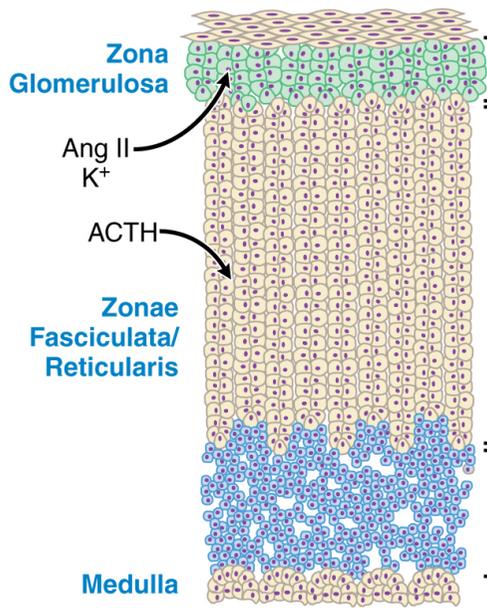


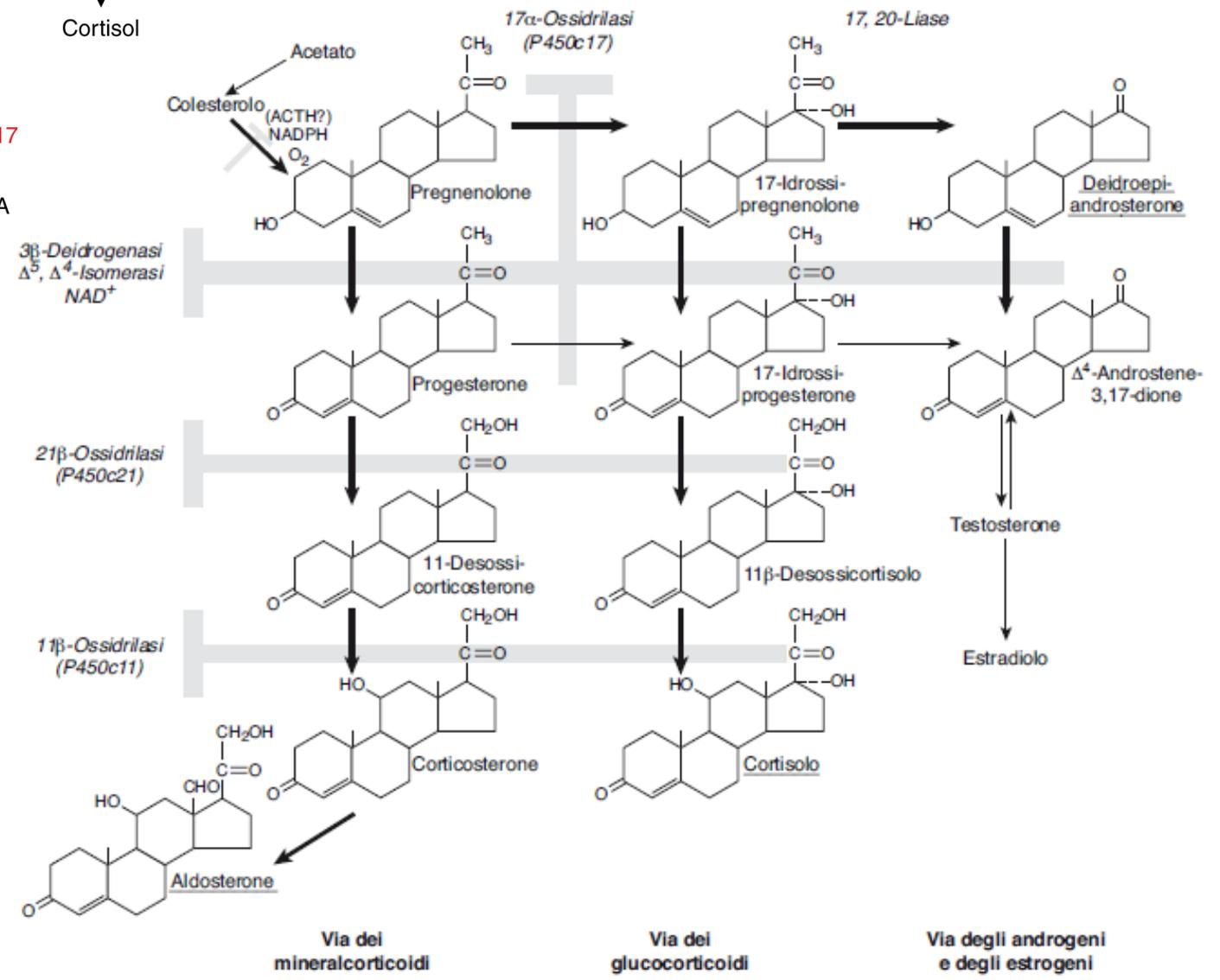
Glucocorticoidi

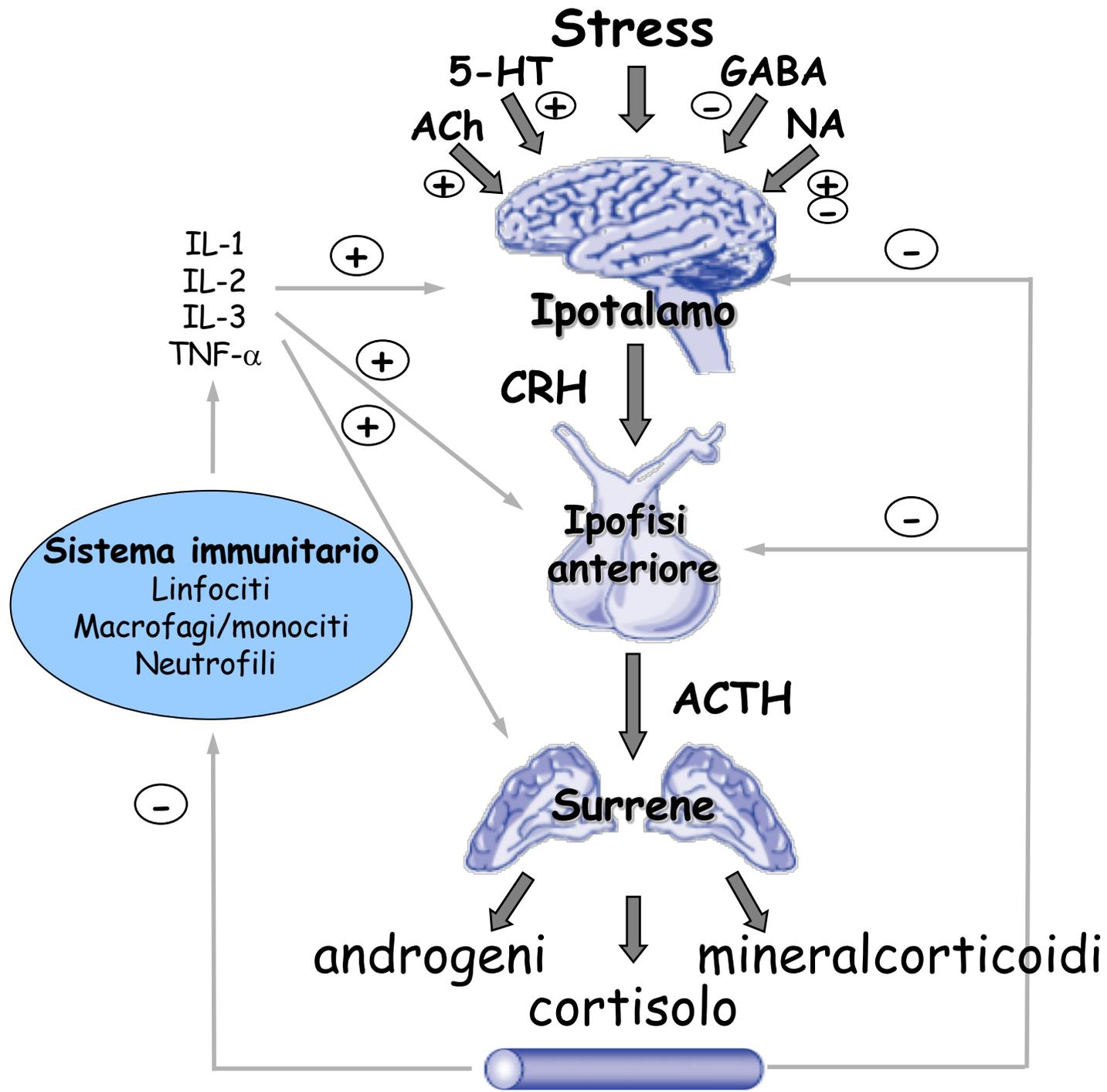


CYP11B2
 ↓
 Aldosterone

CYP11B1 }
 CYP17 }
 ↓
 Cortisol

CYP17
 ↓
 DHEA





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 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

