiatrici
- Oculari: glaucoma, cataratta subcapsulare posteriore
- Cardiovascolari/renali: ipertensione, ritenzione di 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

Effetti collaterali

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

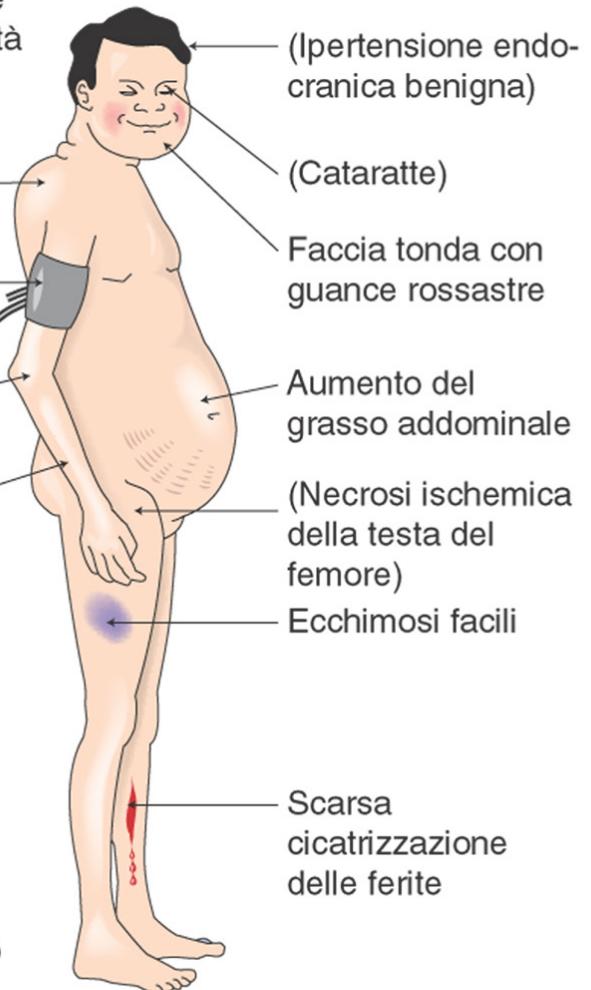
Tendenza all'iperglicemia

Bilancio dell'azoto negativo

Aumento dell'appetito

Aumento della sensibilità alle infezioni

Obesità



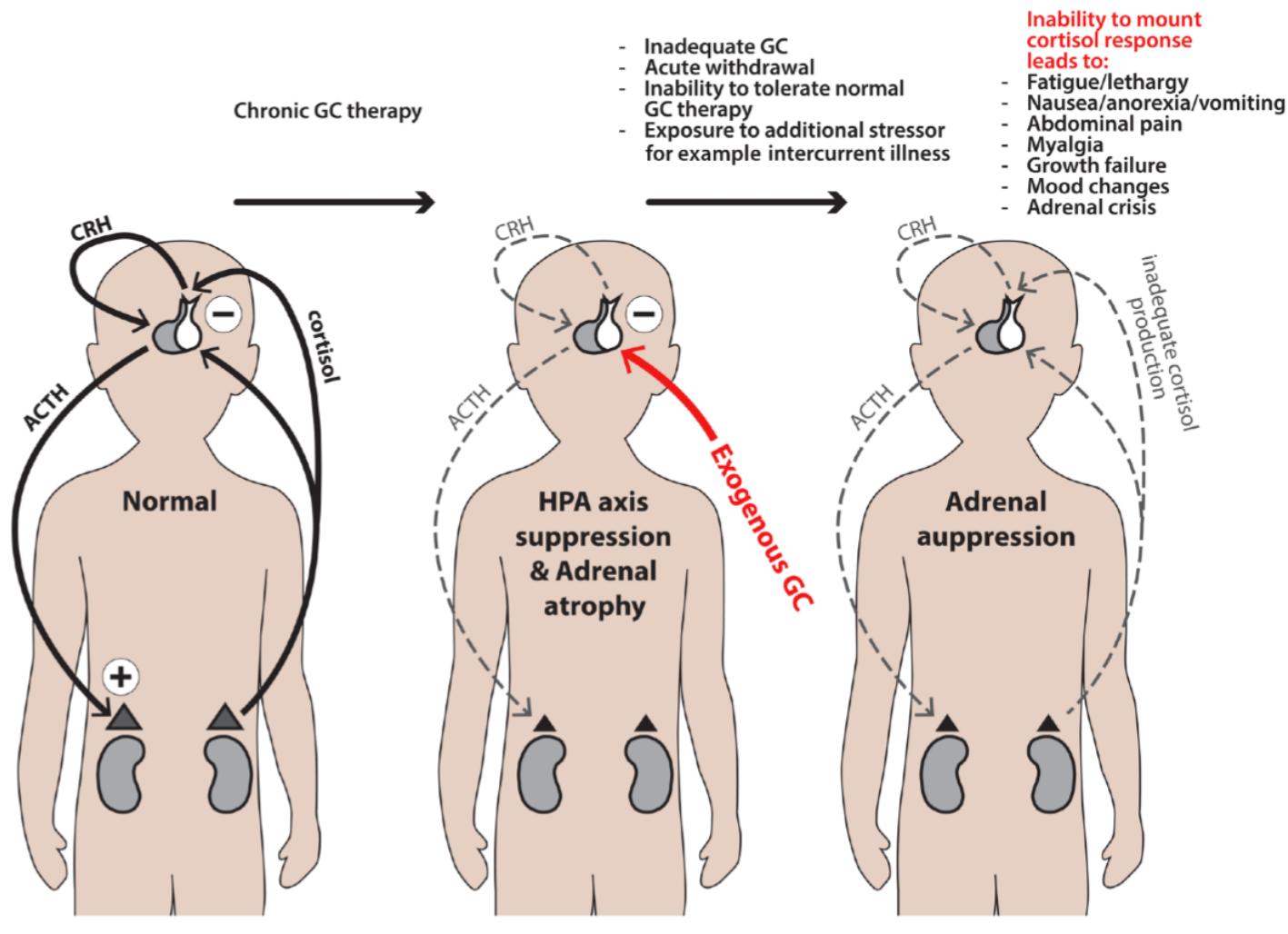


