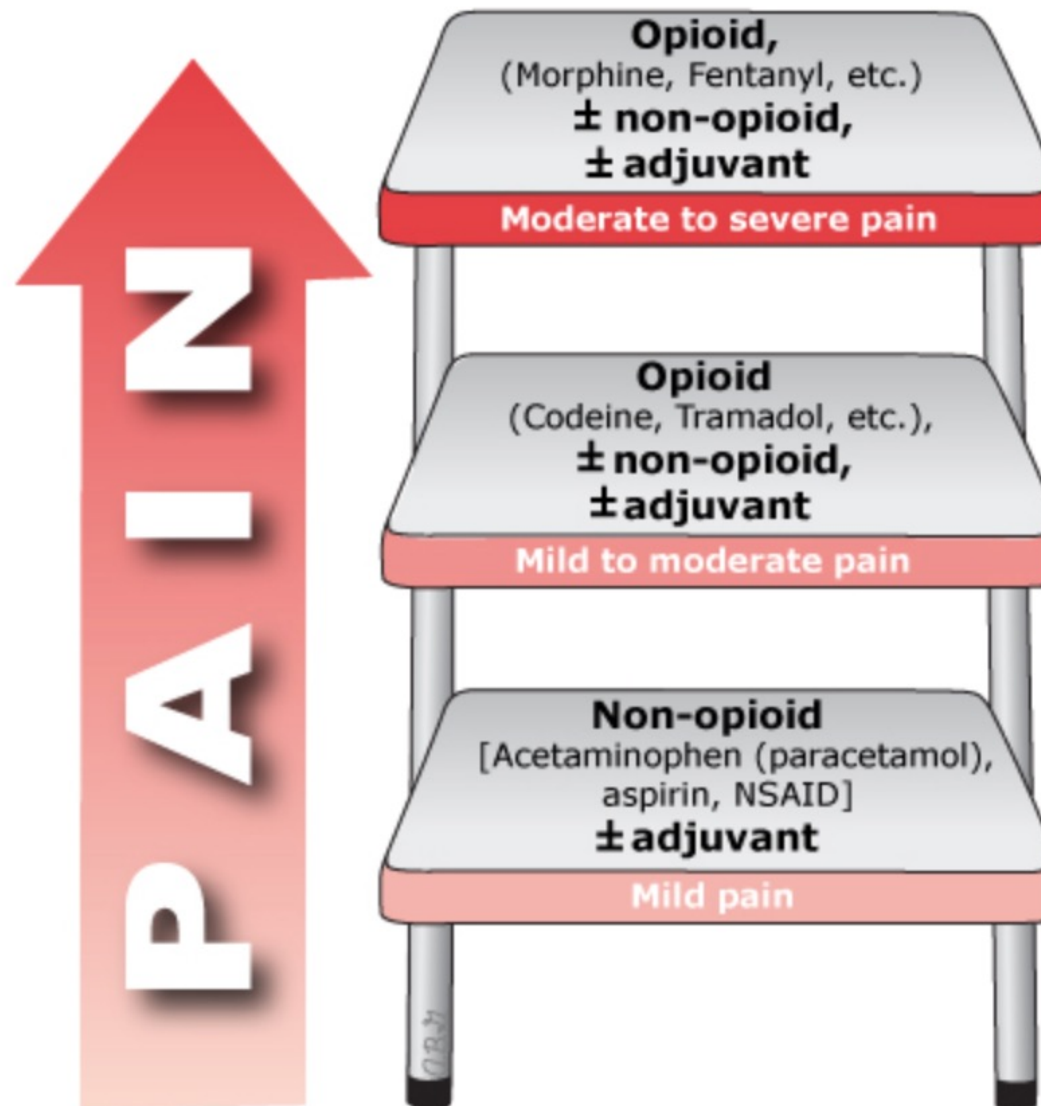


Principi del trattamento farmacologico del dolore secondo l'OMS

SOMMINISTRARE I FARMACI:

- Secondo la *scala*
- Secondo l' *orologio*
- Secondo la *via più appropriata*
- Secondo la *persona*

World Health Organization (WHO) analgesic ladder



a

Scala di valutazione verbale (PPI)

Alle varie classi qui sotto indicate si associano termini che rappresentano livelli di dolore sempre più elevati. Indichi con una crocetta la parola che meglio esprime il Suo dolore

0. Nessun dolore	1. Dolore leggero	2. Dolore che mette a disagio	3. Dolore che angoscia	4. Dolore orribile	5. Dolore atroce
-------------------------	--------------------------	--------------------------------------	-------------------------------	---------------------------	-------------------------

b

Scala di valutazione numerica (NRS)

Indichi con una crocetta su questa scala graduata da 0 a 100 quanto è forte il Suo dolore



c

Scala analogica visiva (VAS)

Indichi con una crocetta su questa scala da 0 a 100 quanto è forte il Suo dolore



d

Scala cromatica dei grigi

Indichi con una crocetta su questa scala sfumata in grigio quanto è forte il Suo dolore



Principi del trattamento farmacologico del dolore secondo l'OMS

SOMMINISTRARE I FARMACI:

- Secondo la *scala*
- Secondo l' *orologio*
- Secondo la *via più appropriata*
- Secondo la *persona*

Nel dolore continuo l'analgesico va dato secondo l'orologio (a intervalli regolari) con possibilità di una dose di salvataggio (rescue dose) in caso di intensificazione del dolore, oppure in infusione continua.

Principi del trattamento farmacologico del dolore secondo l'OMS

SOMMINISTRARE I FARMACI:

- Secondo la *scala*
- Secondo l' *orologio*
- Secondo la *via più appropriata*
- Secondo la *persona*

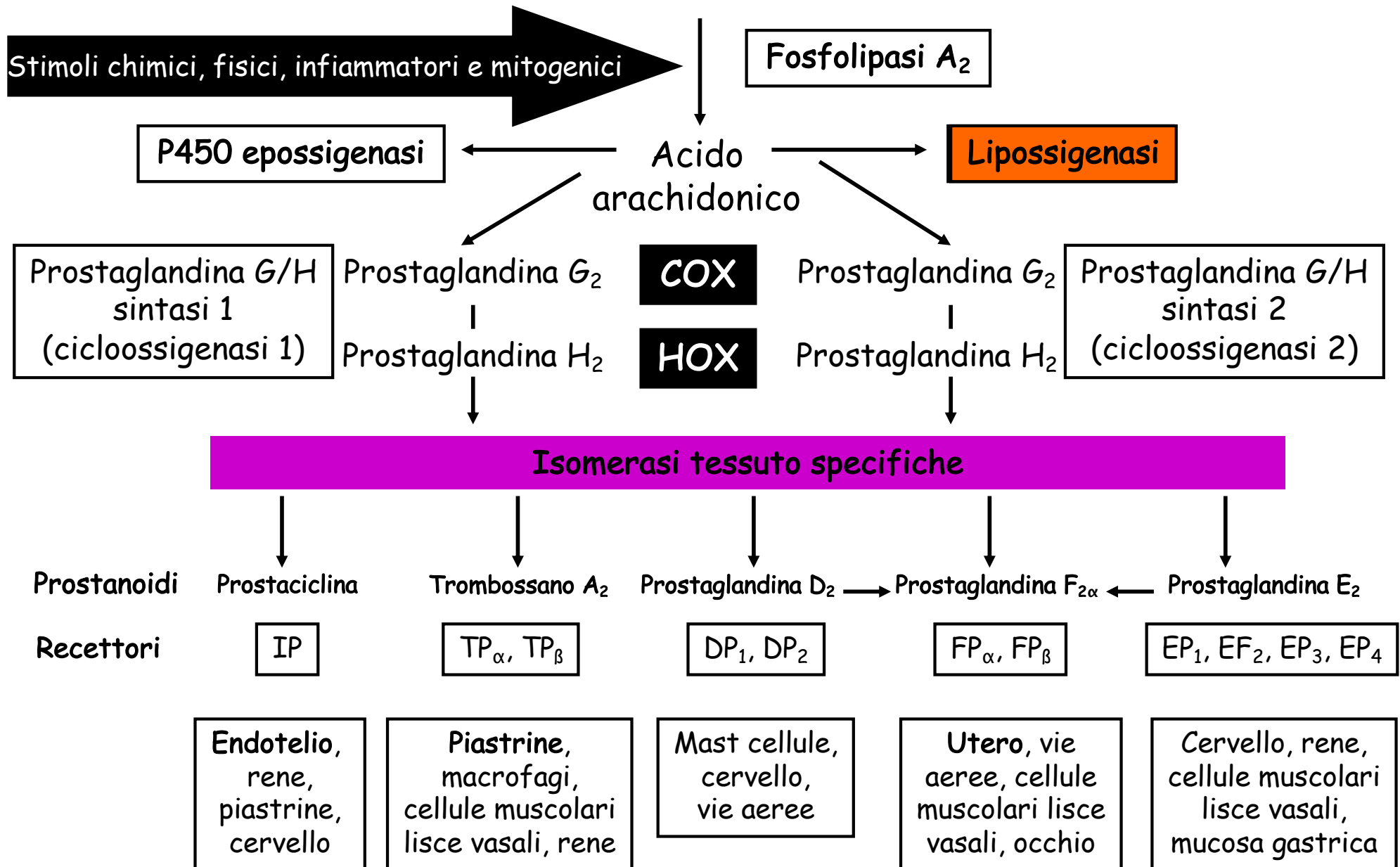
FANS e Coxib

Eicosanoidi

- Prostaglandine, leucotrieni, trombossano fanno parte della famiglia degli **autacoidi**, sostanze liberate da cellule nell'ambiente extracellulare dove poi inducono risposte biologiche interagendo con recettori specifici sulla stessa cellula o con cellule nelle immediate vicinanze.
- Sono mediatori della comunicazione cellulare a breve distanza.
- Derivano da acidi grassi essenziali a 20 atomi di carbonio, che contengono 3, 4 o 5 doppi legami, nell'uomo il precursore più importante è l'acido arachidonico (5,8,11,14-eicosatetraenoico)



Membrana fosfolipidica



Azione delle cicloossigenasi

Acido arachidonico

COX-1

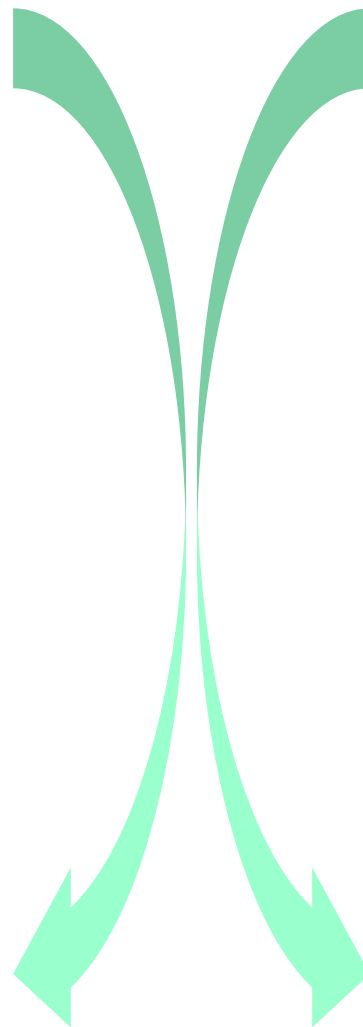
principalmente costitutiva
ma aumenta di 2-4 volte in
seguito a stimoli
infiammatori. Espressa in
molti tessuti,
principalmente piastrine,
stomaco, intestino e rene
inibita dai FANS