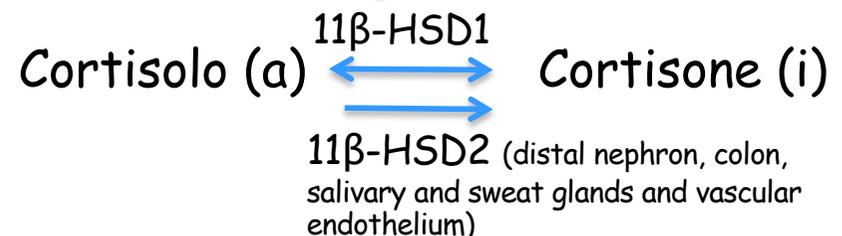
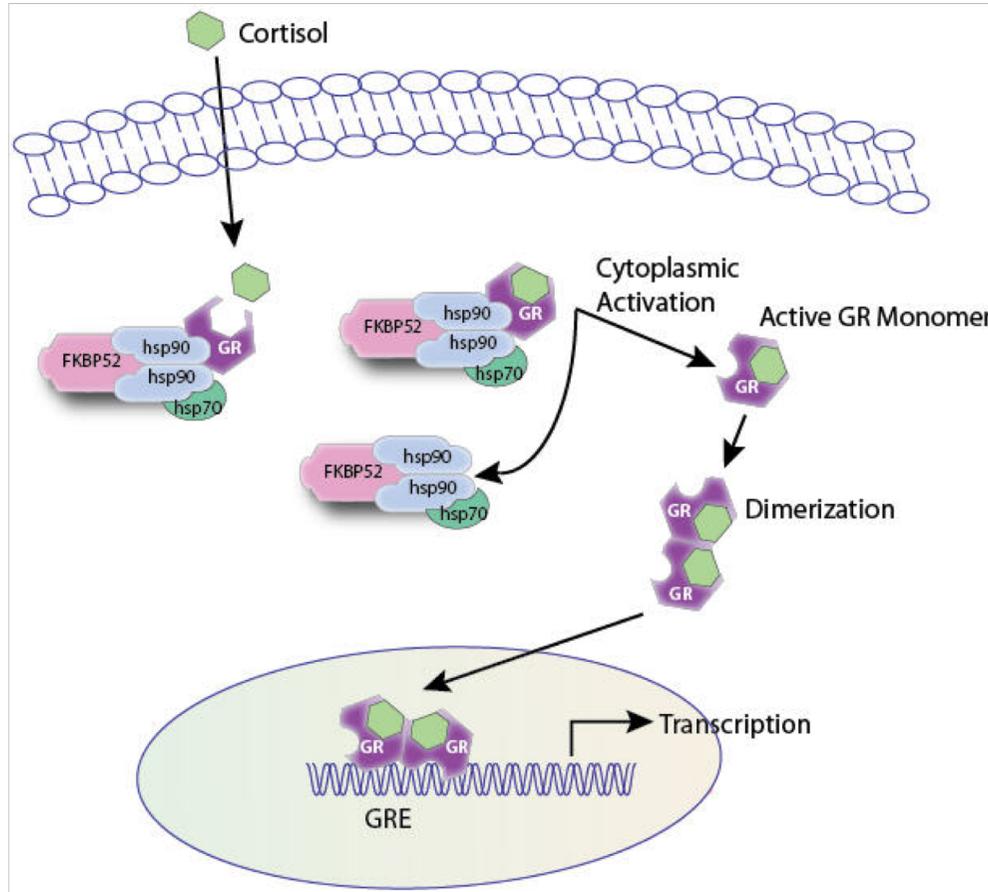
CBG = Transcortina, o globulina legante i corticosteroidi

Diversi fattori regolano l'azione dei GC

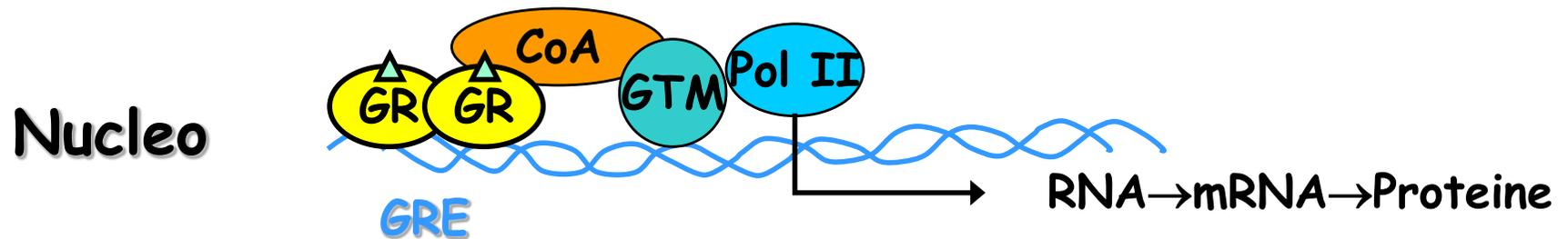
Concentrazione plasmatica

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



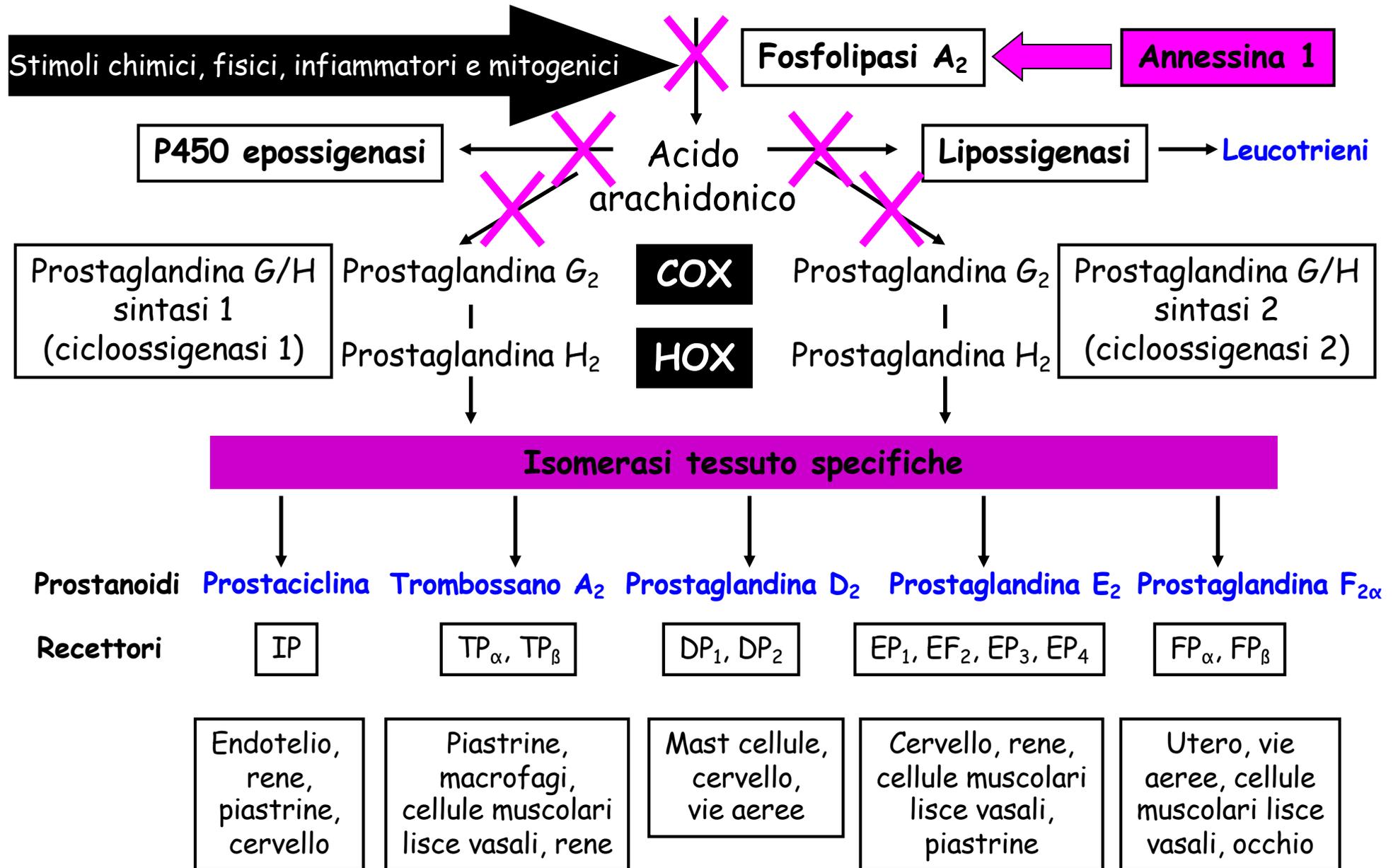
- Fosfoenol piruvato carbossichinasi
- Glucosio-6-fosfatasi
- Fruttosio-2,6-difosfatasi
- Tirosina amminotransferasi
- Triptofano ossigenasi
- Glicerolo fosfato deidrogenasi
- Feniletanolamina N-metil trasferasi