Figure 1 Chronic glucocorticoid (GC) therapy can lead to adrenal suppression. Chronic GC treatment leads to a reduction in corticotrophin-releasing hormone (CRH) production by the hypothalamus and adrenocorticotropic hormone (ACTH) production by the pituitary. Over time this can result in adrenal atrophy. 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

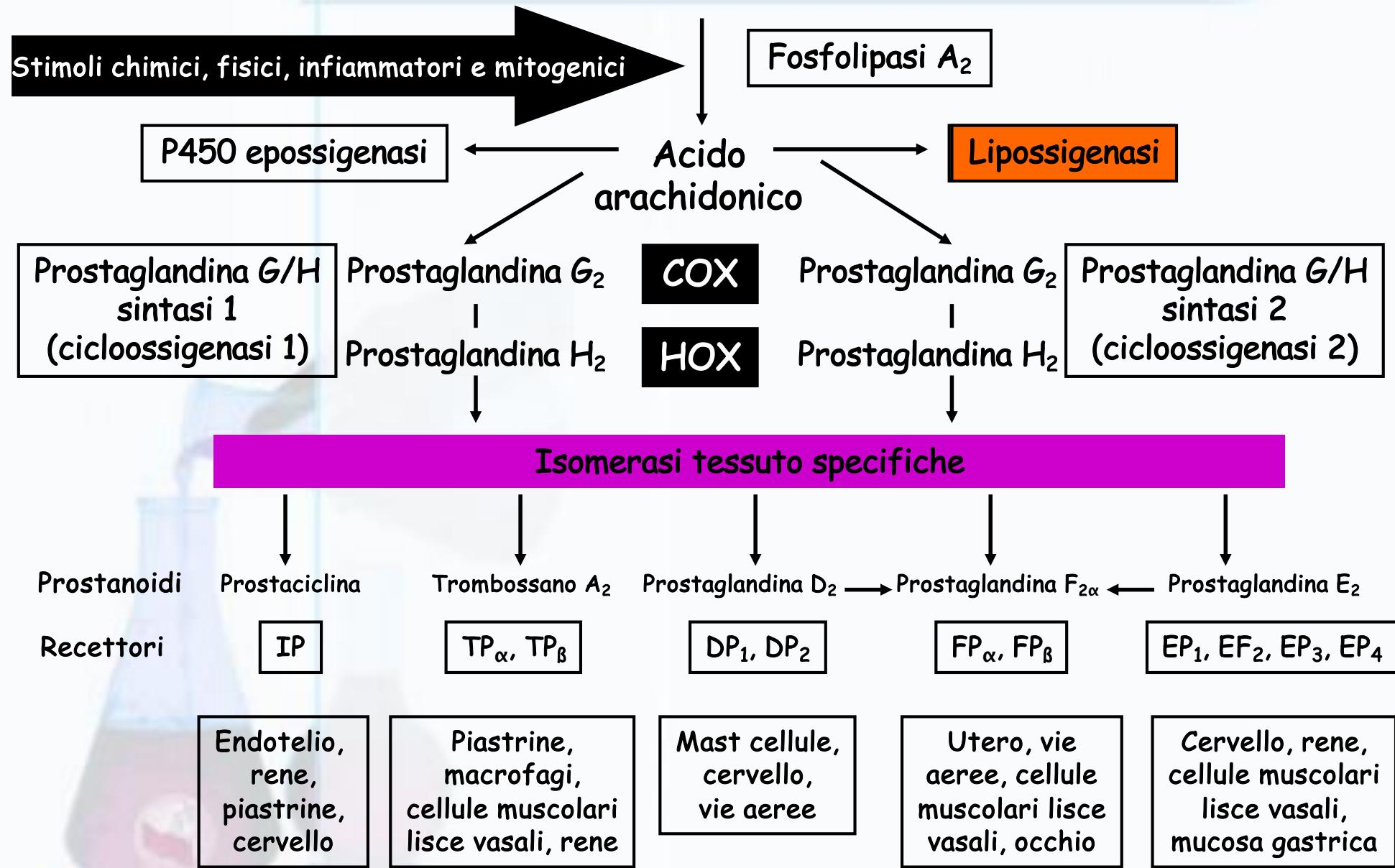
Uso dei corticosteroidi in radiologia

- 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 anafilattoides
 - 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