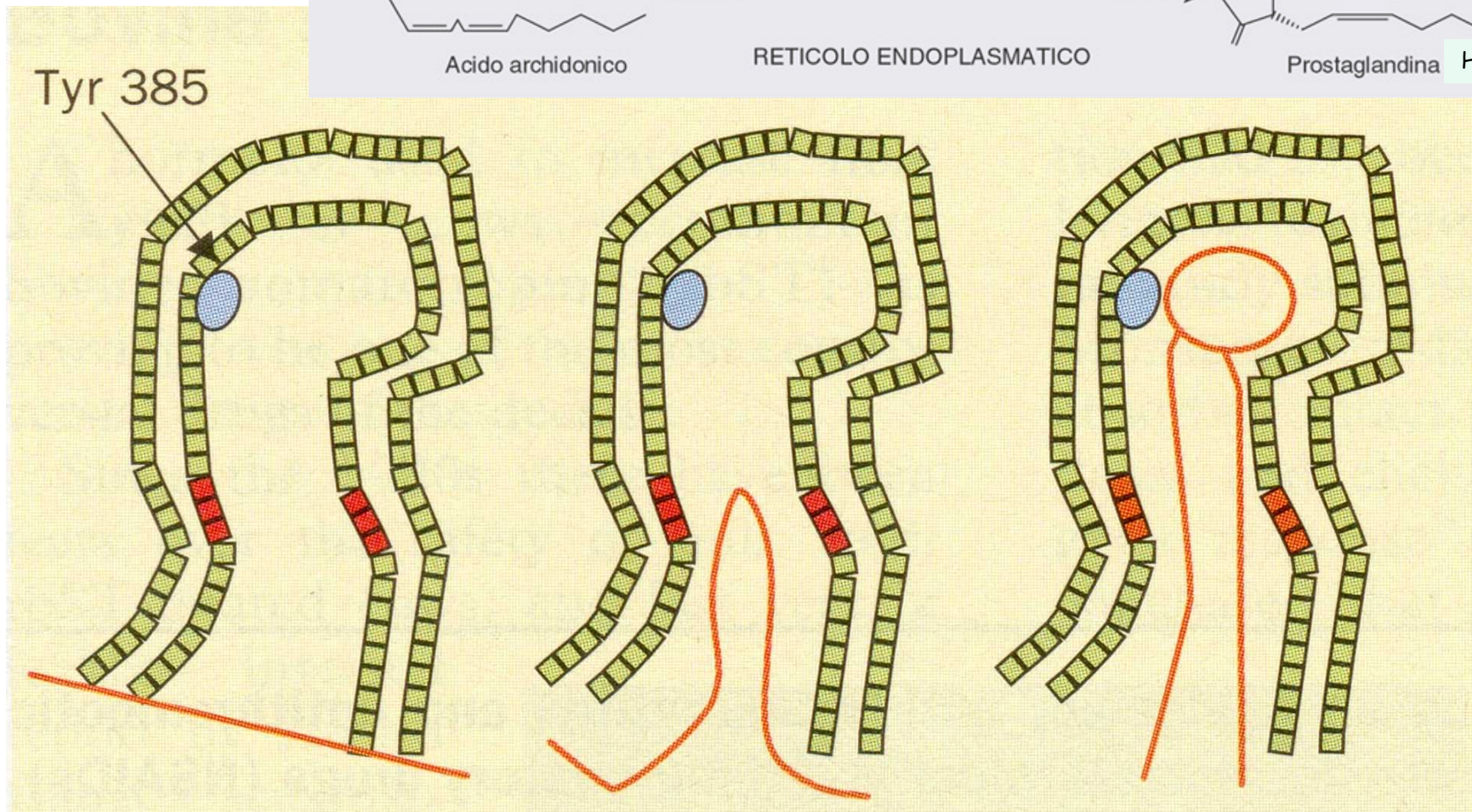
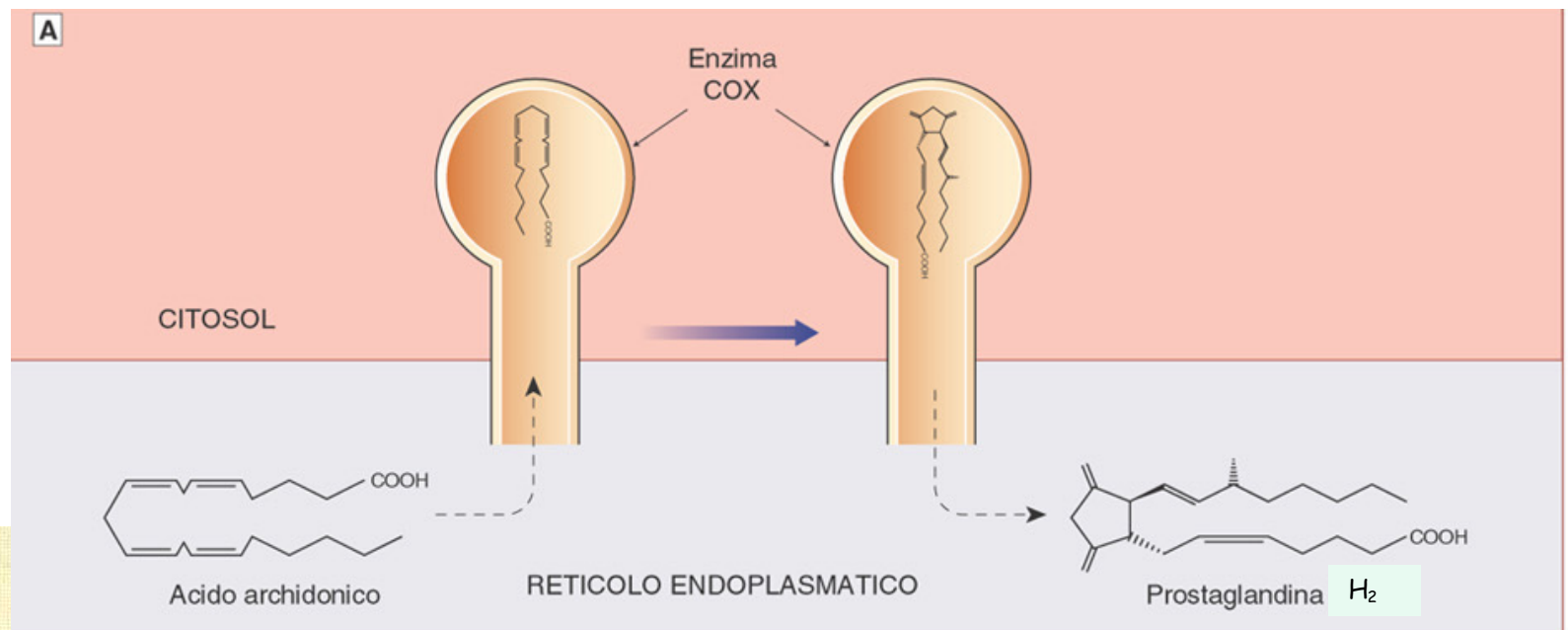
prostaglandine ad
azione omeostatica

COX-2

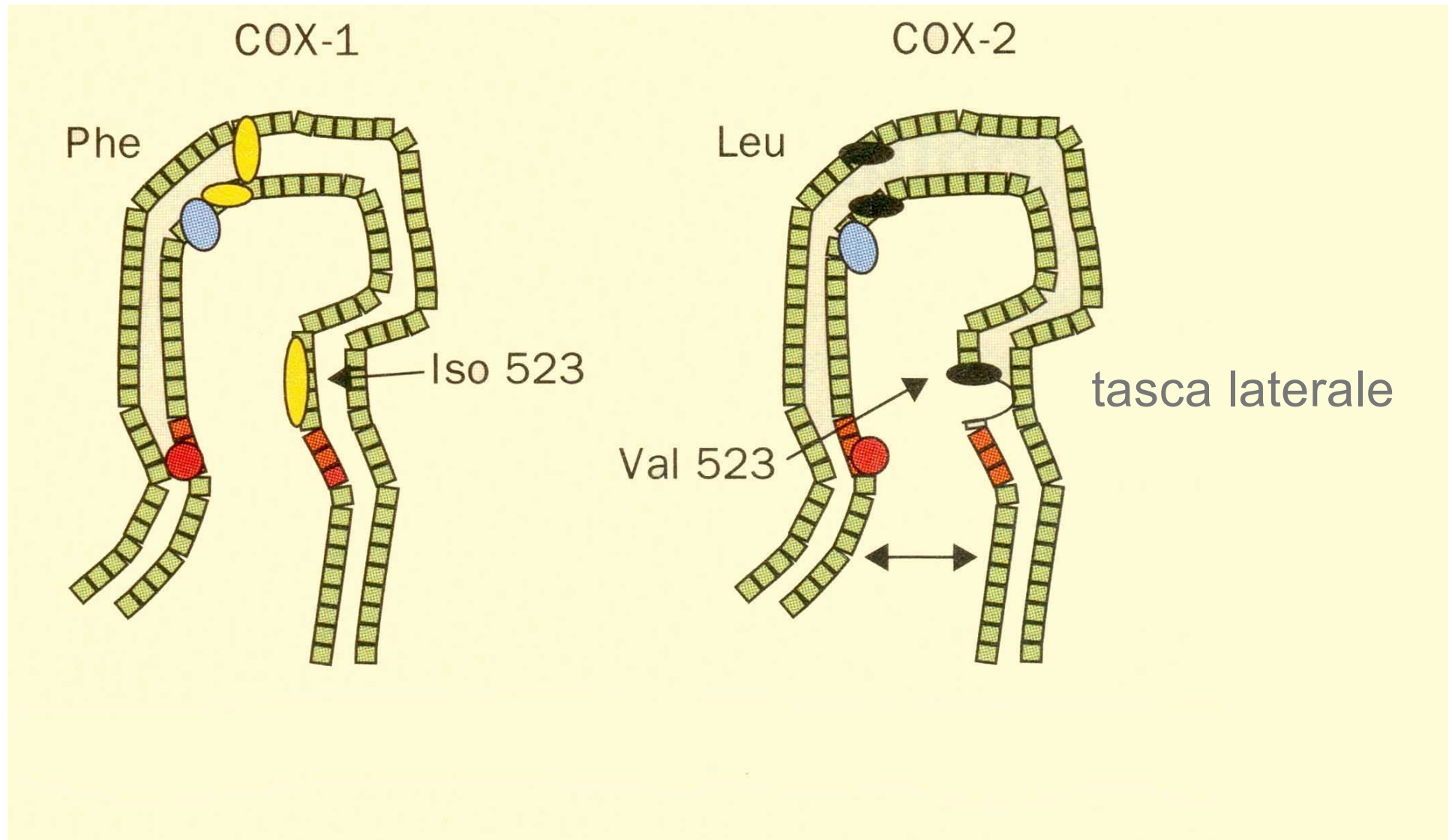
principalmente inducibile
(10-20 volte) da stimoli
infiammatori e patologie
tumoriali nei macrofagi,
monociti, sinoviociti,
condrociti, fibroblasti e
cellule endoteliali.
Costitutiva nel SNC, rene,
sistema riproduttivo
femminile, osso, isole
pancreatiche.
Inibita dai FANS e dagli
inibitori COX-2 selettivi