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

- Annessina I (lipocortina)

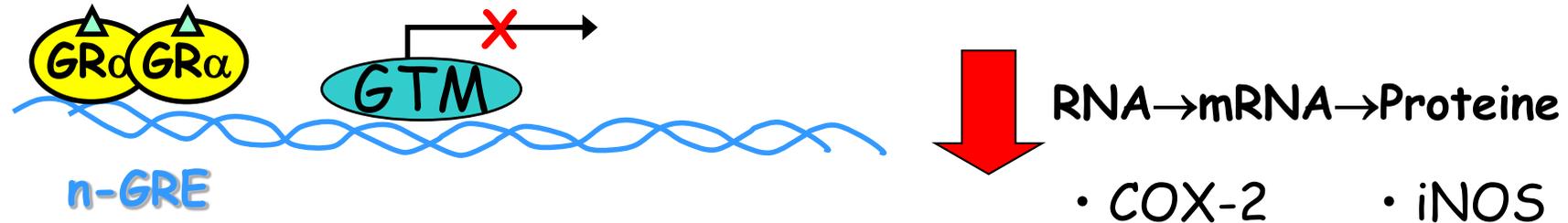
- **Azione antiinfiammatoria**

Membrana fosfolipidica

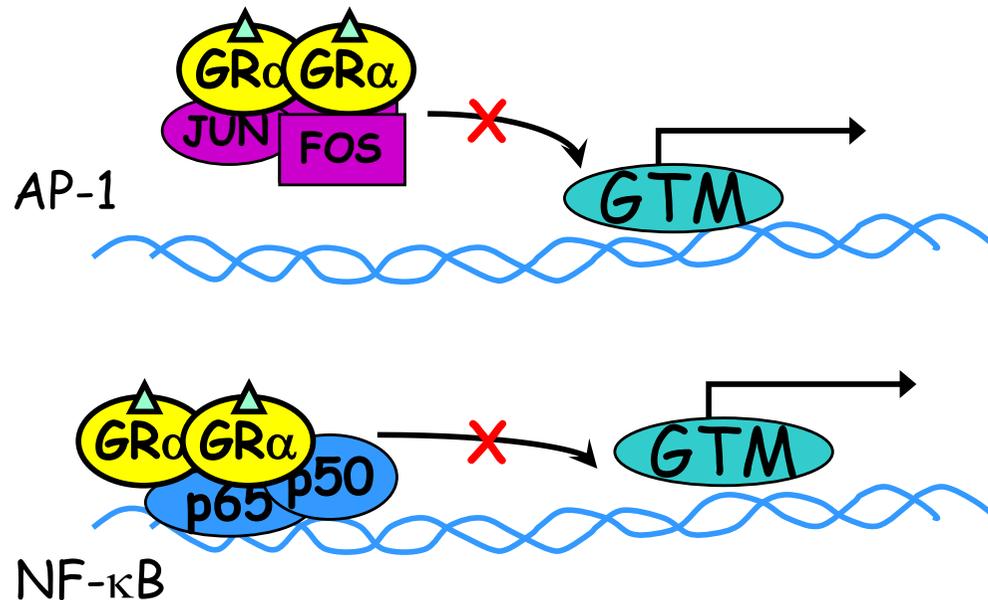


Inibizione della trascrizione genica

Nucleo



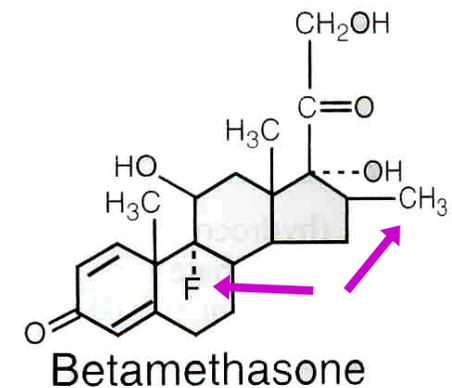
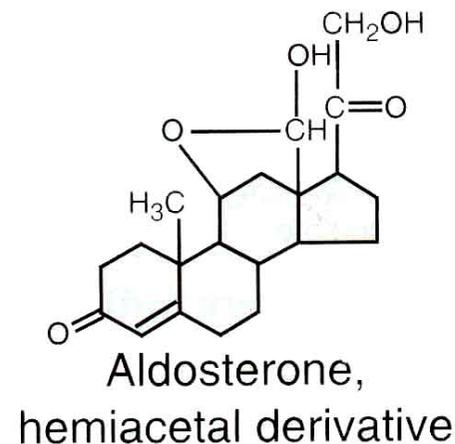
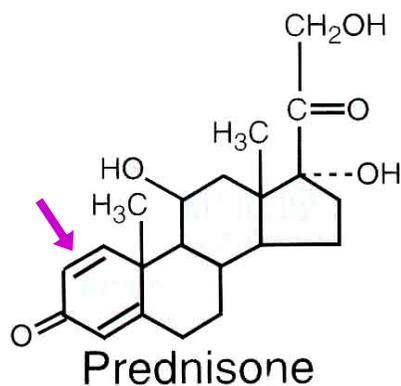
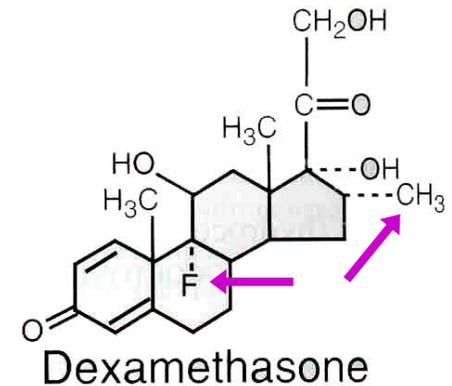
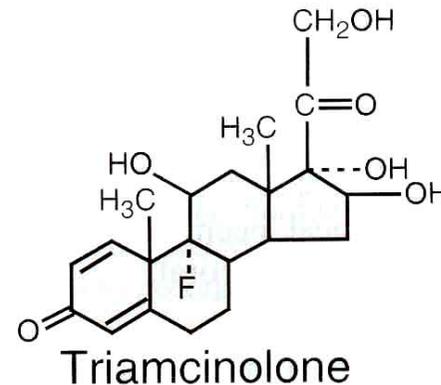
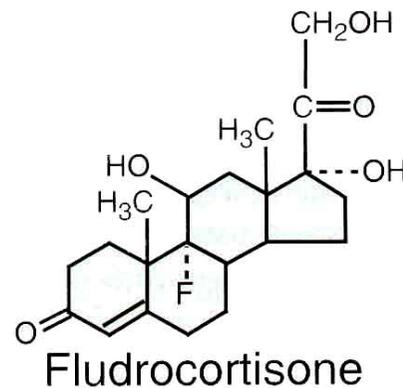
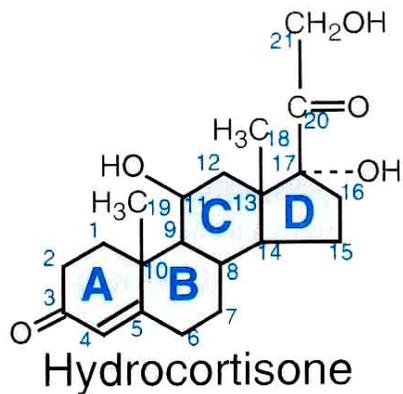
Interazione con altri fattori di trascrizione