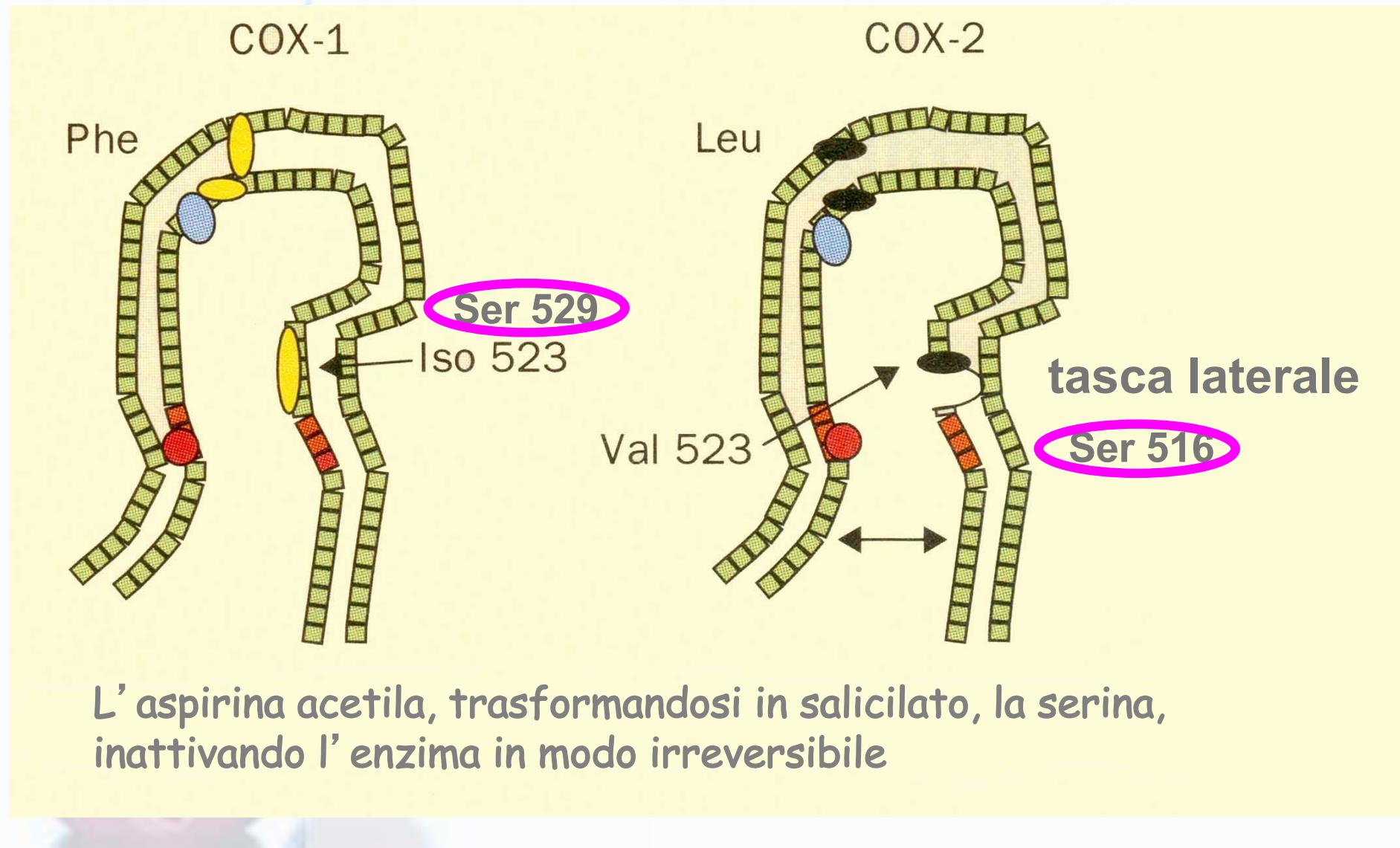
Aspirina



Membrana fosfolipidica

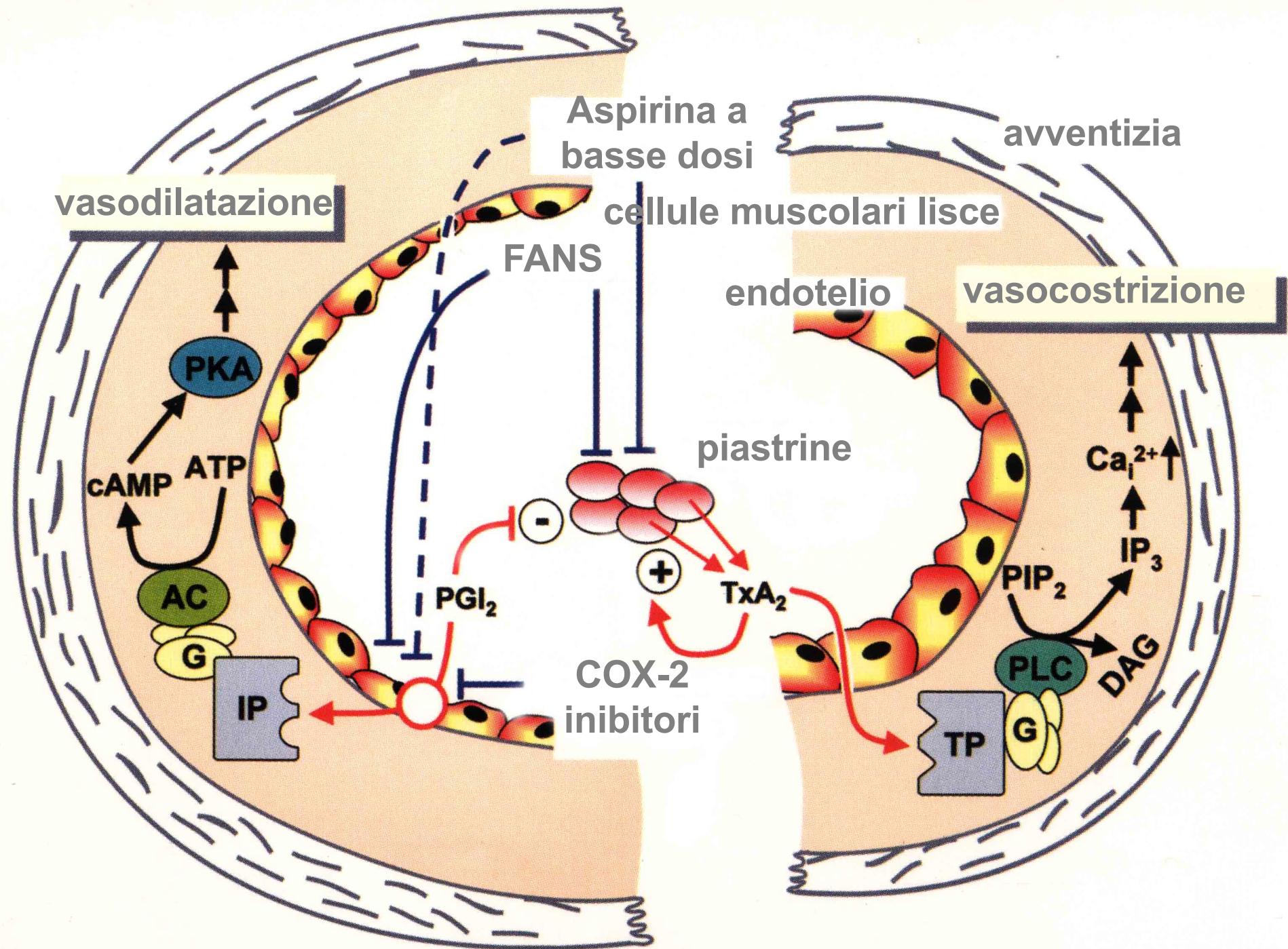


Azione dell' aspirina



Effetti dei FANS

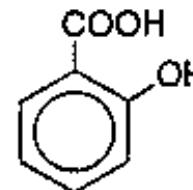
- Effetto antiinfiammatorio
- effetto analgesico
- effetto antipiretico