prostaglandine correlate
all' infiammazione

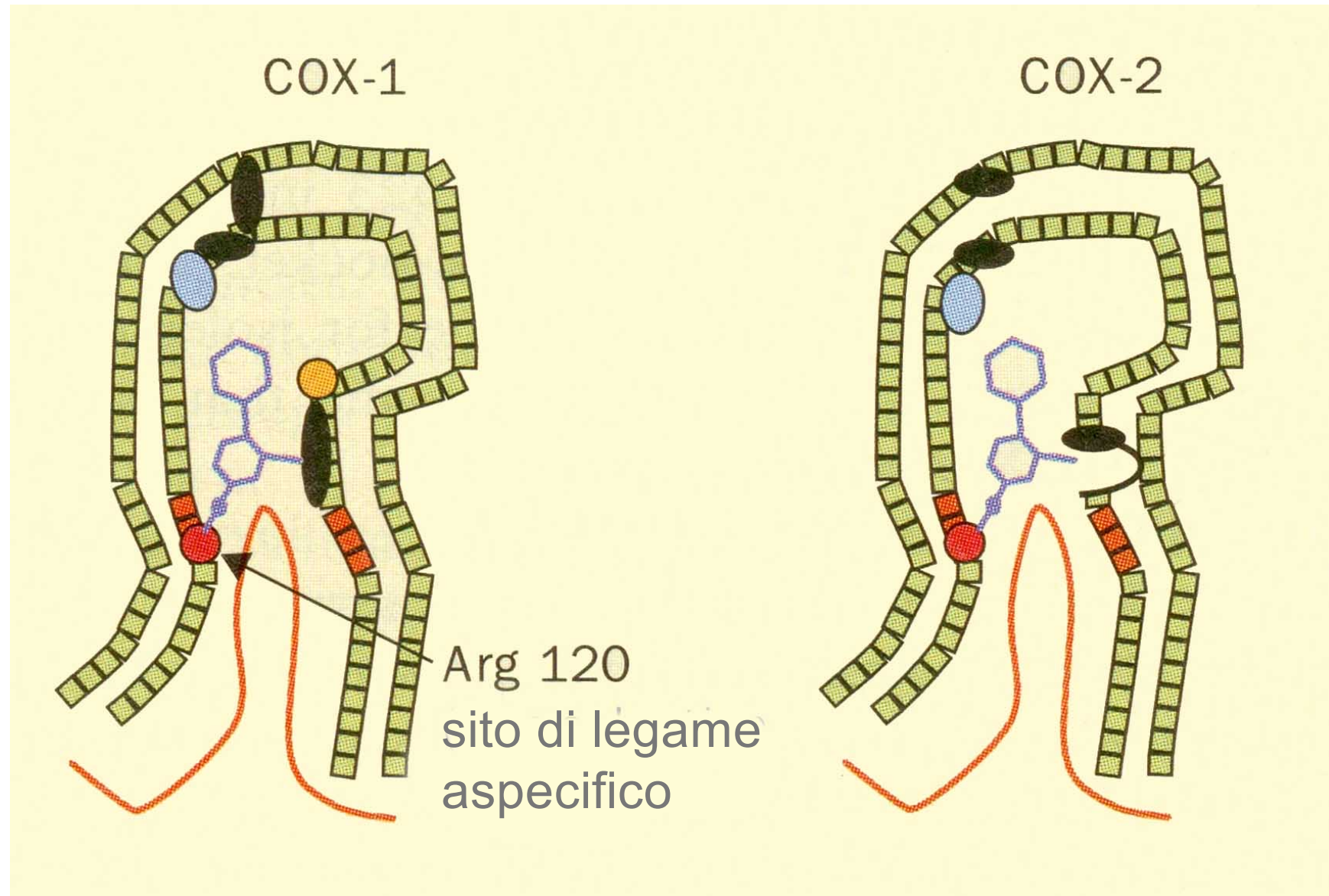




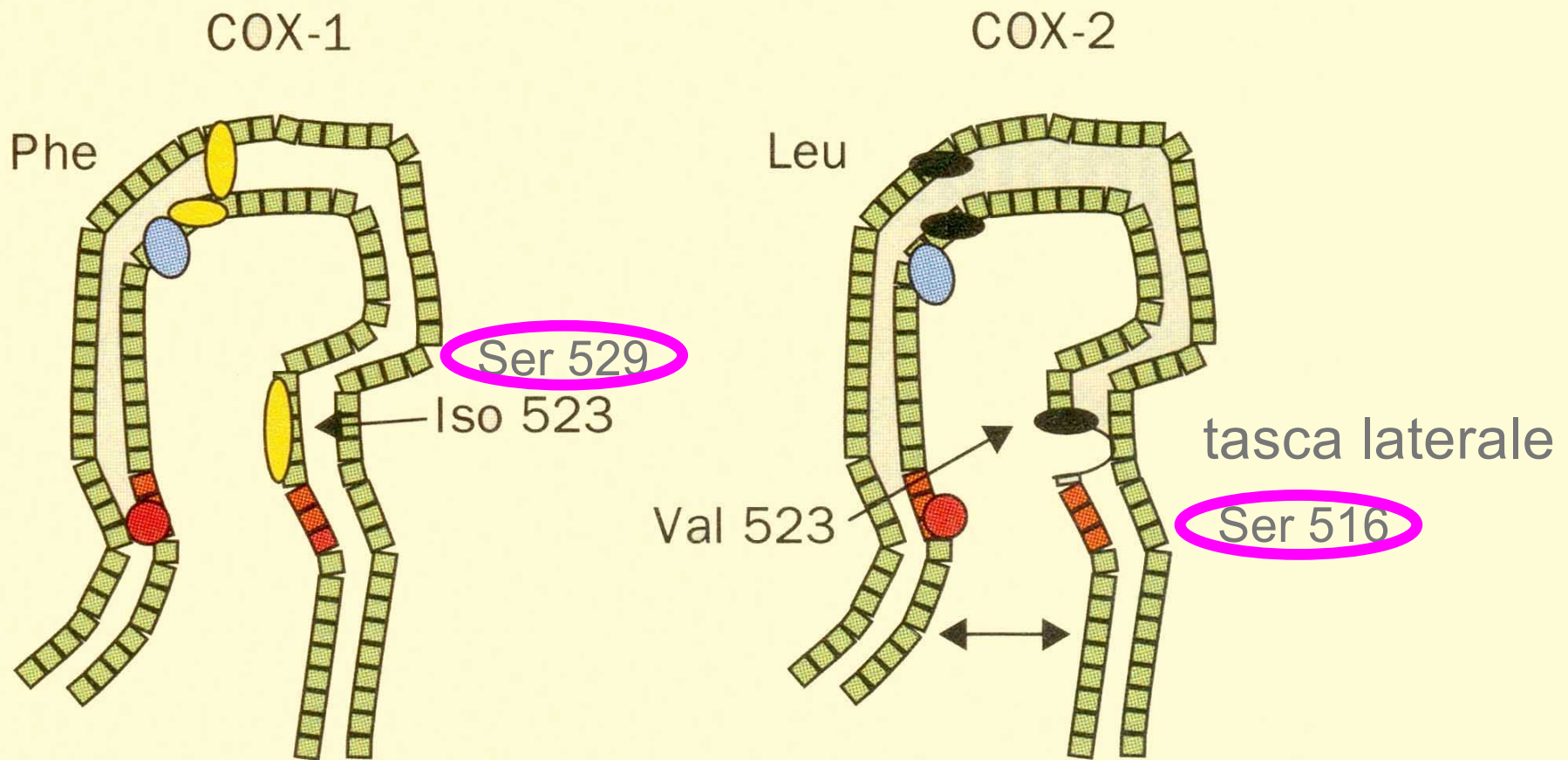
Differenze tra COX-1 e COX-2



Effetto dei FANS non selettivi

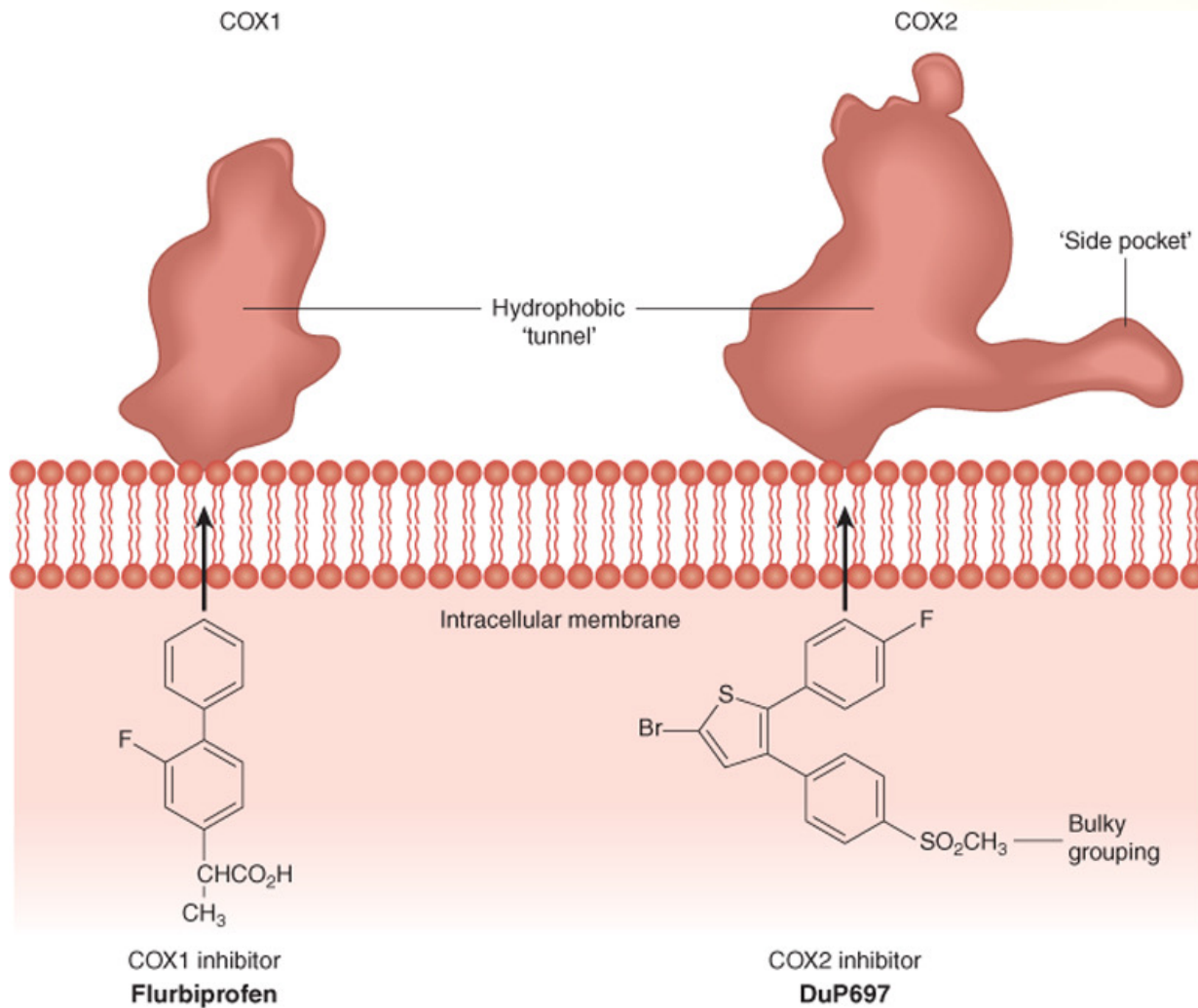
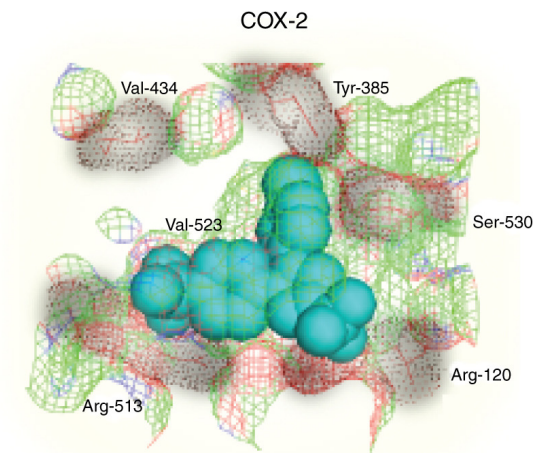
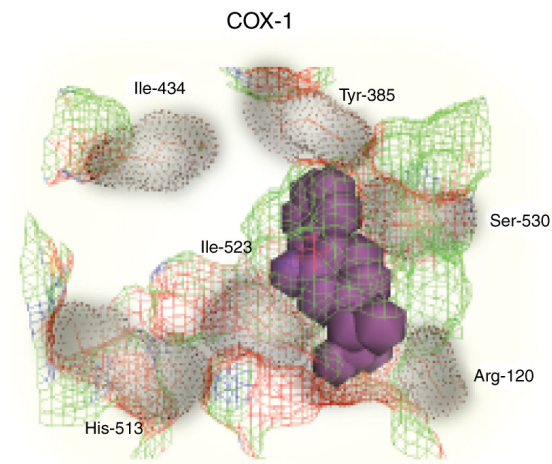


Azione dell'aspirina

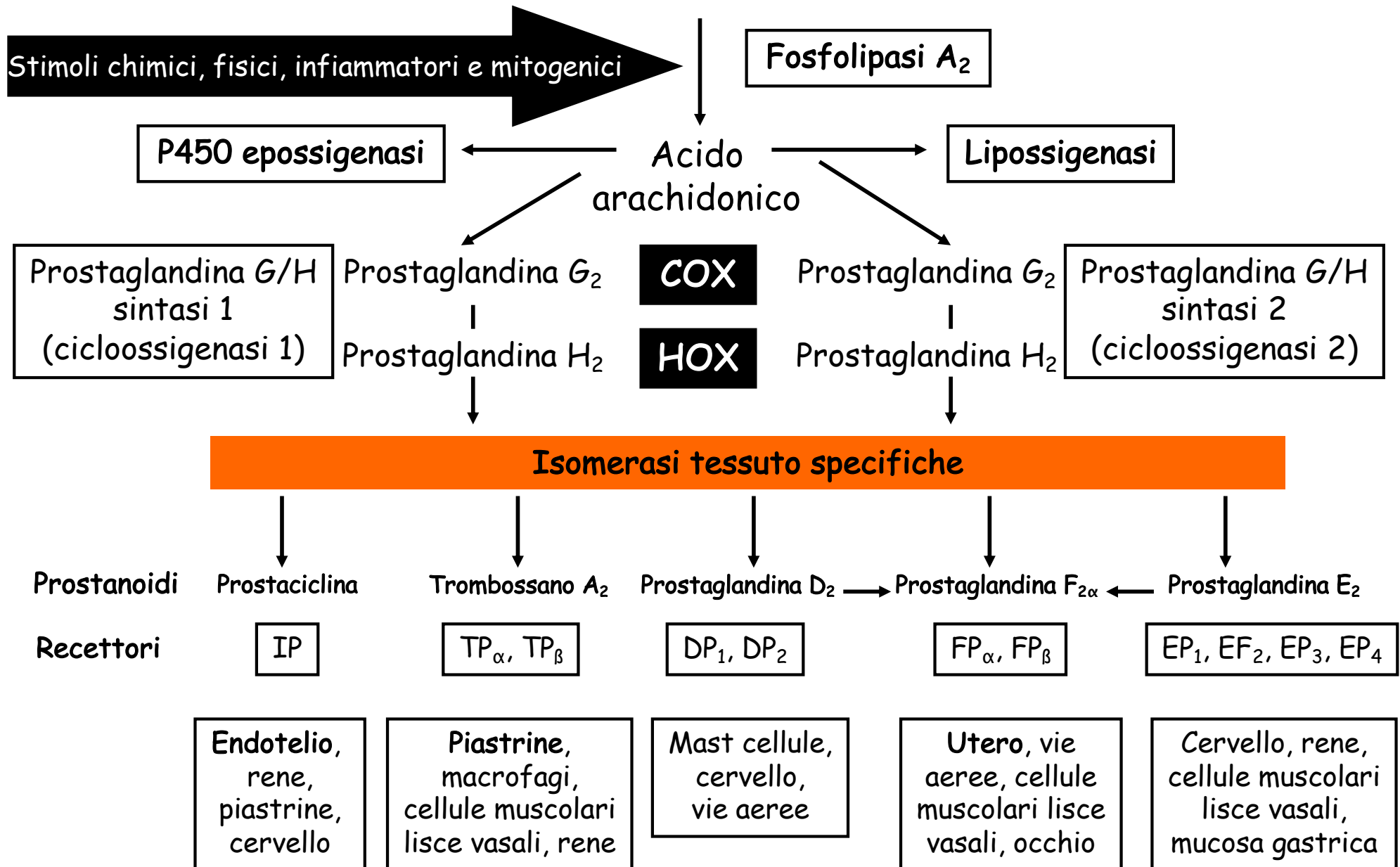


L'aspirina acetila, trasformandosi in salicilato, la serina, inattivando l'enzima in modo irreversibile

I Coxib si legano nella tasca laterale



Membrana fosfolipidica

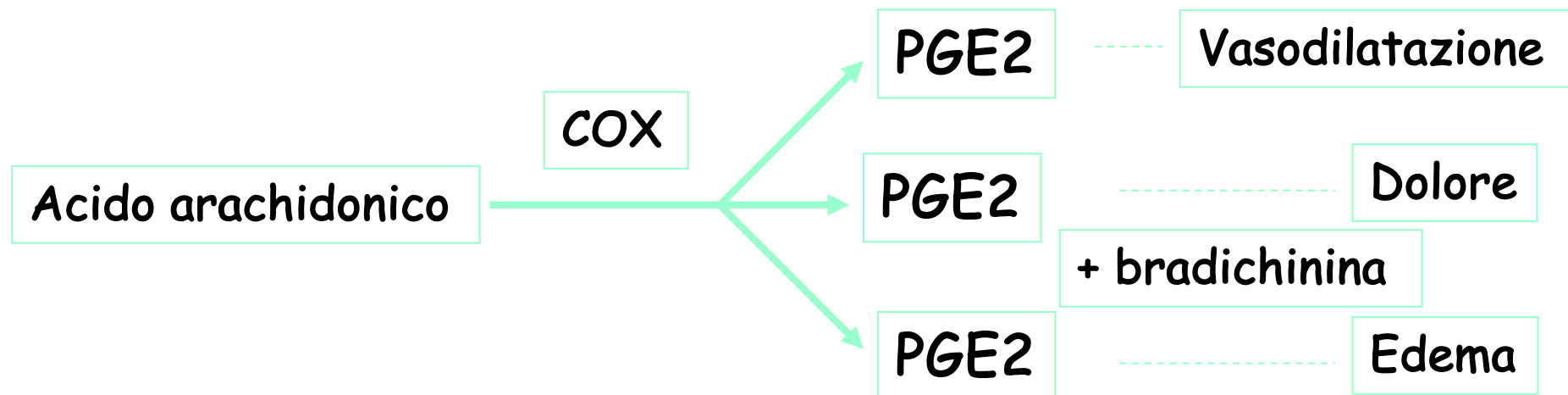


Effetti dei FANS

- Effetto antiinfiammatorio
- effetto analgesico
- effetto antipiretico

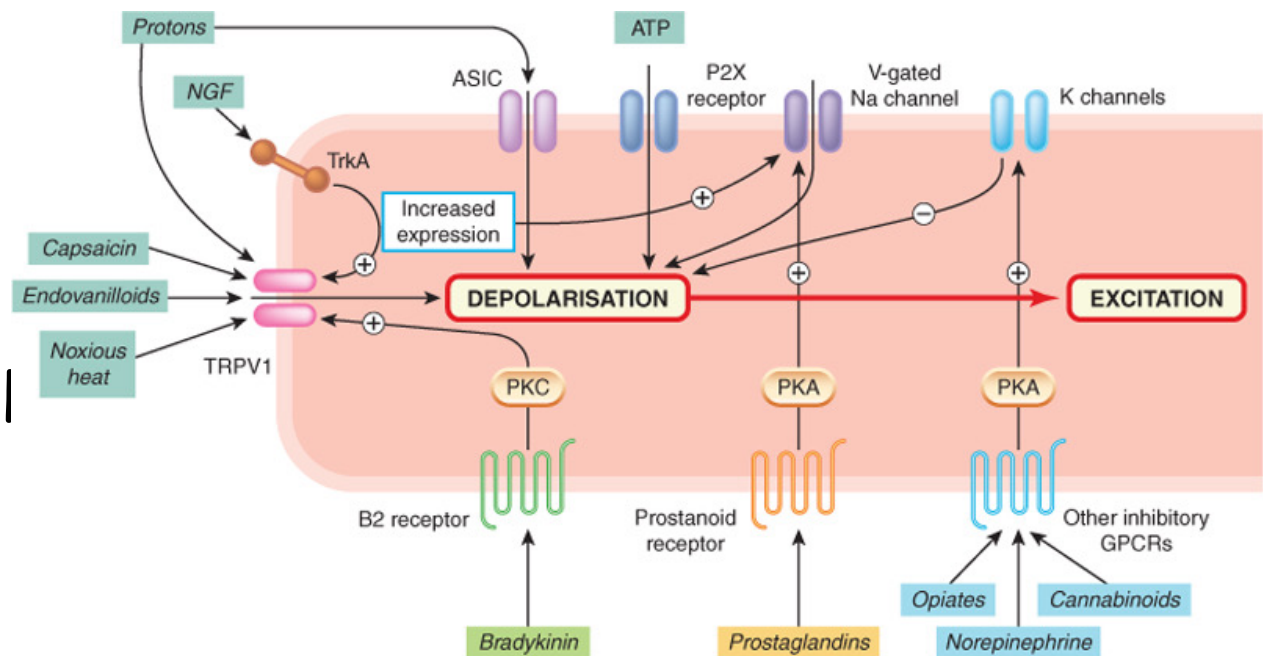
Effetto antiinfiammatorio

- I FANS riducono la produzione di prostaglandine vasodilatatrici (PGE_2 e PGI_2)
- si riduce l'eritema, la vasodilatazione locale e l'edema
- l'accumulo di cellule infiammatorie non viene ridotto
- i FANS assicurano solo un sollievo sintomatico dell'infiammazione e del dolore senza modificare il danno anatomopatologico