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

Mediatori dell'inflammatione e della proliferazione

Struttura dei corticosteroidi naturali e di alcuni derivati sintetici



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

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)

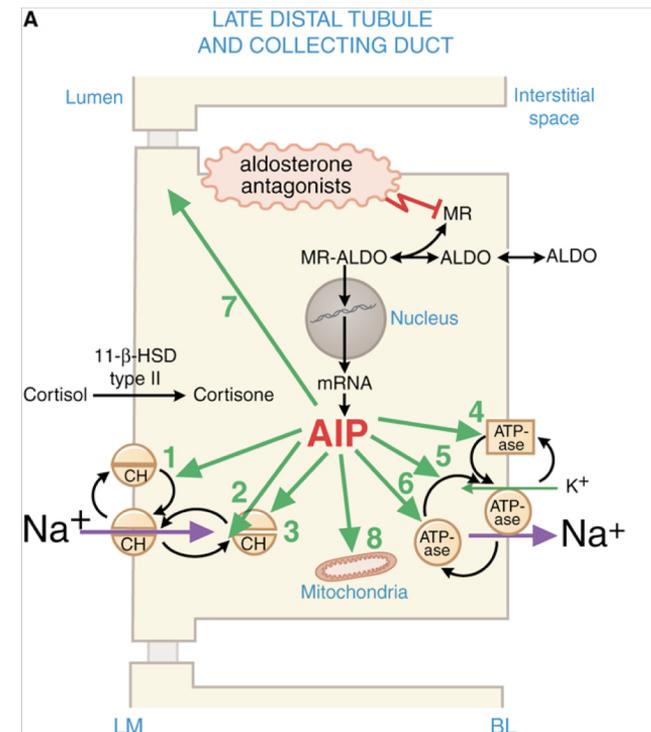
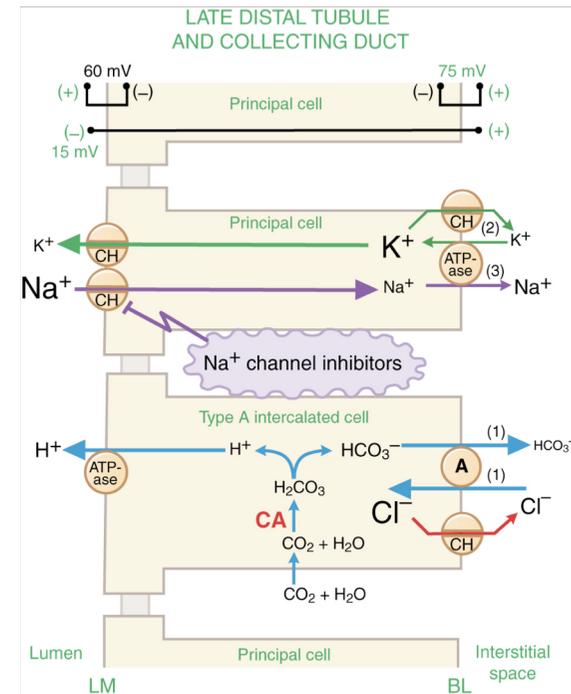
Azioni metaboliche.