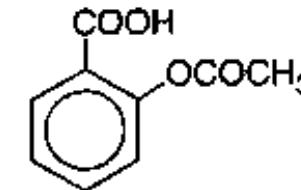
Effetti collaterali dei FANS

| 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

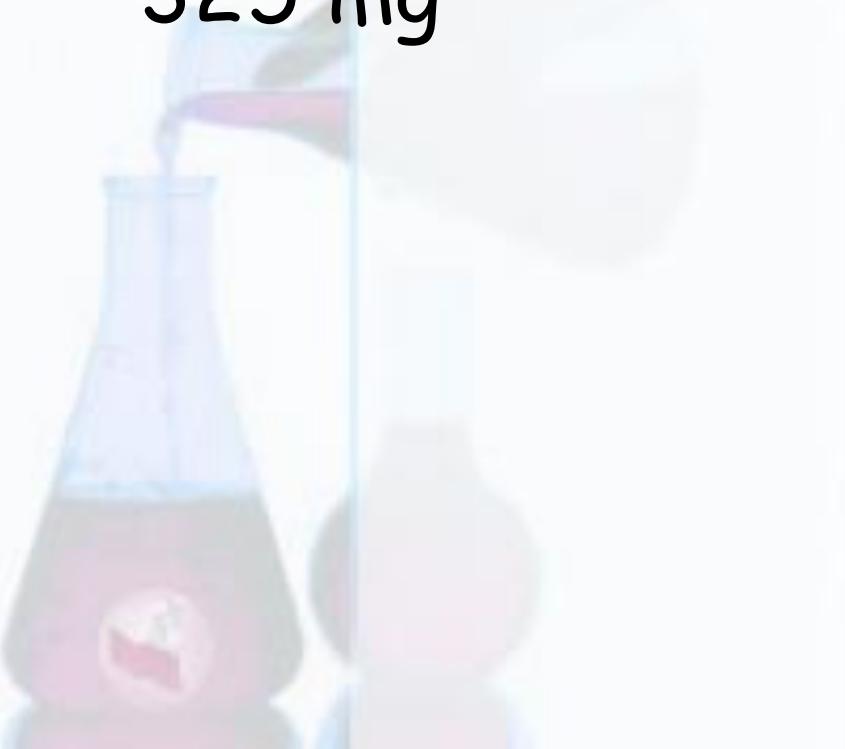
- L'aspirina (acido acetilsalicilico) causa l'inattivazione irreversibile della COX
- somministrata per via orale viene rapidamente assorbita