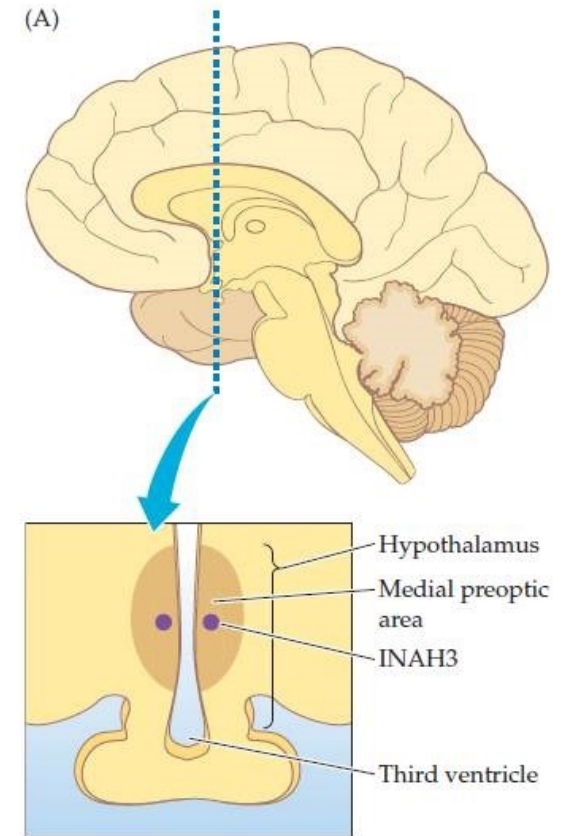
Effetto analgesico

- Le prostaglandine (PGE_2 e PGI_2) sensibilizzano i nocicettori a stimoli meccanici e chimici
- i FANS sono attivi nel dolore di bassa e media intensità, e particolarmente in condizioni in cui l'inflammatione ha causato la sensibilizzazione dei nocicettori a stimoli meccanici e chimici normalmente subliminali
- sono molto attivi in alcuni tipi di dolore postoperatorio
- il dolore viscerale (con l'eccezione del dolore mestruale) non viene in genere alleviato



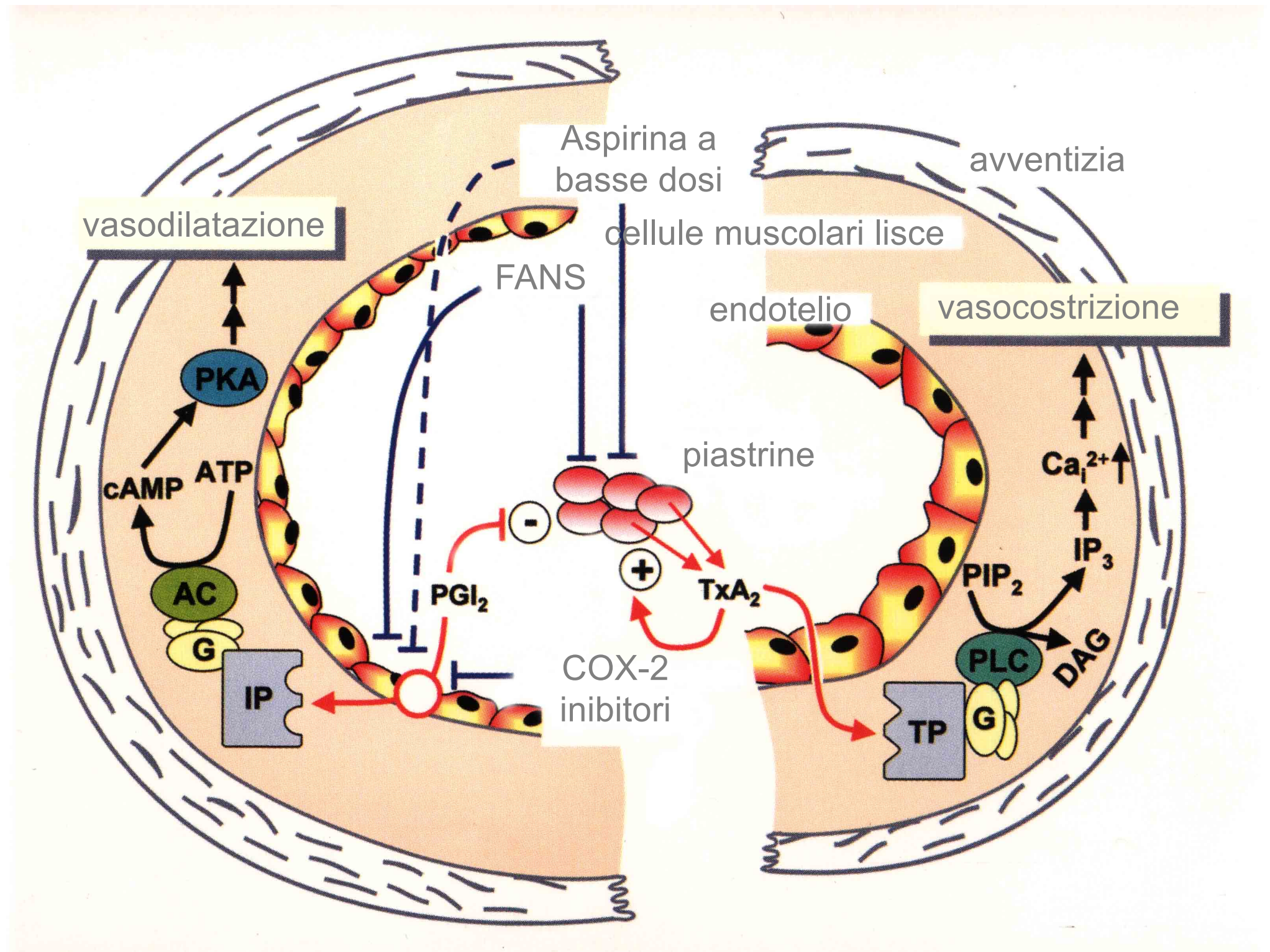
Effetto antipiretico

- In seguito a vari stimoli e alla liberazione di pirogeni, si ha la produzione di citochine IL-1 β , IL-6, INF- α , INF- β , TNF- α
- le citochine inducono la sintesi di PGE₂ negli organi circumventricolari e nell'area preottica ipotalamica
- la PGE₂, mediante l'aumento di AMPc (recettore EP₃), stimola l'ipotalamo a elevare la temperatura corporea promuovendo l'aumento della produzione di calore e diminuendone la dispersione
- i FANS inibiscono la risposta ipotalamica inibendo la sintesi di prostaglandine



Altri effetti dei FANS

- Prevenzione degli episodi tromboembolici (aspirina a basse dosi)
- nel neonato inducono la chiusura del dotto arterioso di Botallo pervio (indometacina, ibuprofene, paracetamolo)
- prevenzione del cancro del colon e soppressione della formazione di polipi in pazienti con poliposi familiare del colon



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	?

MUCOSA GASTRICA

COX-1

* FANS

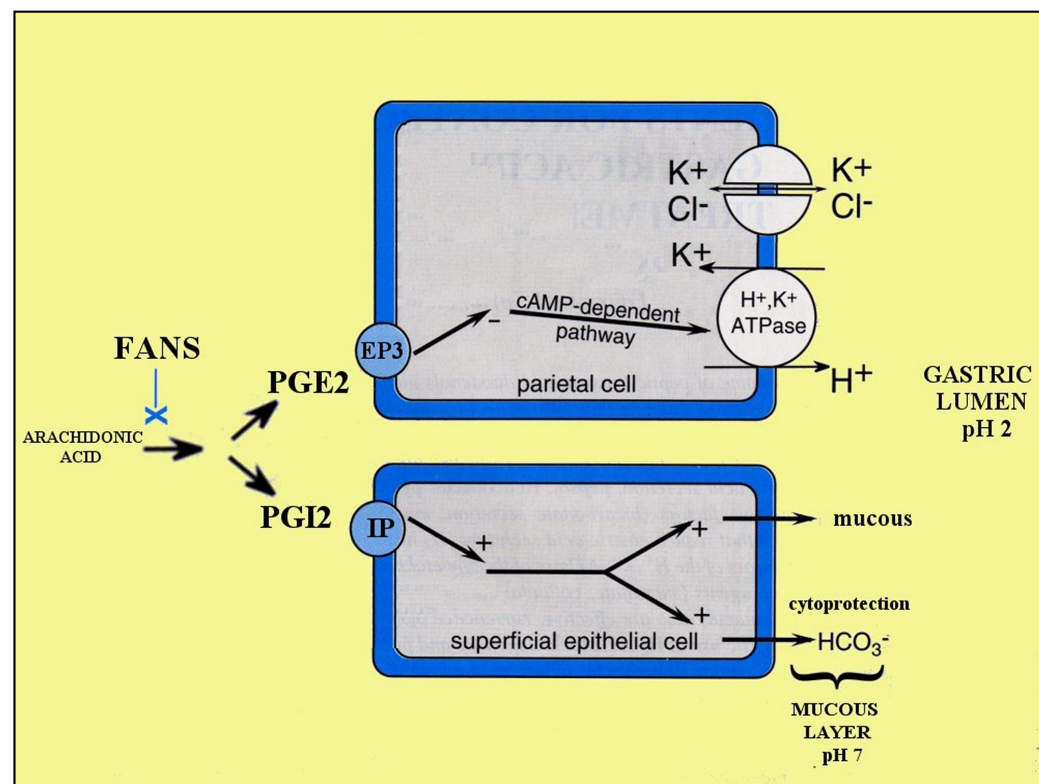
PGI_2

PGE_2

inibiscono la
secrezione
gastrica

aumentano la secrezione
di muco e bicarbonati

causano vasodilatazione delle arteriole
sottomucose



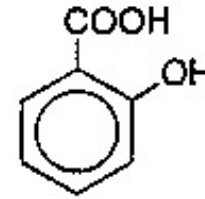
Rischio relativo di complicanze GI

Farmaco	Rischio relativo (95% C.I.)
Placebo	1
Ibuprofene	2.1 (0.6-7.1)
Diclofenac	2.7 (1.5-4.8)
Ketoprofene	3.2 (0.9-11.9)
Naprossene	4.3 (1.6-11.2)
Tenoxicam	4.3 (1.9-9.7)
FANS	4.4 (3.7-5.3)
Nimesulide	4.4 (2.5-7.7)
Indometacina	5.5 (1.6-18.9)
Piroxicam	9.5 (6.5-13.8)
Ketorolac	24.7 (9.6-63.5)

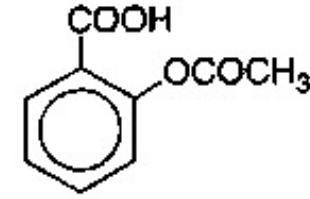
Effetti collaterali dei FANS

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
- il 75% viene metabolizzato nel fegato, il 25% viene escreto immodificato con le urine
- l'eliminazione segue una cinetica di primo ordine a basse dosi ($t_{\frac{1}{2}} = 4$ ore) e una cinetica di saturazione a dosi alte ($t_{\frac{1}{2}} > 15$ ore)