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

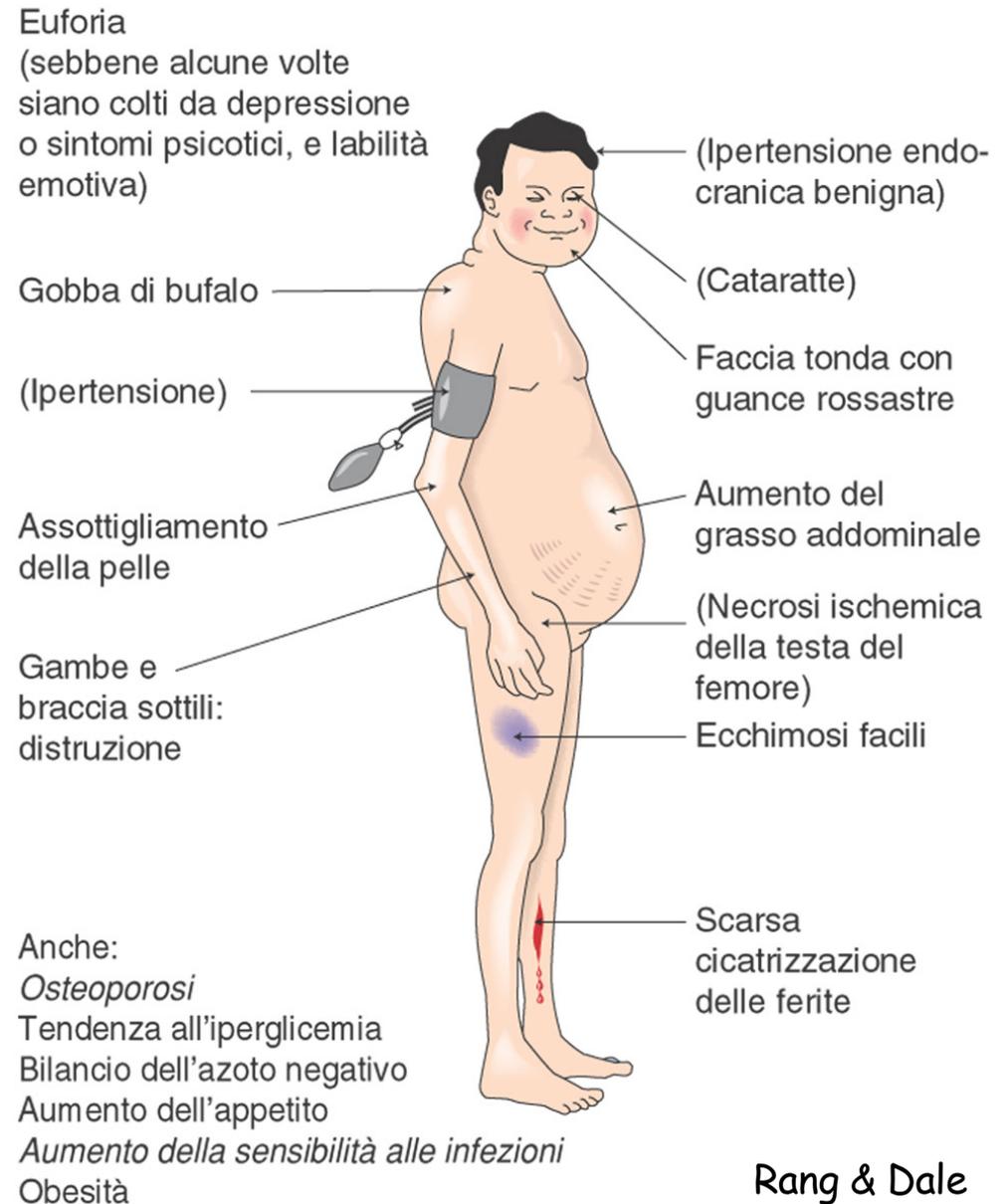
Bilancio idroelettrolitico

- 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^{++}



Effetti collaterali

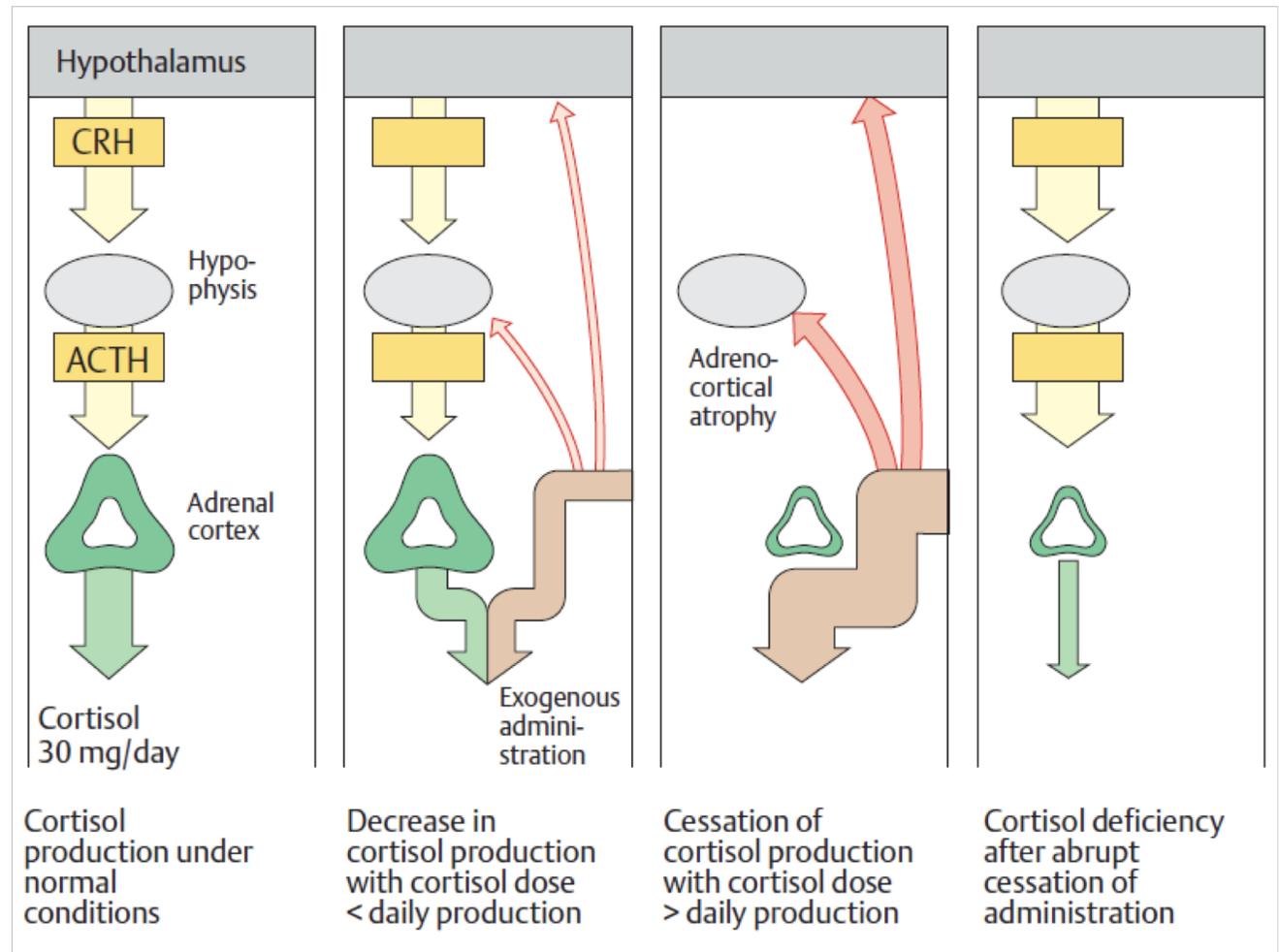
- SNC: pseudotumor cerebri, disturbi psichiatrici
- Oculari: glaucoma, cataratta subcapsulare posteriore
- Cardiovascolari/renali: ipertensione, ritenzione di Na⁺ e idrica, edema, alcalosi ipokaliemica, fibrillazione atriale
- Gastrointestinali: ulcera, emorragie (in associazione con FANS)
- Muscoloscheletrici: 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



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



Prevenzione dell'insufficienza corticosurrenalica

- Nei pazienti che escono da una terapia corticosteroidica protratta per via sistemica con dosi medio-alte da non più di 6-9 mesi: in caso di stress prevedibile
- 25 mg/die di idrocortisone per interventi chirurgici minori
- 100-150 mg/die (in infusione e.v. continua) per interventi chirurgici maggiori

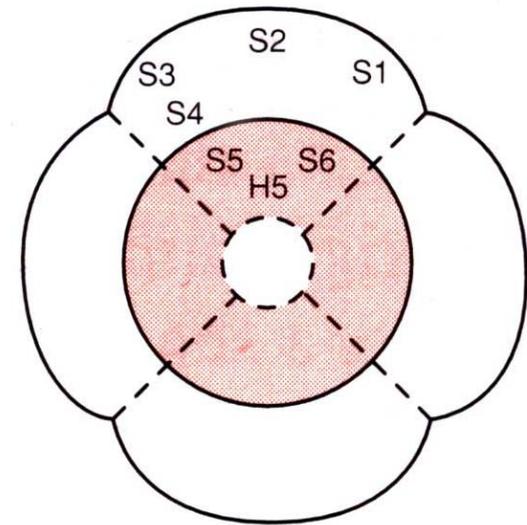
Anestetici locali

- Bloccano la conduzione prevenendo l'aumento della permeabilità al Na^+ delle membrane eccitabili, aumento che si produce in seguito alla depolarizzazione di membrana.
- Questa azione si esplica attraverso una interazione diretta con i canali al Na^+ voltaggio dipendenti.
- La loro azione è reversibile e il loro impiego è seguito dal ripristino completo della funzione nervosa, senza che si manifestino segni di danni strutturali a carico delle fibre o delle cellule nervose.

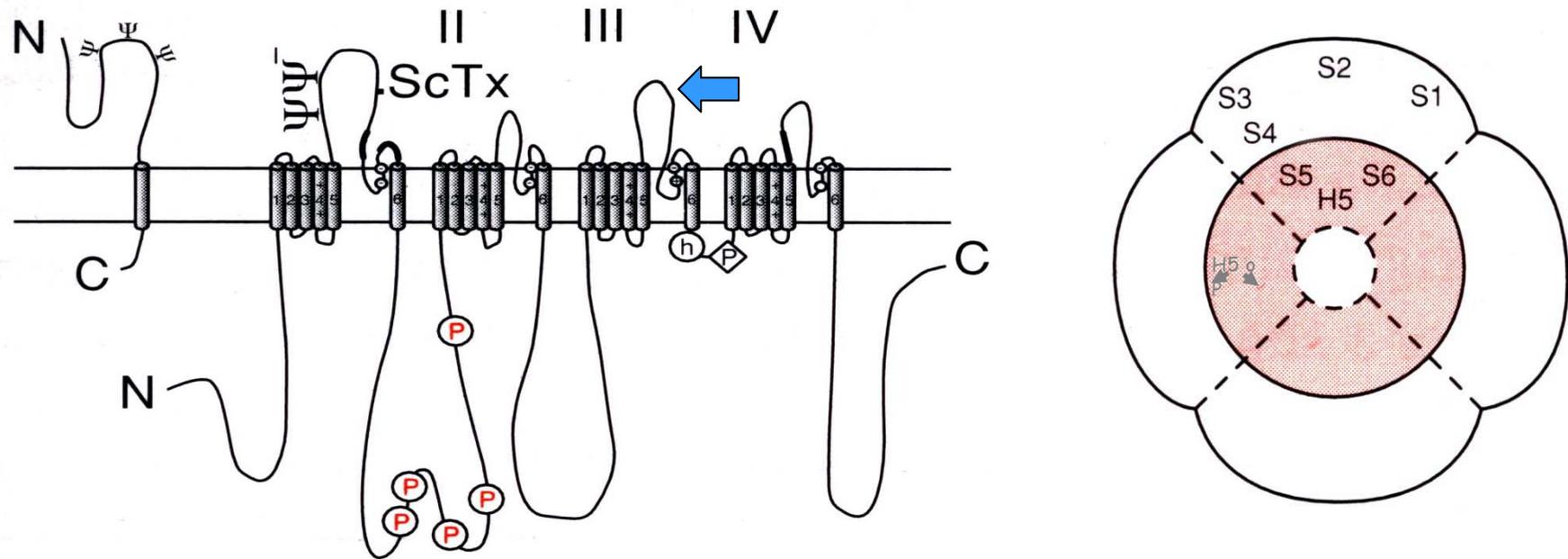
Canali al sodio

- I canali al Na^+ voltaggio dipendenti sono responsabili della fase di depolarizzazione del potenziale d'azione
- Possono contribuire a determinare la soglia del potenziale d'azione ed influenzare la sequenza di scarica dei neuroni
- Sembrano intervenire anche nella modulazione del rilascio dei neurotrasmettitori

Canali ionici voltaggio dipendenti



- Lo stimolo per l'apertura del canale è rappresentato da una variazione di voltaggio a cavallo della membrana plasmatica, che viene sentita da una struttura transmembranaria, il “sensore del voltaggio”.