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

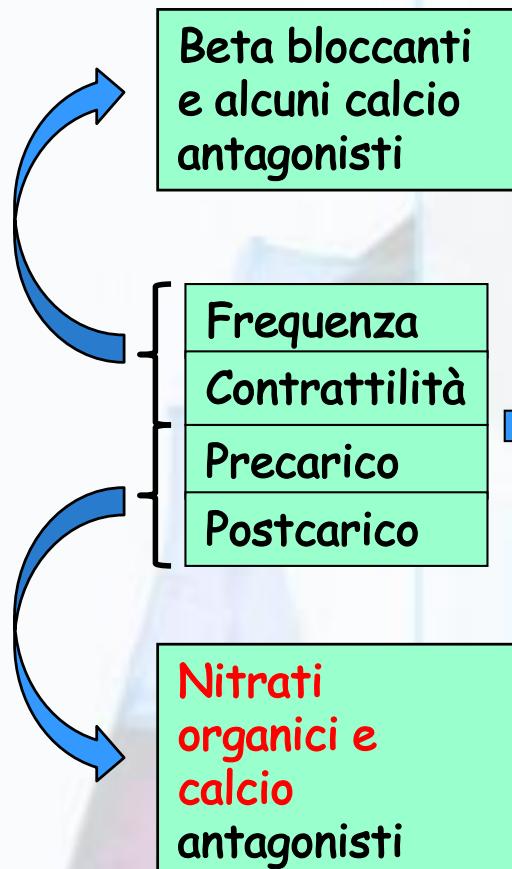
- Per il dolore toracico quando si pensa ad una ischemia cardiaca
- 325 mg