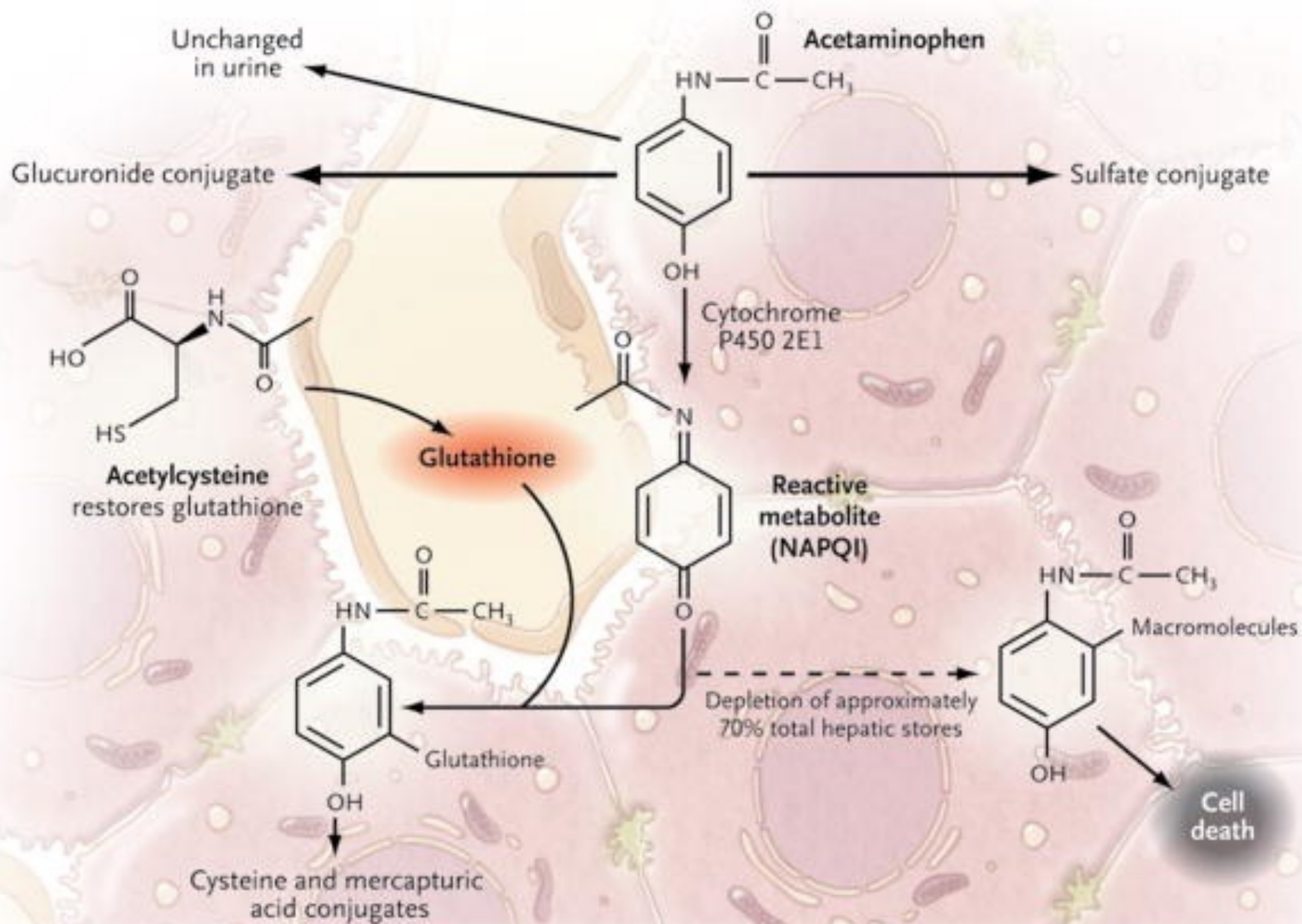
Effetti collaterali dei salicilati

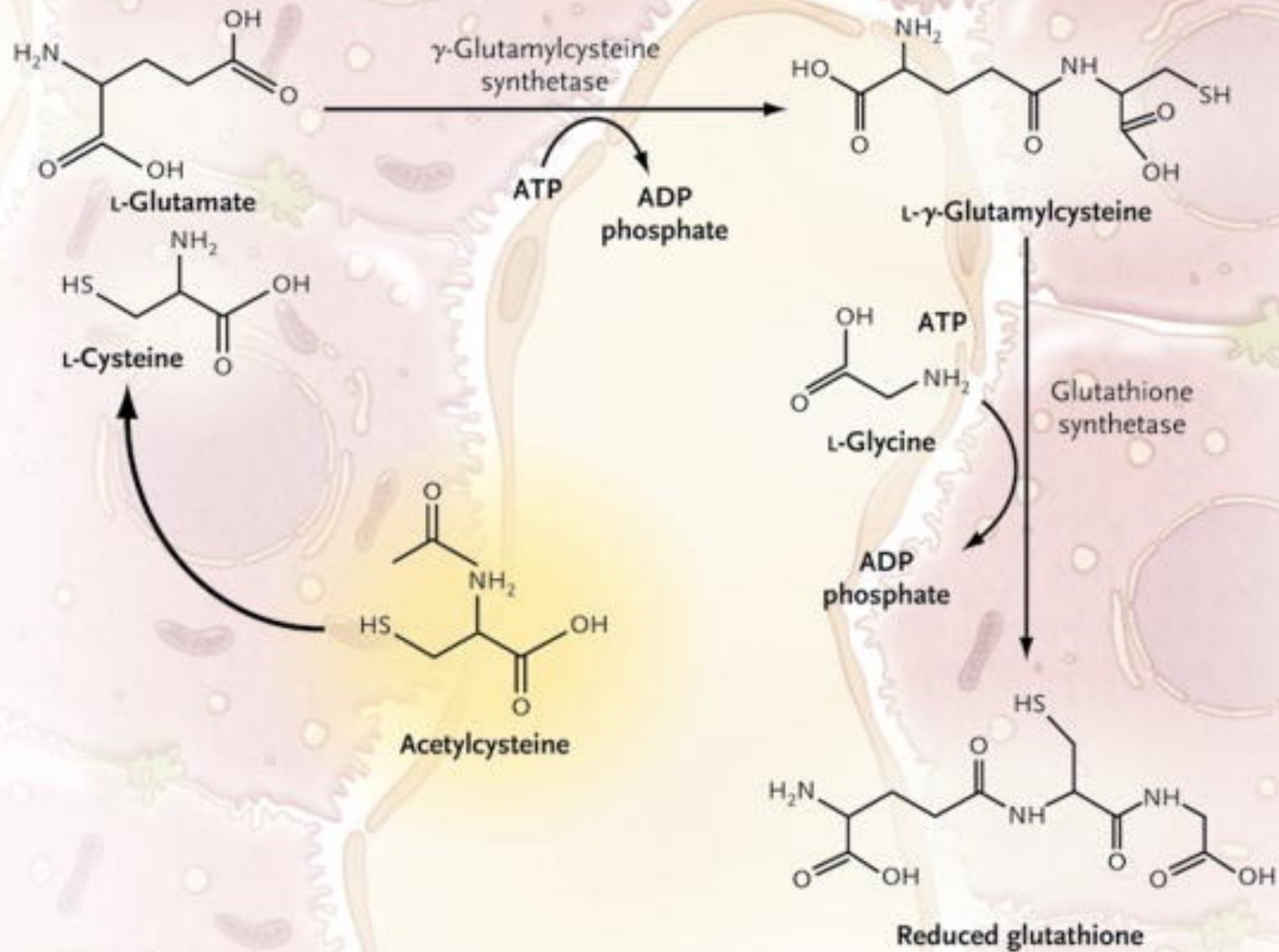
- Azione gastrolesiva
Effetto antiaggregante piastrinico
Reazioni allergiche
...tivi
...nnito,
...); si può avere
anche un'acidemia respiratoria compensata
- con dosi tossiche: acidosi respiratoria scompensata con acidosi metabolica (soprattutto nei bambini)

Paracetamolo

- Ha effetti analgesici, antipiretici, ma non antiinfiammatori
- non ha gli effetti collaterali degli altri FANS
- viene somministrato per via orale e viene metabolizzato nel fegato ($t_{\frac{1}{2}} = 2 - 4$ ore)
- dosi tossiche (> 7 g/die) causano una grave epatotossicità

A



B

Heard KJ NEJM 2008

Classificazione dei FANS

Inibitori non selettivi

- derivati dell'acido salicilico (aspirina)

- derivati del para-aminofenolo (paracetamolo)

- acidi indolo e indene acetici (indometacina)

- acidi eteroarilacetici (diclofenac, ketorolac)

- acidi arilpropionici** (ibuprofene, ketoprofene, naprossene)

- acidi antranilici (fenamati)

- acidi enolici (oxicami: piroxicam; pirazolidindioni: fenilbutazone)

- alcanoni (nabumetone)

inibitori selettivi delle COX-2

- furanoni diarilsostituiti (rofecoxib)

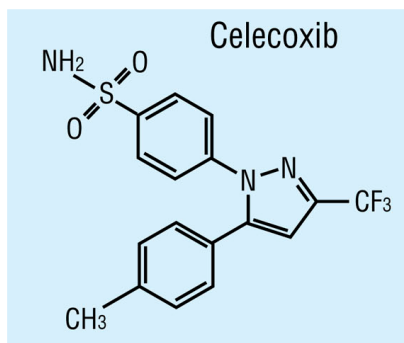
- pirazoli diaril sostituiti (celecoxib)

- sulfanilidi (nimesulide)*

Acidi arilpropionici

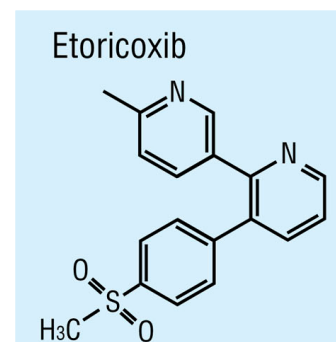
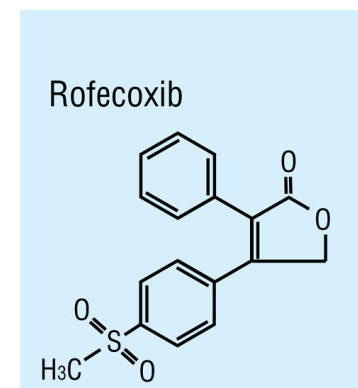
- Ibuprofene (Algofen® , Antalgil ® , Antalisin ® , Arfen ® , Brufen ® , Buscofen ® , Calmine ® , Cibalgina Due Fast ® , Dolocyl ® , Faspic ® , Ganaprofen ® , Moment ® , Nuroflex ® , Nurofen ® , Subifen ®)
- Naprossene (Aleve , Floxaxin ® , Floxalin ® , Gibixer ® , Naprosyn ® , Synprol ® , Naprius ® , Naprolee ® , Synprol ®)
- Ketoprofene (Euketor ® , Ketoprofen ® , Ketosin ® , Ketartrium ® , Ketoprofen ® , Oki ® , Orudis ® , Rebo ®)
- Flurbiprofene (Frodo ®)
- Acido tiaprofenico (Targanyl ® , Tiaprofen ®)
- Dexketoprofene (Desketo ® , Enantyum ® , Ketesse ®)
- Oxaprozina (Wallx®)

Sono i meno gastrolesivi
tra i FANS non selettivi
(ibuprofene)



Coxib

- Celecoxib (Artilog[®], Celebrex[®], Solexa[®])
- Rofecoxib (Arofexx[®], Coxsil[®], Dolcoxx[®], Dolostop[®], Miraxx[®], Vioxx[®])
- Etoricoxib (Tauxib[®])



- I Coxib hanno efficacia analgesica e antiinfiammatoria pari a quella dei FANS non selettivi (Ehrich et al. J. Rheumatol. 26: 2438, 1999; Lefkowitz et al. Am. J. Med. 106: 43S, 1999; Bombardier et al. N. Eng. J. Med. 343: 1520, 2000)
- Sono meno gastrolesivi (Laine et al. Lancet 369: 465, 2007)
- Dovrebbero essere preferiti ai FANS tradizionali solo nelle persone ad alto rischio di sviluppare effetti gastrointestinali gravi, alle quali sia prescritto un FANS per il trattamento dell'artrite reumatoide o dell'osteoartrite. Devono essere assunti alla dose efficace più bassa e per il più breve periodo di tempo necessario al controllo dei sintomi.

Recettori oppioidi

- μ : sono responsabili della maggior parte degli effetti analgesici degli oppioidi e di alcuni dei più importanti effetti collaterali, come la depressione respiratoria, l'euforia, la sedazione e la dipendenza. La maggior parte degli oppioidi analgesici si comporta da agonista dei recettori μ .
- δ : contribuiscono all'analgesia; gli agonisti disponibili sono peptidi e non attraversano la BBB.
- κ : contribuiscono all'effetto analgesico a livello spinale e periferico, e possono promuovere sedazione e disforia; causano relativamente pochi effetti indesiderati e non contribuiscono alla dipendenza. Alcuni analgesici sono relativamente selettivi per il recettore κ .

	μ	δ	κ
Analgesia			
Sopraspinale	+++	-	-
Spinale	++	++	+
Periferica	++	-	++
Depressione respiratoria	+++	++	-
Miosi	++	-	+
Ridotta motilità GI	++	++	+
Euforia	+++	-	-
Disforia	-	-	+++
Sedazione	++	-	++
Dipendenza fisica	+++	-	+