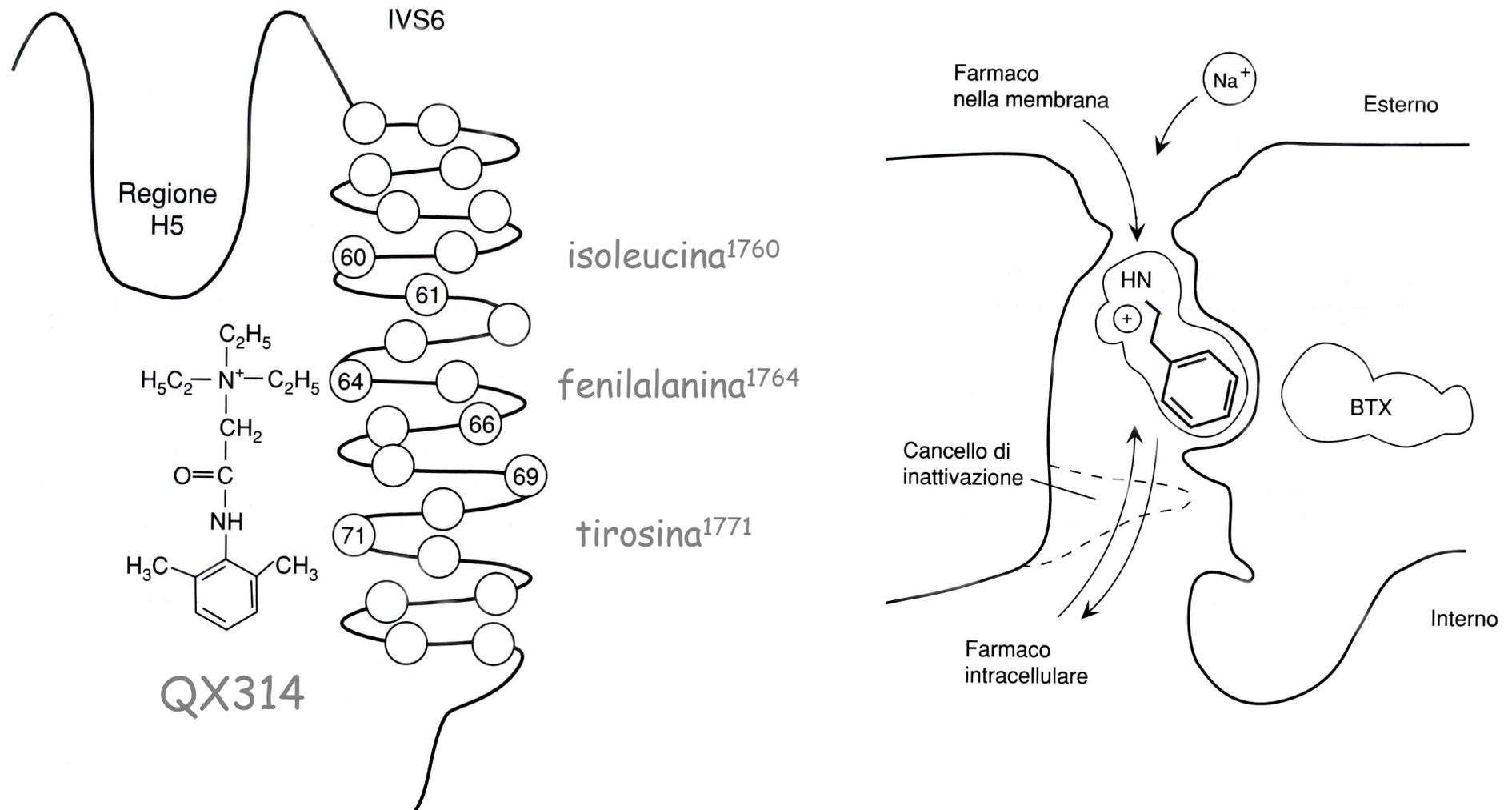


- Il tratto che congiunge i segmenti transmembranari S5 ed S6 contiene una sequenza di una ventina di aminoacidi (H5 o P) che si insinua al centro dell'anello formato dagli altri segmenti e che forma il contorno della regione centrale del poro attraverso il quale passano gli ioni. A livello di tale regione si trovano i determinanti molecolari del filtro di selettività dove avviene la discriminazione tra le diverse specie ioniche.

Canali al sodio

- La permeabilità dei canali al Na^+ voltaggio dipendenti è bifasica:
 - Rapidissimo aumento in risposta alla depolarizzazione (attivazione)
 - Riduzione a livelli basali nell'arco di 1 msec nonostante la continua depolarizzazione (inattivazione)

Meccanismo molecolare di blocco dei canali al sodio



Anestetici locali

- Aminoesteri
 - Procaina, benzocaina, tetracaina; elevata frequenza di reazioni allergiche, sono poco usati
- Amidi
 - Lidocaina, mepivacaina, bupivacaina, artocaina....

Suscettibilità al blocco delle diverse fibre nervose

Fibre	Funzione	Mielina	Diametro (μm)	Sensibilità
A				
$A\alpha$	Motorie e propiocezione	Sì	6-22	+
$A\beta$	Motorie e propiocezione	Sì	6-22	+
$A\gamma$	Tono muscolare	Sì	3-6	++
$A\delta$	Dolore, temperatura, tatto	Sì	1-4	+++
B	Visceromotorie, vasomotorie, pilomotorie	Sì	<3	++++
C				
Simpatiche	Visceromotorie, vasomotorie, pilomotorie	No	0.3-1.3	++++
Radici dorsali	Dolore, temperatura, tatto	No	0.4-1.2	++++

Anestetici locali

- Utilizzati spesso con l'aggiunta di un vasocostrittore (adrenalina) che rallenta l'assorbimento nel circolo sistemico prolungando l'azione in sede locale e riducendo la tossicità.
- L'aggiunta del vasocostrittore deve essere considerata con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari, disfunzioni tiroidee...

Anestetici locali

- Gli anestetici locali senza vasocostrittore possono essere impiegati per interventi di breve durata, o per anestesie di blocco del nervo alveolare inferiore, dove la presenza del vasocostrittore è meno importante rispetto all'anestesia per infiltrazione. Queste soluzioni inoltre possono essere utili quando, anche in accordo con il parere del medico curante, l'impiego del vasocostrittore deve essere evitato, come in presenza di gravi patologie ischemiche o in un recente infarto miocardico.

Tabella II. Durata d'azione media dei vari anestetici utilizzati in odontoiatria

<i>Farmaco</i>	<i>Infiltrazione mascellare</i>		<i>Blocco alveolare inferiore</i>	
	<i>Polpa</i>	<i>Tessuti molli</i>	<i>Polpa</i>	<i>Tessuti molli</i>
Articaina 4% con epinefrina 1:100.000 o 1:200.000	60	190	90	230
Bupivacaina 0.5% epinefrina 1:200.000	40	340	240	440
Lidocaina 2% con epinefrina 1:50.000 o 1:100.000	60	170	85	190
Mepivacaina 2% con leconordefrina 1:20.000	50	130	75	185
Mepivacaina 3%	25	90	40	165
Prilocaina 4% con epinefrina 1:200.000	40	140	60	220
Prilocaina 4%	20	105	55	190

Anestetici locali

- Effetti collaterali:
 - Sul SNC: eccitazione, convulsioni, a cui può subentrare una fase di depressione con blocco del centro del respiro
 - Sul sistema cardiovascolare: depressione miocardica e vasodilatazione
 - Reazioni allergiche (più frequenti con gli esteri)

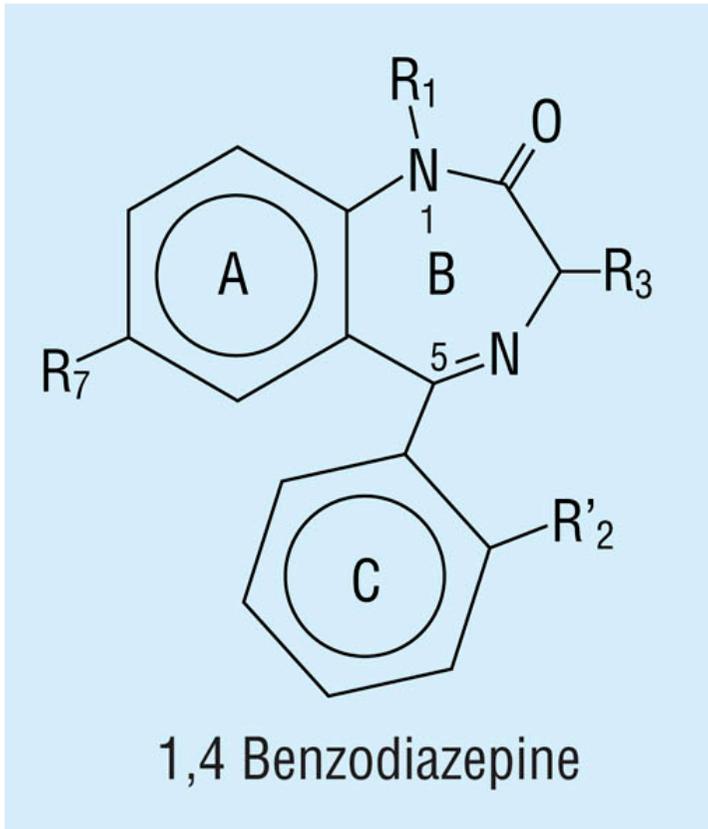
Ansiolitici e ipnotici

- Sono tra i farmaci più frequentemente prescritti
- Nei paesi sviluppati sono utilizzati regolarmente da più del 10% della popolazione