TRINITROGLICERINA

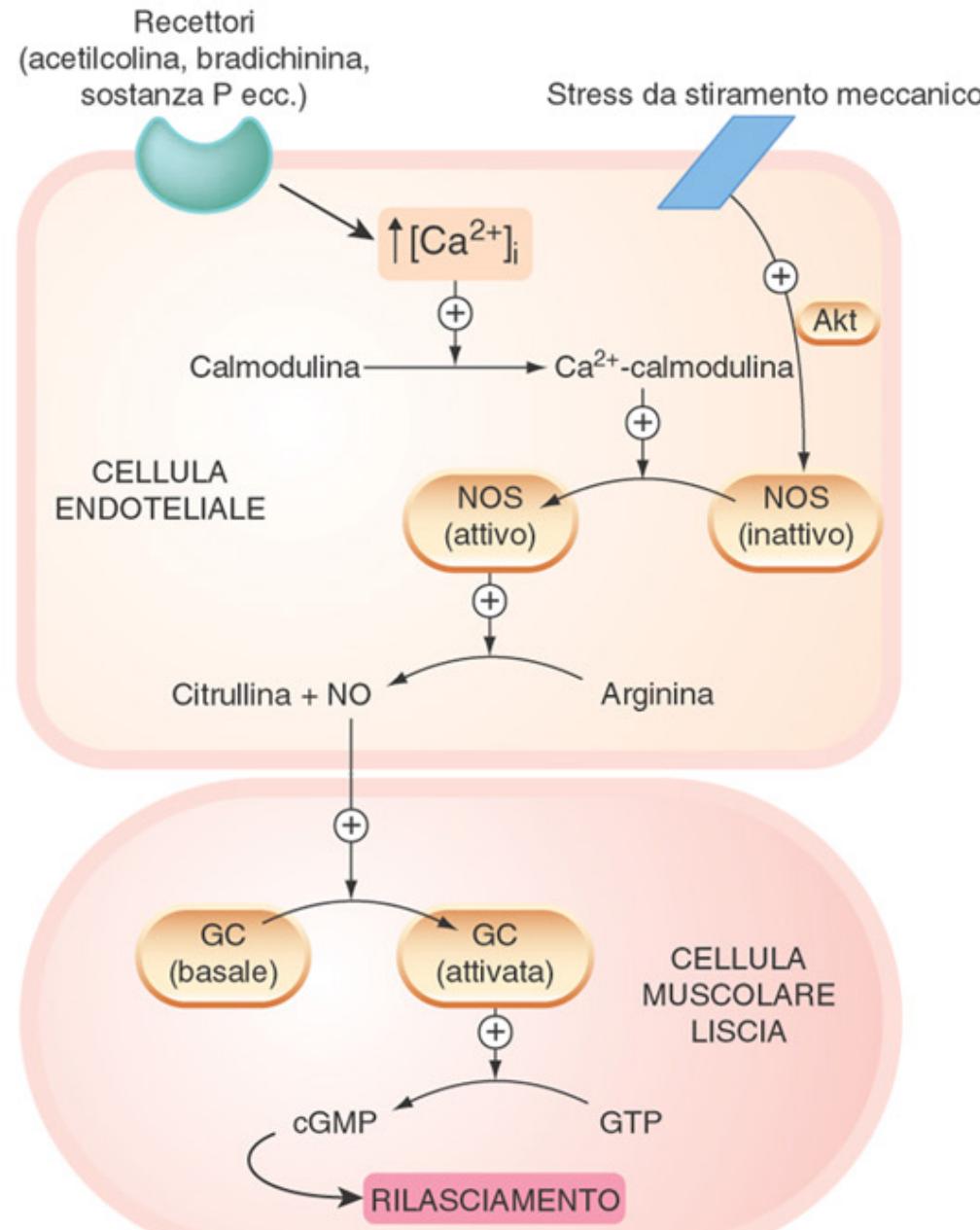


Farmaci che riducono la richiesta di O_2



Farmaci che aumentano l'offerta di O_2

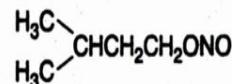
Attivazione della NOS costitutiva



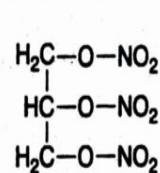
Effetti cellulari dei nitroderivati

polialcoli esterificati con gli acidi
nitrico e nitroso

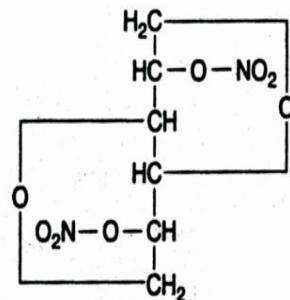
Nitrito d'amile
(nitrito d'isoamile)



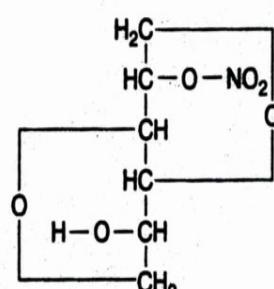
Nitroglicerina
(trinitrato di glicerina)