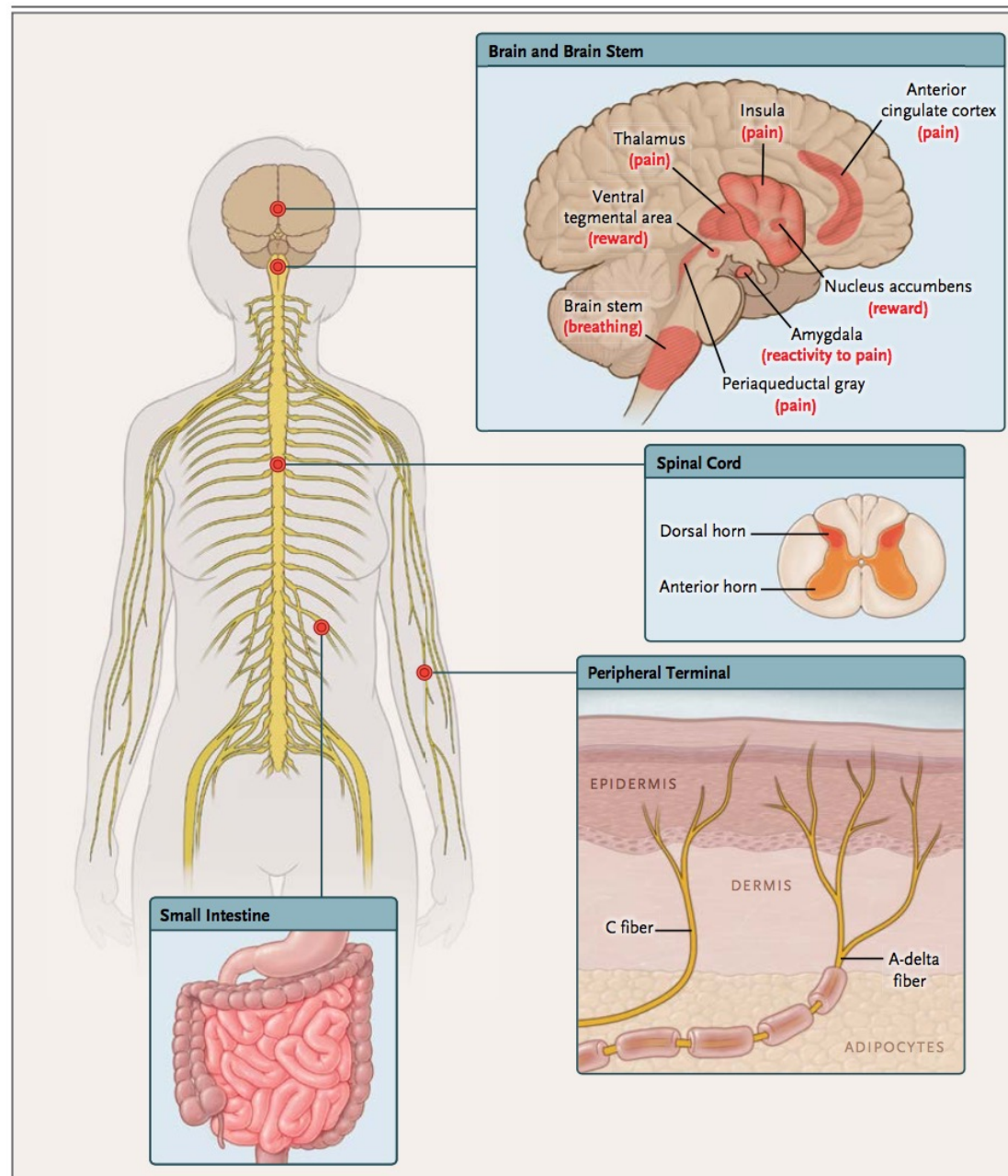
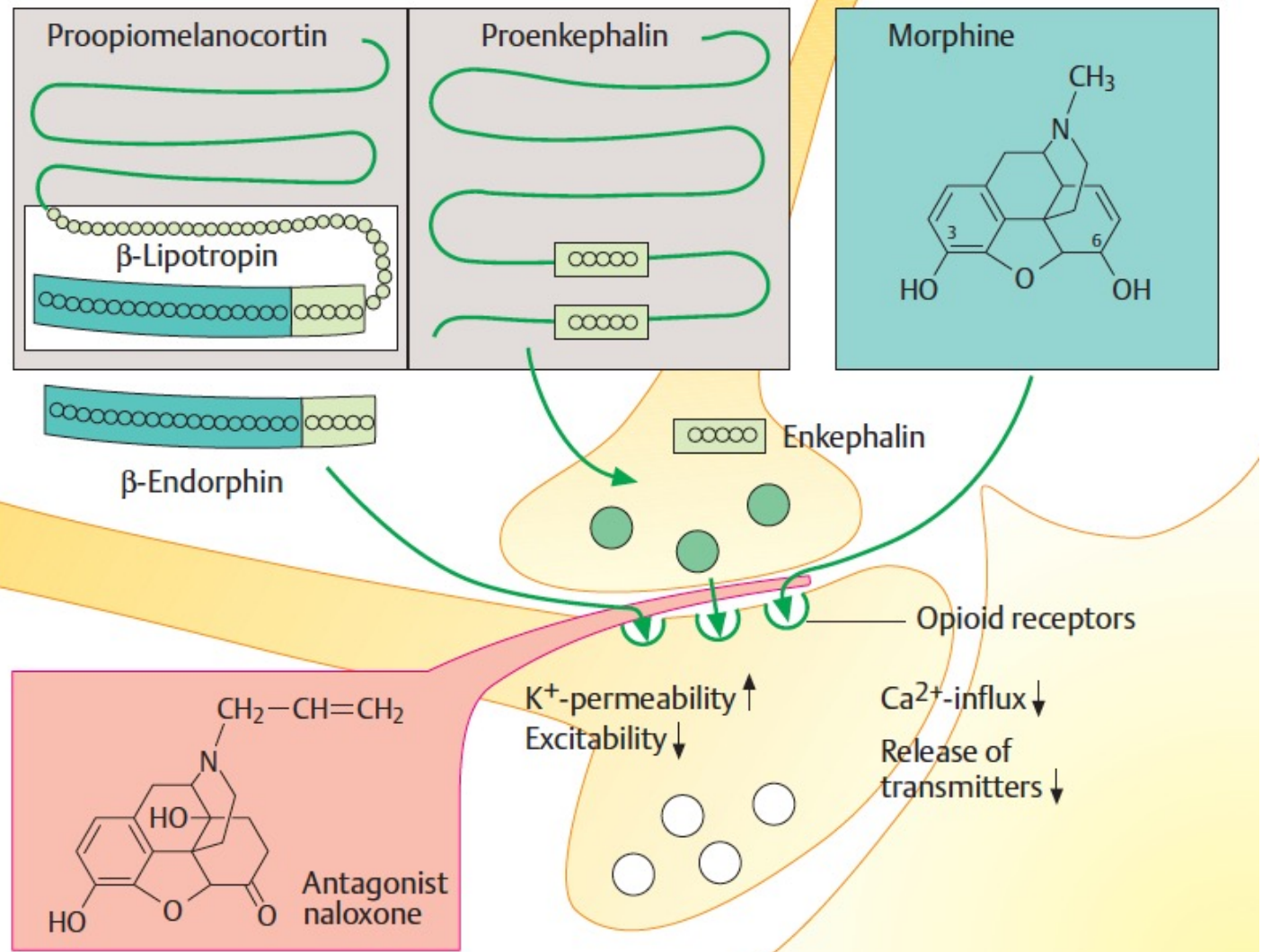
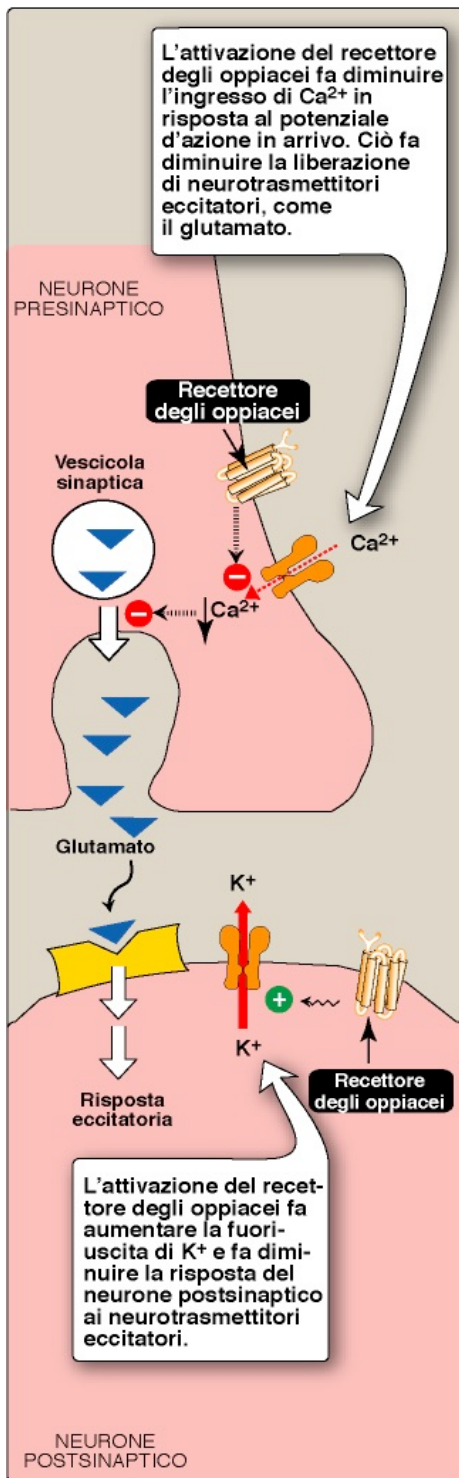


Figure 1. Location of Mu-Opioid Receptors.

Shown are the locations of mu-opioid receptors in the human brain, with high concentration in the thalamus, periaqueductal gray, insula, and anterior cingulate (regions involved with pain perception), in the ventral tegmental area and nucleus accumbens (regions involved with reward), in the amygdala (a region involved with emotional reactivity to pain), and in the brain stem (nuclei that regulate breathing). In the spinal cord, a high concentration of mu-opioid receptors is located in the dorsal horn. Mu-opioid receptors in peripheral terminals modulate the perception of pain, and receptors in the small intestine regulate gut motility.

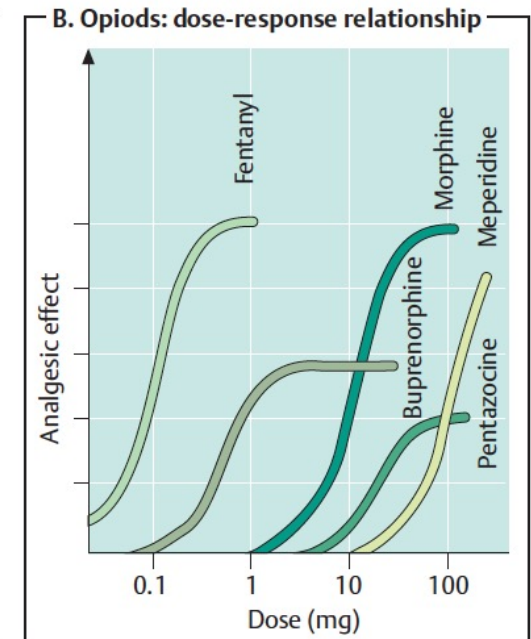
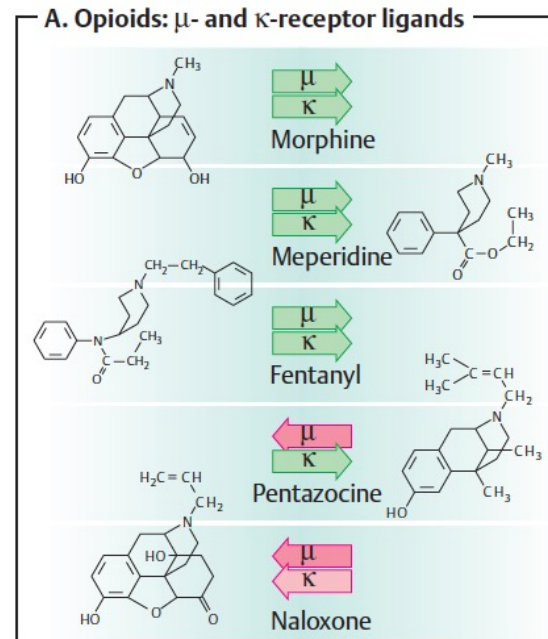
Recettori oppioidi

- Tutti i recettori oppioidi sono accoppiati alle proteine $G_{i/o}$ e inibiscono l'adenilato ciclasi.



Agonisti e antagonisti

- **Agonisti puri:** la maggior parte dei morfino-simili. Hanno un'affinità elevata per i recettori μ e affinità variabili per i recettori δ e κ . Alcuni (codeina, destropropossifene) vengono definiti agonisti deboli, perchè i loro effetti massimali sono molto inferiori a quelli della morfina e non causano dipendenza.
- **Agonisti parziali:** (nalorfina e pentazocina) sono caratterizzati da un certo grado di attività sia agonista che antagonista, esercitata su recettori differenti
- **Antagonisti:** provocano effetti trascurabili se somministrati da soli, ma bloccano gli effetti di altri oppioidi (naloxone e naltrexone)



	μ	δ	κ
Peptidi endogeni			
β -endorfina	+++	+++	+++
Leu-encefalina	+	+++	-
Metencefalina	++	+++	-
Dinorfina	+	+	+++
Farmaci oppioidi			
Agonisti puri			
Morfina	+++	+	+
Metadone	+++	-	-
Fentanil	+++	+	-
Agonisti parziali			
Pentazocina	+	+	++
Nalorfina	++	-	(++)
Buprenorfina	(+++)	-	++
Antagonisti			
Naloxone	+++	+	++

+: attività agonista; (+): agonisti parziali; **+**: **attività antagonista**;
 -: attività debole o nulla;

Tab. 68.6. *Analgesici oppioidi.*

<i>Farmaci per via orale</i>				
	<i>Durata (ore)</i>	<i>Emivita (ore)</i>	<i>Dosaggi disponibili</i>	<i>Inizio effetto (minuti)</i>
Agonisti puri				
Codeina	3-6	2-3	30 ⁽¹⁾	30
Tramadolo IR	4-6	2-3	50, 100	30
Tramadolo CR	12		100, 150, 200	60-120
Ossicodone IR	3-6	2-3	5, 10, 20	40
Ossicodone CR	12		10, 20, 40, 80	40
Morfina IR	4-6		10, 30, 60, 100	30
Morfina CR	12	2-3	10, 30, 60, 100	60-120
Metadone	4-8	15-57	1 mg/ml, 5 mg/ml	
OTCF	1-2		200, 400, 600, 1200, 1600 µg	10
Agonisti parziali				
Buprenorfina sublinguale	6-8	2-5	5-6	30
<i>Farmaci per via transdermica</i>				
Agonisti puri				
Sistema transdermico di fentanyl	60-72	24-40	25, 50, 75, 100 µg/ora	6-12 ore ⁽²⁾
Agonisti parziali				
Sistema transdermico di buprenorfina	72	25-36	35-52,5-70 µg/ora	12-24 ore ⁽²⁾

⁽¹⁾ In associazione a paracetamolo 500 mg.

IR: Rilascio immediato.

CR: Rilascio controllato.

OTCF: fentanyl citrato orale transmucosale.

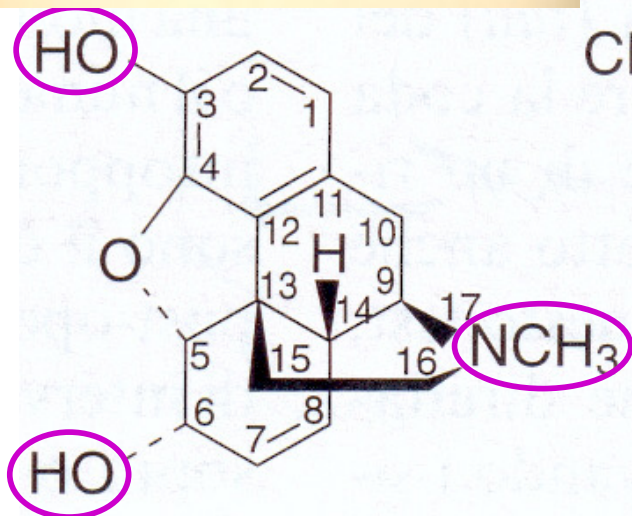


Papavero da oppio (*Papaver somniferum*)

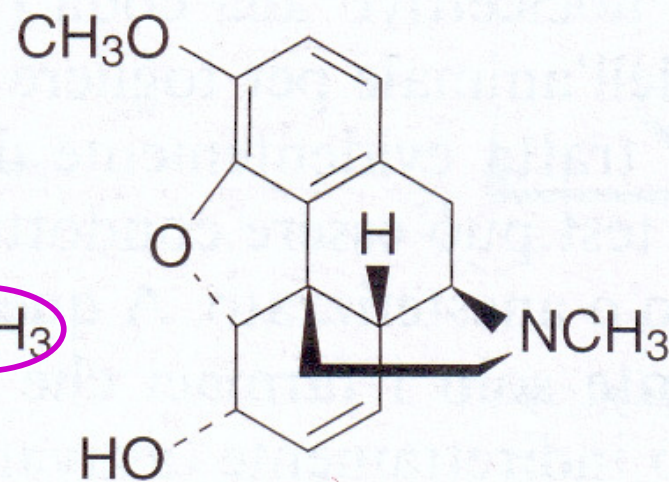


Alcaloidi:

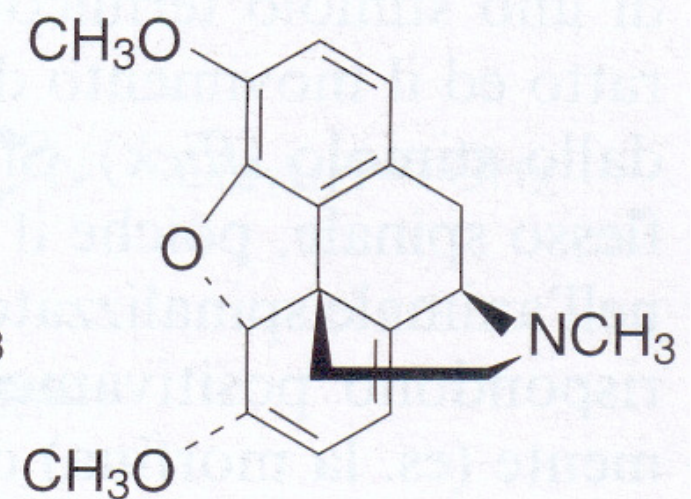
- Benzilisoquinoline (papaverina)
- Fenantreni



Morfina (10%)
isolata nel 1803 da Serturmer



Codeina (0.5%)



Tebaina (0.2%)

Azioni della morfina

- Analgesia senza perdita di coscienza
- Euforia e sensazione di benessere, riduzione dell'ansia e angoscia
- Sedazione e sonnolenza, soprattutto nell'anziano
- Soppressione del riflesso della tosse
- Depressione respiratoria (ridotta sensibilità alla CO_2)
- Nausea e vomito
- Costrizione pupillare
- Riduzione della motilità gastrointestinale (stipsi)
- Contrazione della muscolatura liscia delle vie biliari
- Liberazione di istamina (prurito)
- Effetto immunosoppressore
- Iperalgesia indotta dagli oppioidi

Azioni della morfina

- Analgesia senza perdita di coscienza
- Euforia e sensazione di benessere, riduzione dell'ansia e angoscia
- Sedazione e sonnolenza, soprattutto nell'anziano
- Soppressione del riflesso della tosse
- Depressione respiratoria (ridotta sensibilità alla CO_2)
- Nausea e vomito
- Costrizione pupillare
- Riduzione della motilità gastrointestinale (stipsi)
- Contrazione della muscolatura liscia delle vie biliari
- Liberazione di istamina (prurito)
- Effetto immunosoppressore
- Iperalgesia indotta dagli oppioidi

Tolleranza

- La tolleranza si sviluppa rapidamente (12-24 ore); riguarda tutte le azioni della morfina con l'eccezione della stipsi e della miosi.
- I meccanismi biochimici non sono chiari, ma potrebbero implicare alterazioni di tipo adattativo a carico dell'adenilato ciclasi.
- La tolleranza non è di origine farmacocinetica.

Grado di tolleranza ad alcuni effetti degli oppioidi

Elevato grado di tolleranza	Moderato grado di tolleranza	Minimo grado o assenza di tolleranza
Euforia	Analgesia	Miosi
Depressione respiratoria	Stipsi	
	Bradycardia	
	Sedazione	
	Nausea e vomito	

Dipendenza

- La dipendenza è causata dagli agonisti dei recettori μ , e la sindrome da astinenza viene precipitata dagli antagonisti di questi recettori.
 - Dipendenza fisica, sindrome d'astinenza
 - Dipendenza psichica, associata al craving; raramente si manifesta in pazienti che assumono gli oppioidi come analgesici.
- Gli agonisti dei recettori μ a lunga durata d'azione, come il metadone, possono essere utilizzati per alleviare i sintomi dell'astinenza.

Dipendenza fisica

E' una condizione che si sviluppa conseguentemente all'adattamento prodotto da un riequilibrio di meccanismi omeostatici in risposta all'uso ripetuto di farmaci.

Qualora la somministrazione del farmaco venga interrotta repentinamente si manifesta un nuovo sbilanciamento e i sistemi interessati devono nuovamente passare attraverso un processo di riadattamento e riequilibrio.

La comparsa di una sindrome di astinenza quando il farmaco viene sospeso repentinamente, è l'unica reale evidenza di dipendenza fisica.

Considerazioni terapeutiche

- Nel dolore acuto gli oppioidi riducono l'intensità del dolore, facilitando l'anamnesi, l'esame obiettivo e procedure diagnostiche. Il loro uso non deve essere ritardato per paura di oscurare la progressione della malattia.
- Nel dolore cronico dovrebbero essere utilizzati con cautela e si dovrebbe prima ricorrere ad altri approcci (FANS, blocco locale dei nervi, antidepressivi, ...)
- Nel dolore nel fine vita la loro azione analgesica, e talvolta euforizzante possono rendere gli ultimi giorni di vita meno stressanti per il paziente e la famiglia.

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*Opioid Abuse in Chronic Pain —
Misconceptions and Mitigation Strategies

Nora D. Volkow, M.D., and A. Thomas McLellan, Ph.D.

CHRONIC PAIN NOT CAUSED BY CANCER IS AMONG THE MOST PREVALENT and debilitating medical conditions but also among the most controversial and complex to manage. The urgency of patients' needs, the demonstrated effectiveness of opioid analgesics for the management of acute pain, and the limited therapeutic alternatives for chronic pain have combined to produce an overreliance on opioid medications in the United States, with associated alarming increases in diversion, overdose, and addiction. Given the lack of clinical consensus and research-supported guidance, physicians understandably have questions about whether, when, and how to prescribe opioid analgesics for chronic pain without increasing public health risks. Here, we draw on recent research to address common misconceptions regarding the abuse-related risks of opioid analgesics and highlight strategies to minimize those risks.

From the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, MD (N.D.V.); and the Treatment Research Institute, Philadelphia (A.T.M.). Address reprint requests to Dr. Volkow at the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, 6001 Executive Blvd., Bethesda, MD 20892, or at nvolkow@nida.nih.gov.

N Engl J Med 2016;374:1253-63.

DOI: 10.1056/NEJMra1507771

Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

SOURCE OF THE OPIOID EPIDEMIC

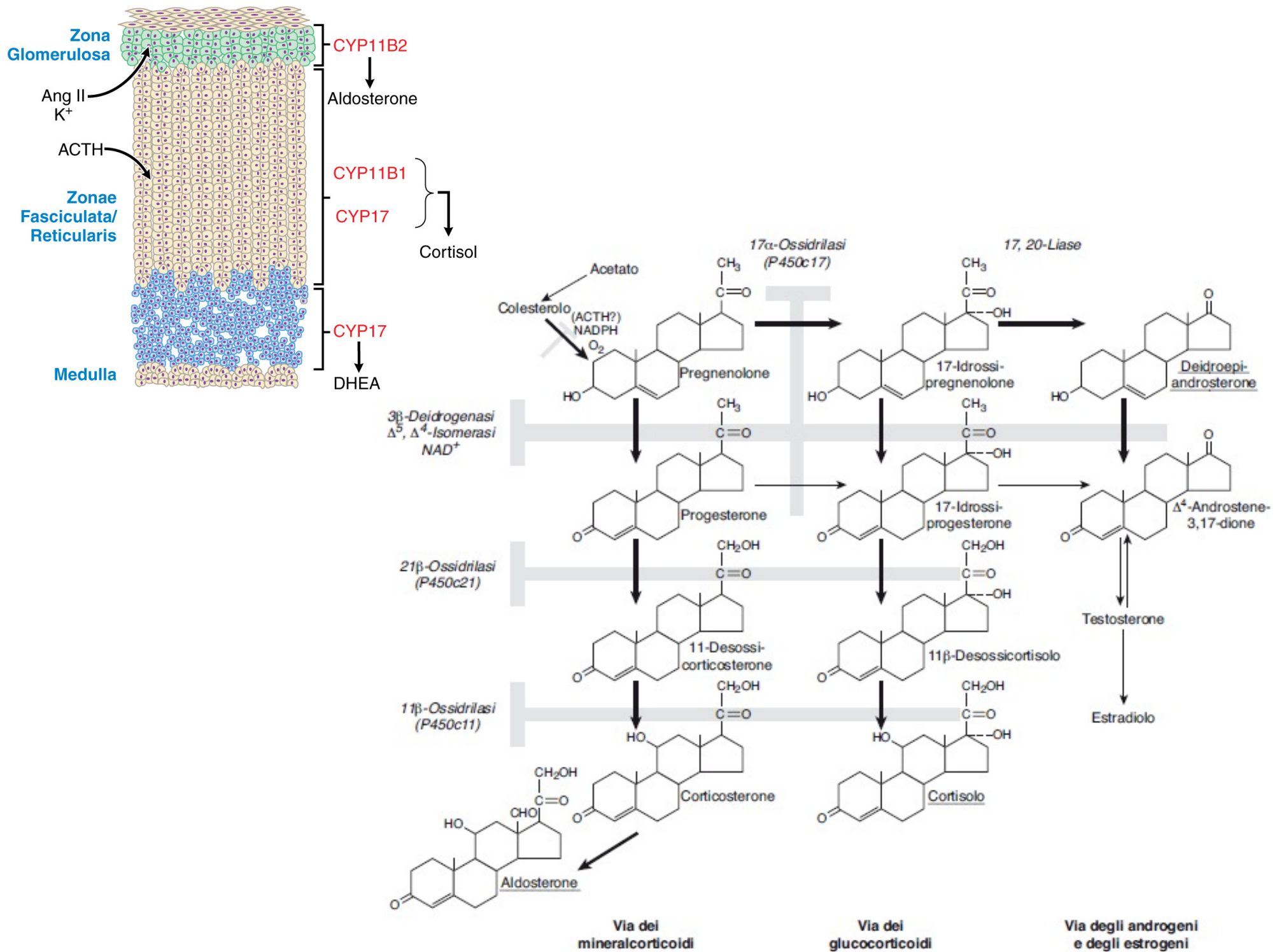
More than 30% of Americans have some form of acute or chronic pain.^{1,2} Among older adults, the prevalence of chronic pain is more than 40%.² Given the prevalence of chronic pain and its often disabling effects, it is not surprising that opioid analgesics are now the most commonly prescribed class of medications in the United States.³ In 2014 alone, U.S. retail pharmacies dispensed 245 million prescriptions for opioid pain relievers.^{4,5} Of these prescriptions, 65% were for short-term therapy (<3 weeks),⁶ but 3 to 4% of the adult population (9.6 million to 11.5 million persons) were prescribed longer-term opioid therapy.⁷ Although opioid analgesics rapidly relieve many types of acute pain and improve function, the benefits of opioids when prescribed for chronic pain are much more questionable.⁸

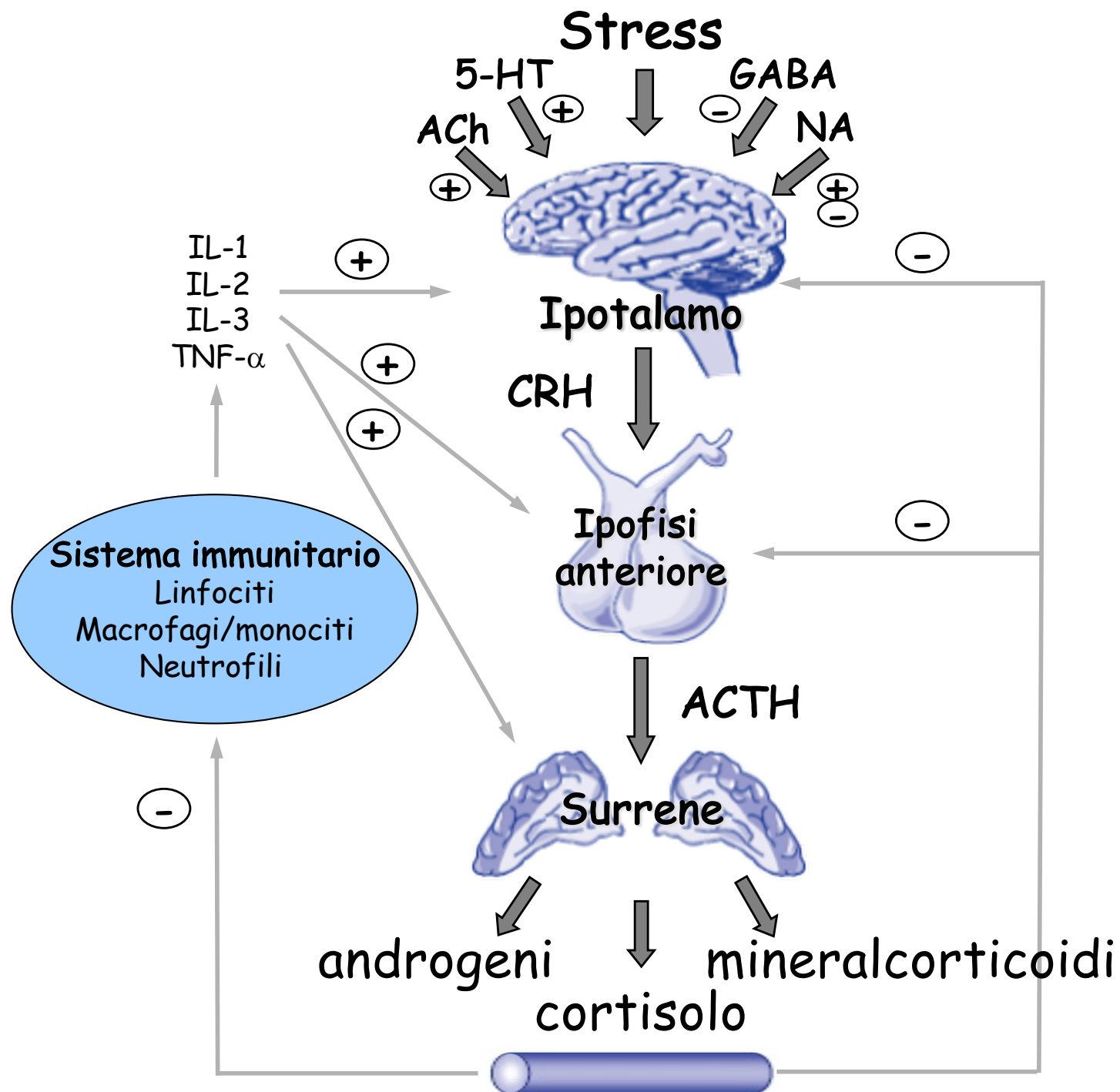
However, two major facts can no longer be questioned. First, opioid analgesics are widely diverted and improperly used, and the widespread use of the drugs has resulted in a national epidemic of opioid overdose deaths and addictions. More than a third (37%) of the 44,000 drug-overdose deaths that were reported in 2013 (the most recent year for which estimates are available) were attributable to pharmaceutical opioids; heroin accounted for an additional 19%. At the same time, there has been a parallel increase in the rate of opioid addiction, affecting approximately 2.5 million adults in 2014.⁹ Second, the major source of diverted opioids is physician prescriptions.^{10,11} For these reasons, physicians and medical associations have begun questioning prescribing practices for opioids, particularly as they relate to the management of chronic pain. Moreover, many physicians admit that they are not confident about how to prescribe opioids safely,¹² how to detect abuse or emerging addiction, or even how to discuss these issues with their patients.¹³