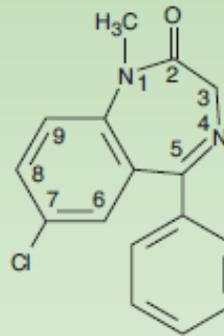
Ansiolitici e ipnotici

- **Benzodiazepine**
- Z compounds
- Buspirone (agonista dei recettori 5-HT_{1A})
- β -bloccanti (riducono alcuni sintomi somatici dell'ansia, sudore, tremore, tachicardia...)
- (Barbiturici)

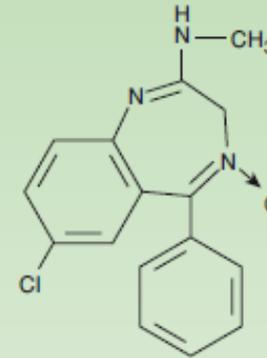
BENZODIAZEPINE



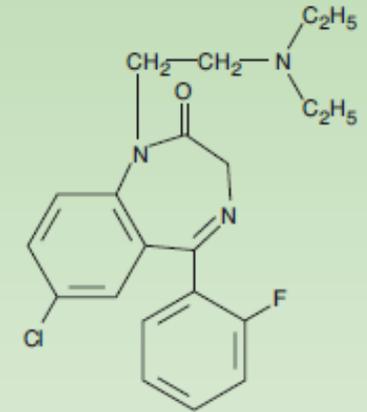
B: anello diazepinico



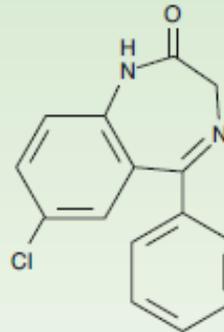
Diazepam (Valium..)



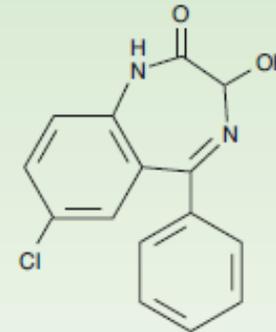
Clordiazepossido (Librium..)



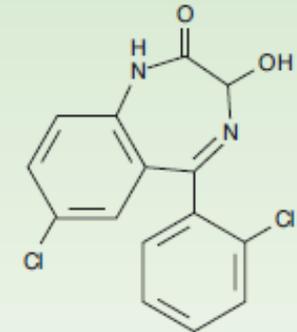
Flurazepam (Dalmador..)



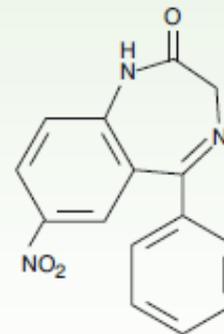
Desmetildiazepam



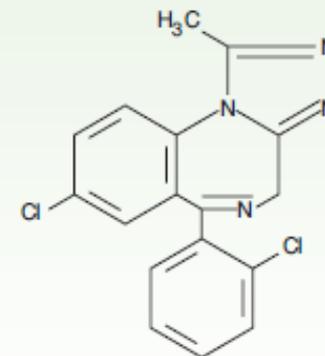
Oxazepam (Serpax..)



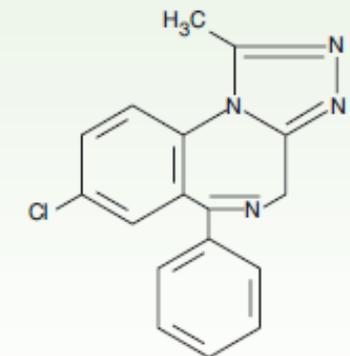
Lorazepam (Tavor..)



Nitrazepam (Mogadon..)



Triazolam (Halcion..)