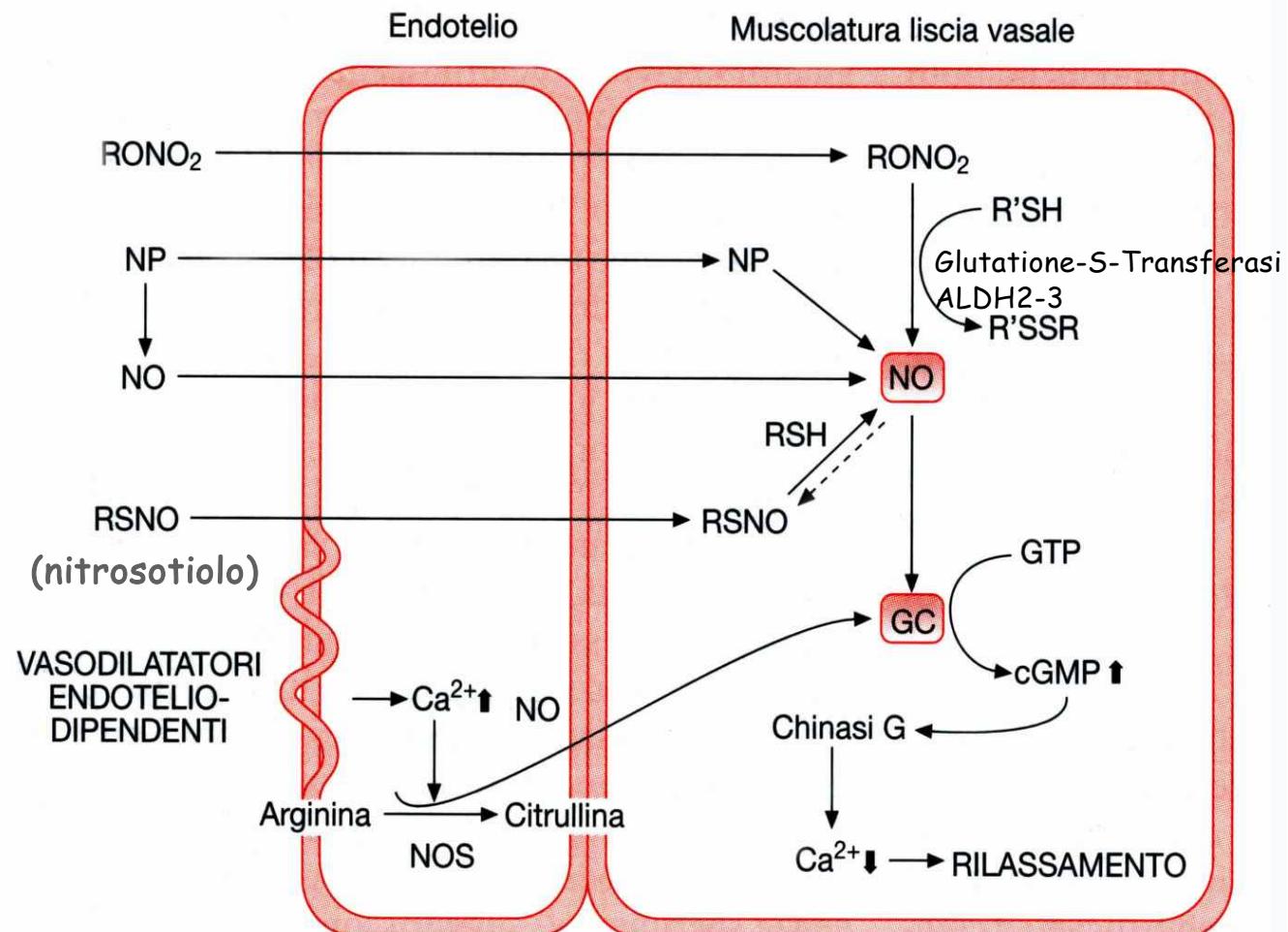
Isosorbide dinitrato



Isosorbide-5-mononitrato



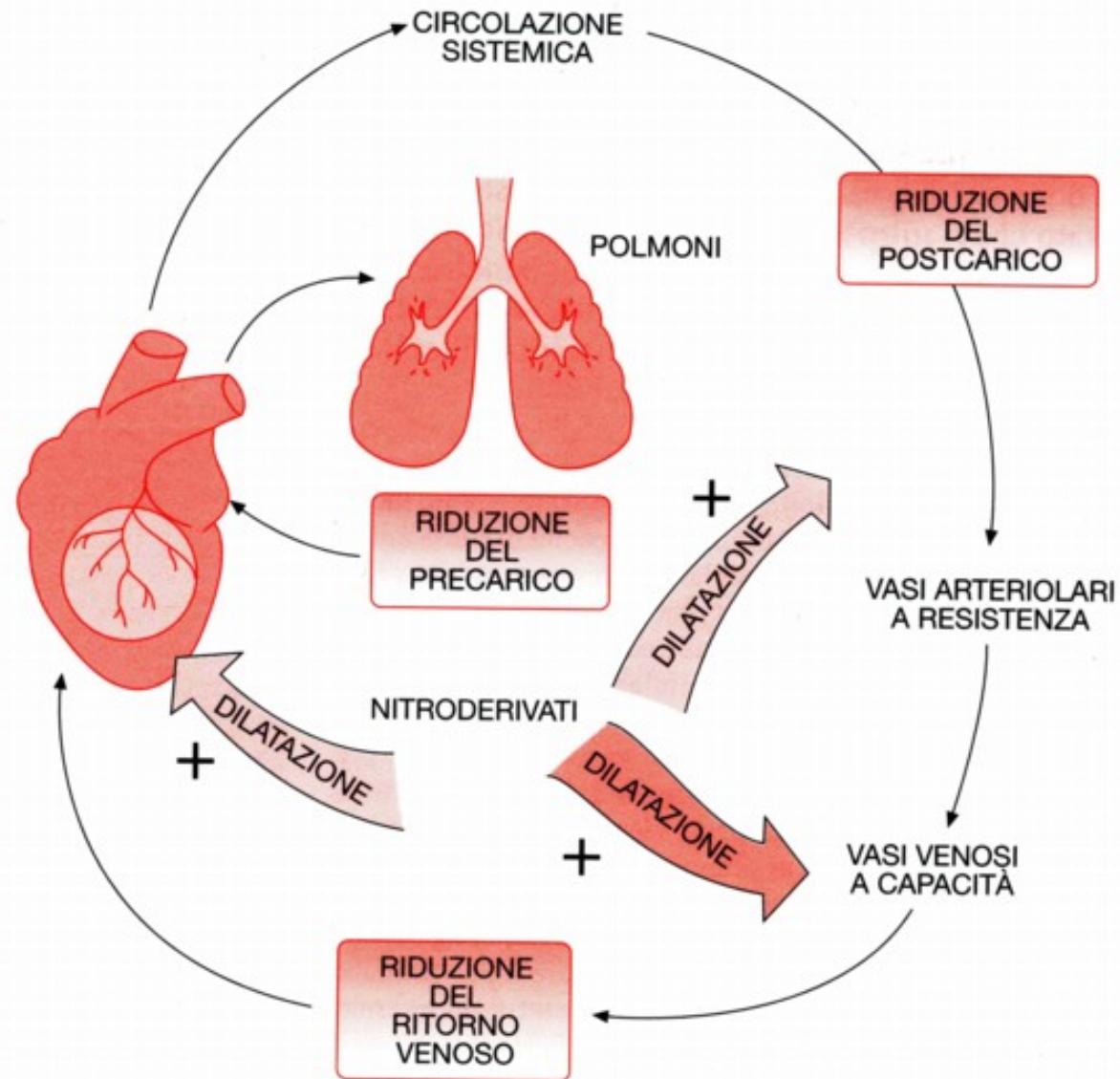
ALD2 aldeide deidrogenasi,
enzima mitocondriale sembra
anche importante per
attivare i nitrati



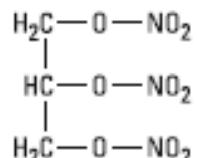
- I nitroderivati rilassano tutti i tipi di muscolatura liscia, non hanno nessun effetto sul muscolo cardiaco e scheletrico.
- I nitroderivati agiscono su tutti i segmenti del sistema vascolare. Hanno effetti più pronunciati sulla circolazione venosa in confronto a quella arteriosa:
 - la formazione 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

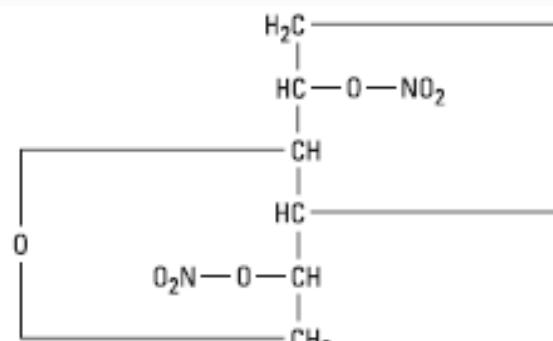
- Le azioni periferiche si riflettono a livello cardiaco riducendo il riempimento ventricolare, la tensione ed il volume endoventricolare e quindi riducendo il lavoro cardiaco e il consumo di ossigeno