This review is not intended as clinical instruction in chronic pain management;

Negli USA 33000 morti
da overdose nel 2015

Glucocorticoidi



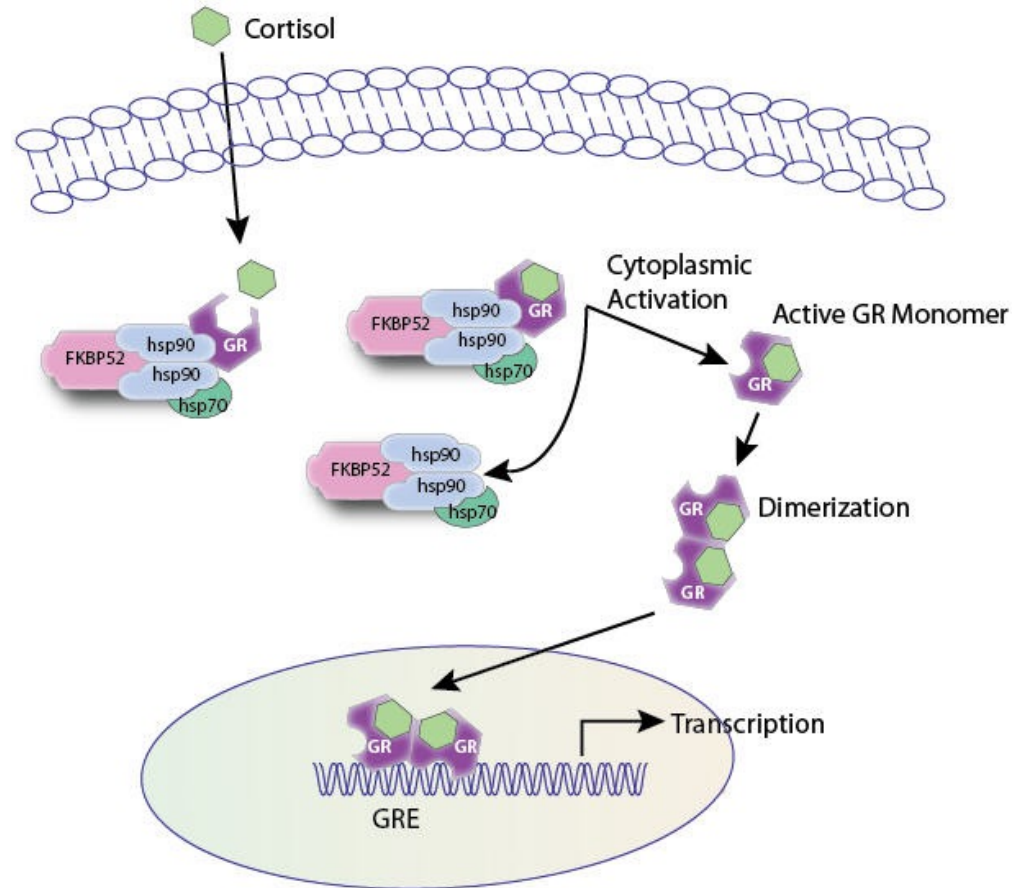


Velocità di secrezione giornaliera e livelli circolanti dei principali corticosteroidi endogeni

	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 μ g/100 ml	0.01 μ g/100 ml
Ore 16	4 μ g/100 ml	0.01 μ g/100 ml

CBG = Transcortina, o globulina legante i corticosteroidi

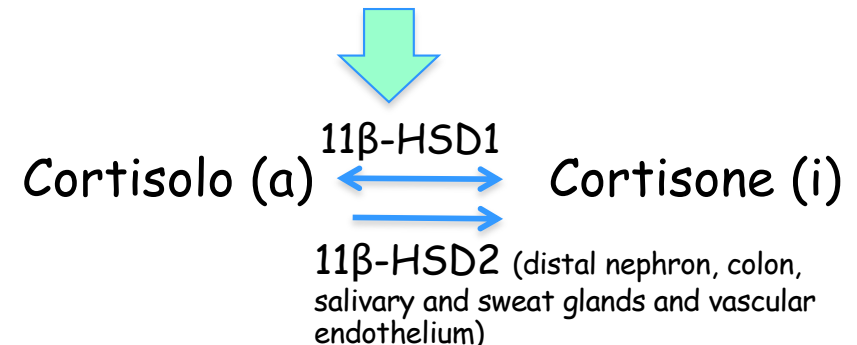
Diversi fattori regolano l'azione dei GC



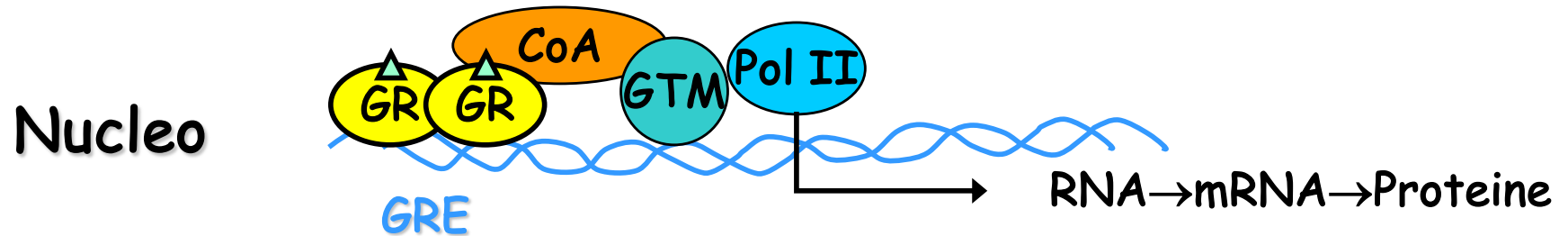
Concentrazione plasmatica

Densità tessuto specifica dei recettori (GR o MR)

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



Attivazione della trascrizione genica



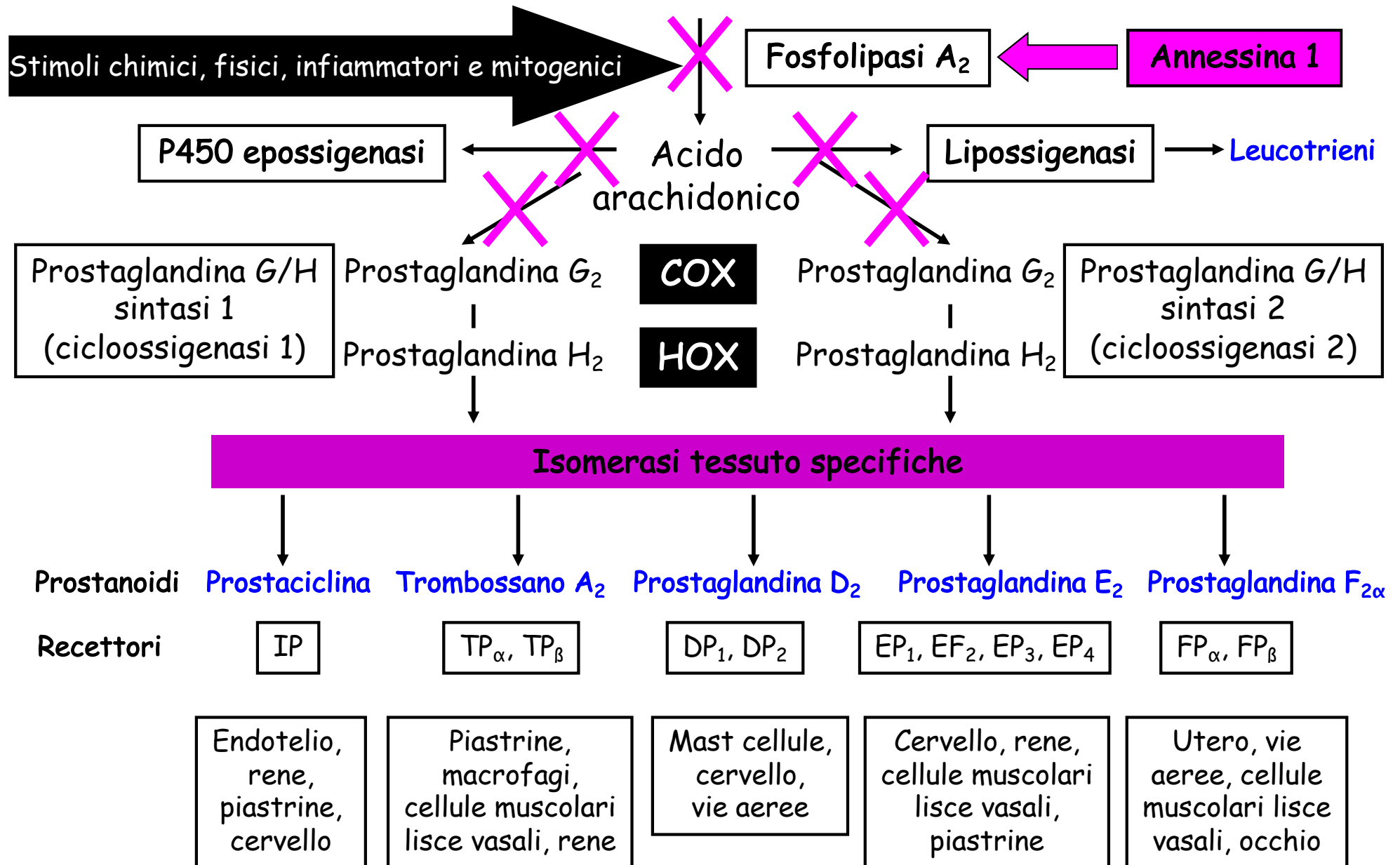
- Fosfoenol piruvato carbossichinasi
- Glucosio-6-fosfatasi
- Fruttosio-2,6-difosfatasi
- Tirosina amminotransferasi
- Triptofano ossigenasi
- Glicerolo fosfato deidrogenasi
- Feniletanolamina N-metil trasferasi

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

- Annessina I (lipocortina)

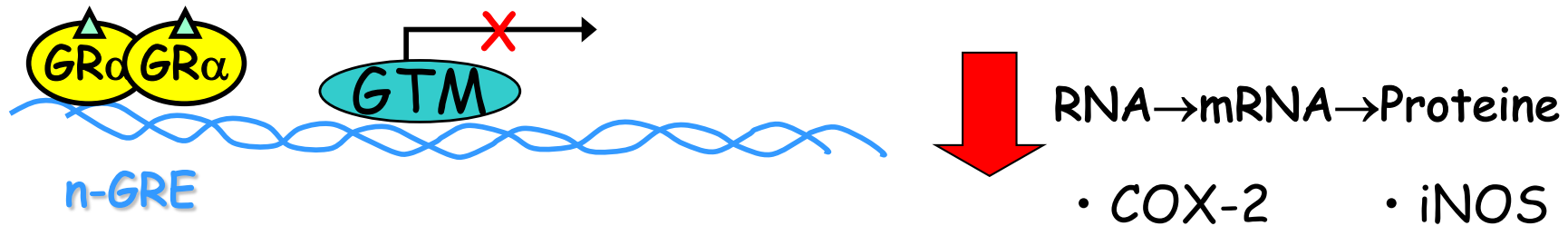
- Azione antiinfiammatoria

Membrana fosfolipidica

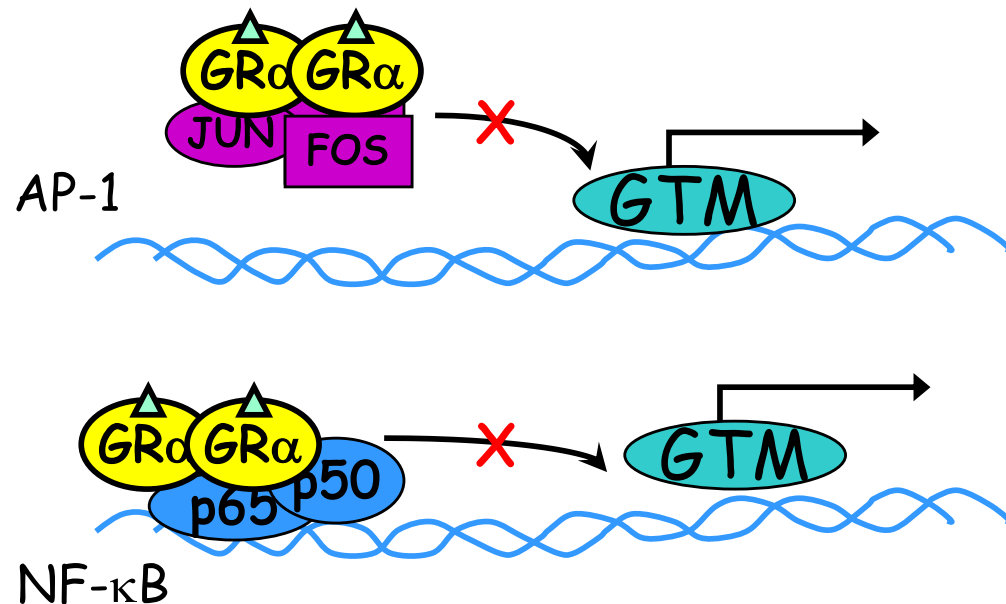


Inibizione della trascrizione genica

Nucleo



Interazione con altri fattori di trascrizione



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

**Mediatori dell' infiammazione
e della proliferazione**

Potenze relative e dosi equivalenti dei principali corticosteroidi

Composto	Potenza anti infiamm.	Potenza Na ⁺ 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

Effetti collaterali

- 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

Euforia

(sebbene alcune volte siano colti da depressione o sintomi psicotici, e labilità emotiva)

(Ipertensione endocranica benigna)

(Cataratte)

Gobba di bufalo

Faccia tonda con guance rossastre

(Ipertensione)

Aumento del grasso addominale

Assottigliamento della pelle

(Necrosi ischemica della testa del femore)

Gambe e braccia sottili: distruzione

Ecchimosi facili

Anche:

Osteoporosi

Tendenza all'iperglicemia

Bilancio dell'azoto negativo

Aumento dell'appetito

Aumento della sensibilità alle infezioni

Obesità

Scarsa cicatrizzazione delle ferite

Rang & Dale

Usi terapeutici

- Terapia sostitutiva
- Patologie reumatiche
- Patologie renali (sindrome nefrosica a lesioni minime)
- Patologie allergiche
- 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....)

- La soppressione dell'asse HPA deve essere considerata:
 - Nei pazienti che hanno assunto più di 20 mg di prednisone per 2 - 3 settimane