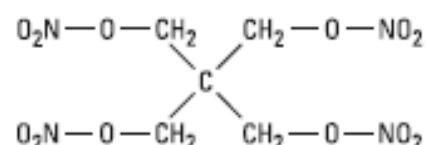
Nitrati organici disponibili in clinica



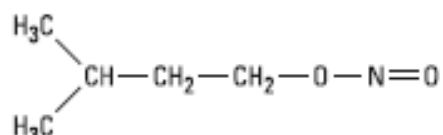
Nitroglicerina
(trinitrato di glicero $\ddot{\text{o}}$)



Isosorbide dinitrato carvasin®



Tetranitrato di pentaeritritolo peritrate®

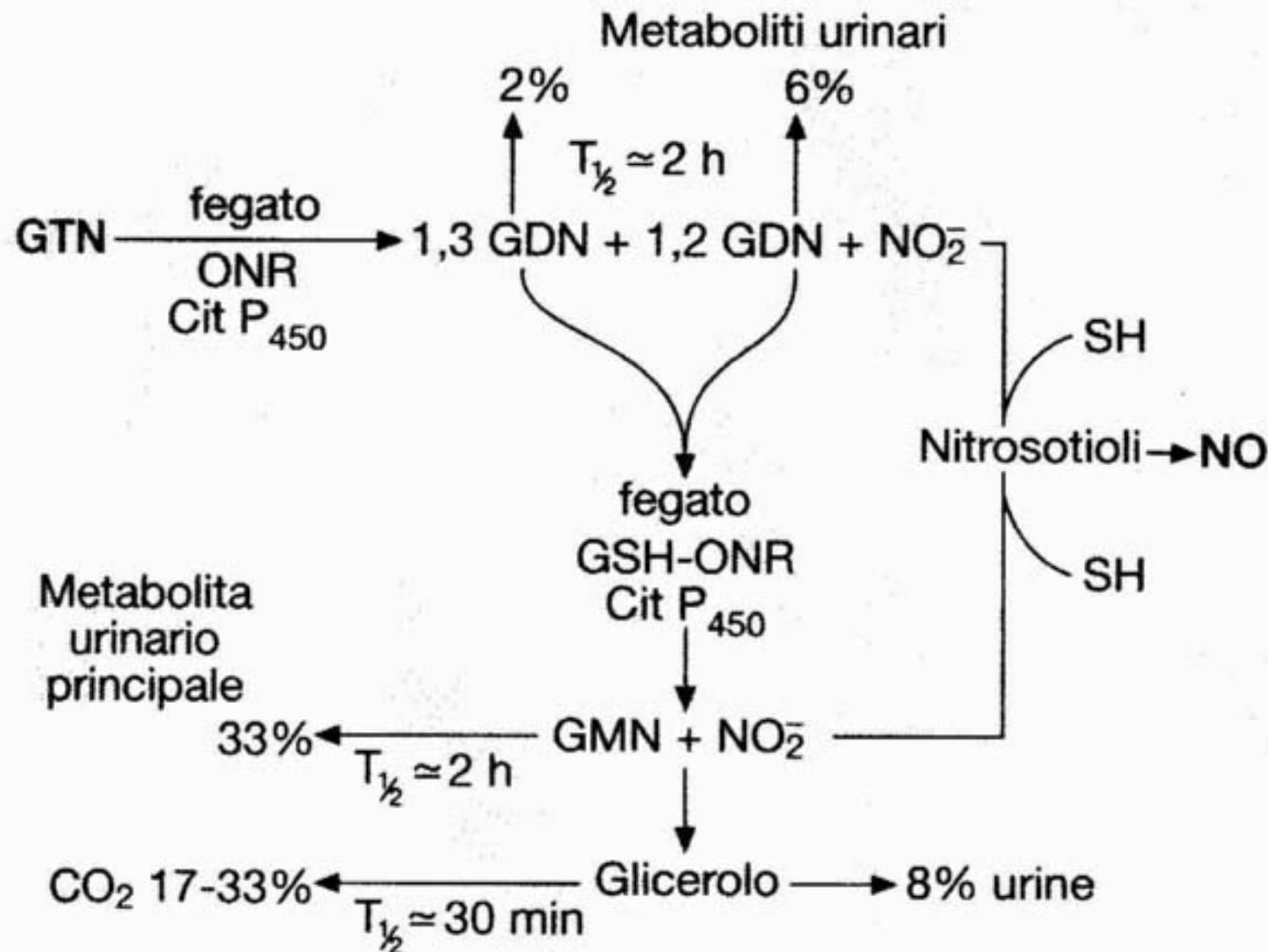


Nitrito di amile

monoket®

Figura 12-3. Struttura chimica di tre nitrati e del nitrito di amile. (L'isosorbide 5 mononitrato ha, in 2, H_2C invece di $\text{O}_2\text{N}-\text{O}-\text{CH}$) [Conservata dalla VII edizione italiana, N.d.T.].

Vie metaboliche della nitroglicerina ad opera delle nitrato reduttasi



Effetti collaterali dei nitrati

- Ipotensione
- Cefalea, vampe 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