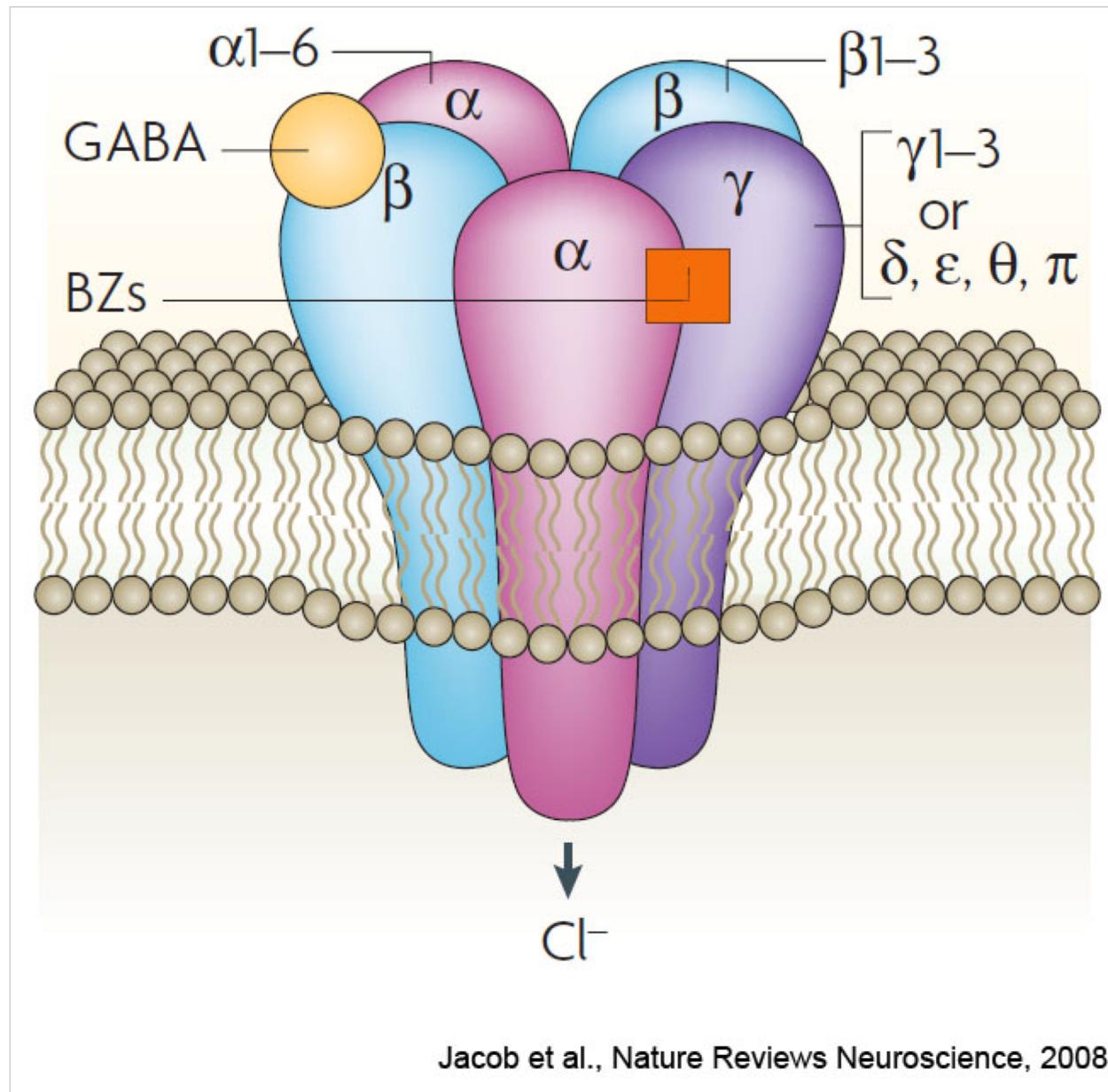


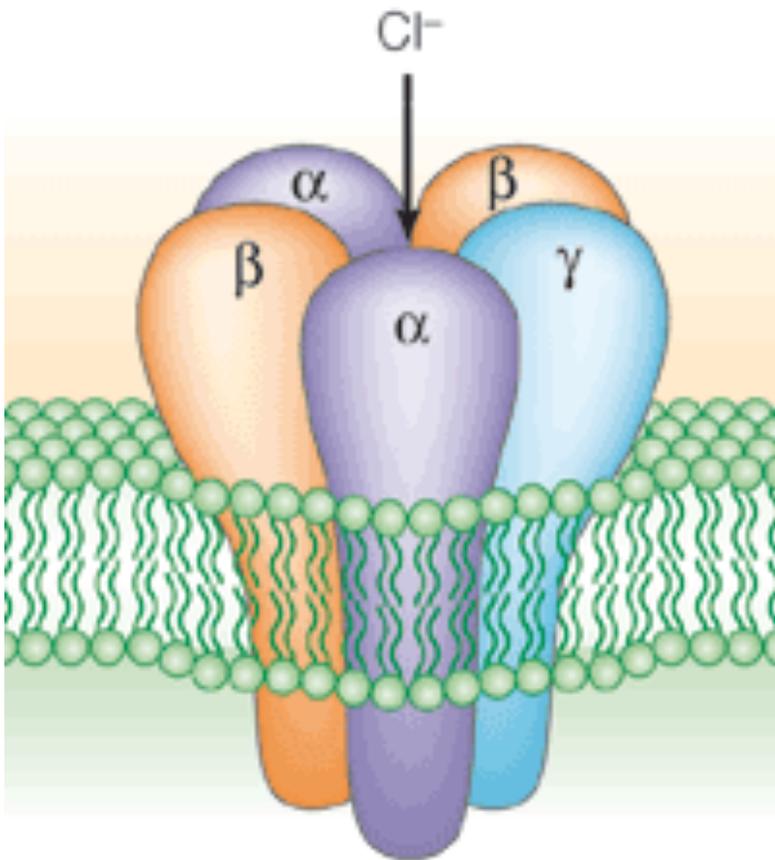
Alprazolam (Xanax..)

Benzodiazepine in commercio in Italia

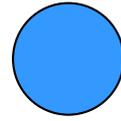
lorazepam flunitrazepam ketazolam
diazepam alprazolam midazolam
oxazepam clobazam
nordazepam triazolam clonazepam
nitrazepam clorazepato
clordiazepossido lormetazepam
estazolam prazepam
flurazepam brotizolam delorazepam

Recettore $GABA_A$

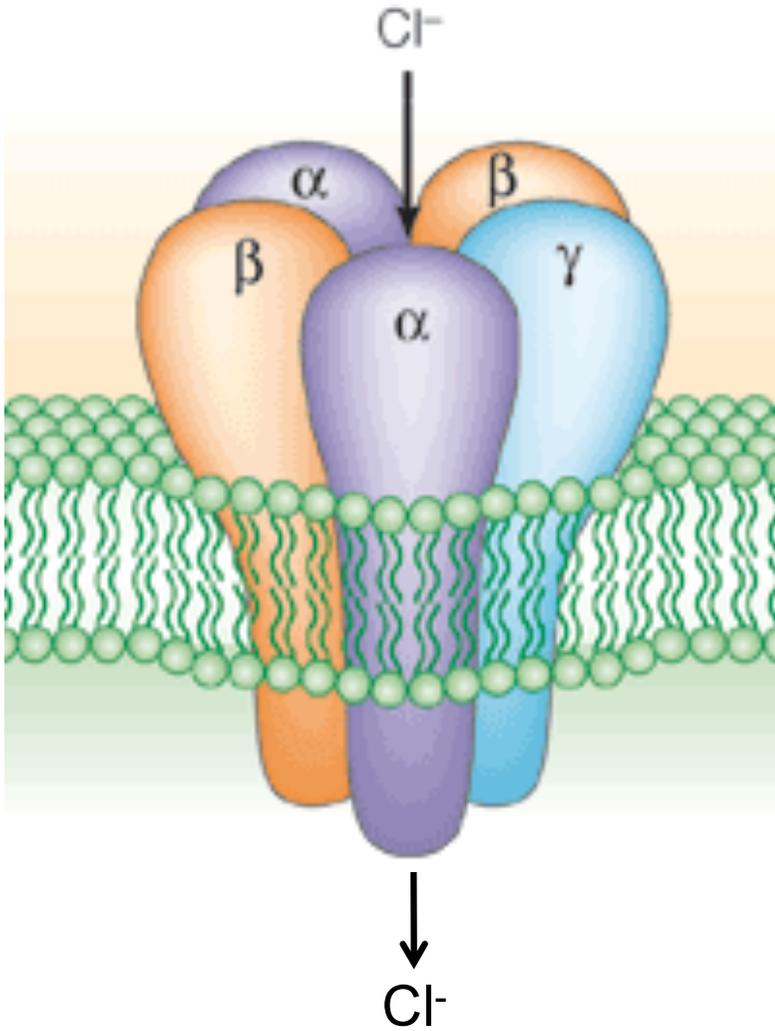




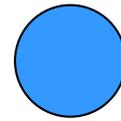
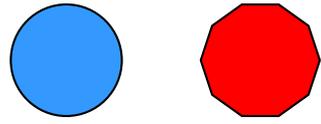
Recettore $GABA_A$ inattivo;
il canale al cloro è chiuso



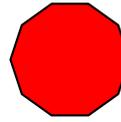
GABA



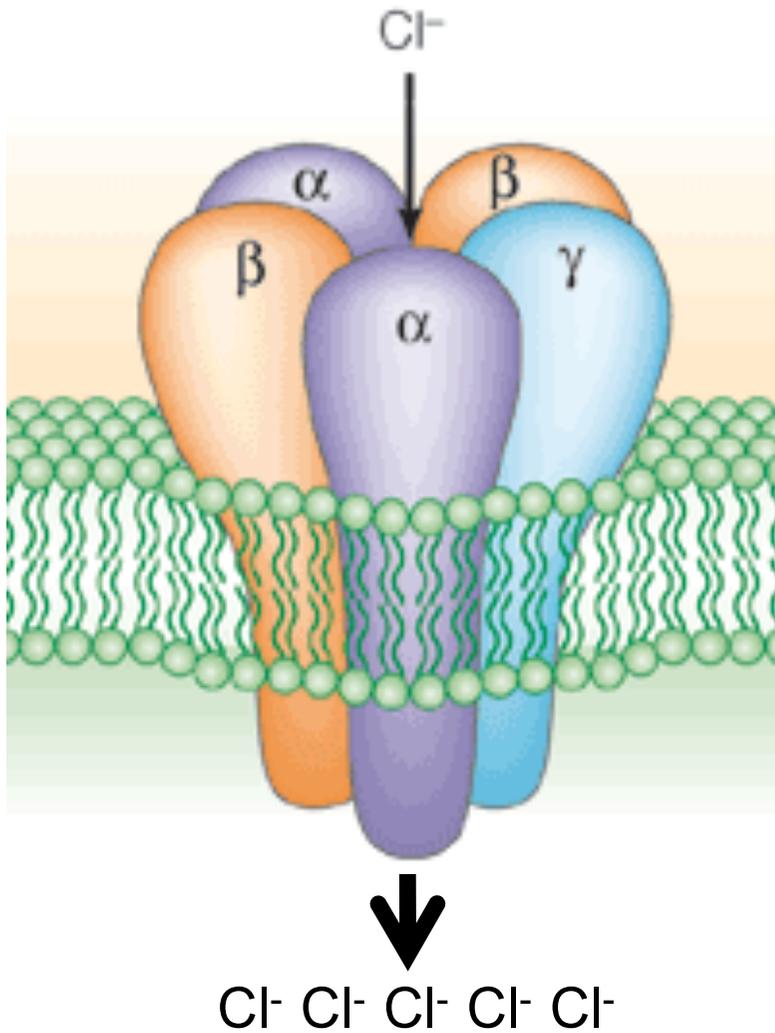
Il legame con il GABA causa l'apertura del canale al cloro e provoca iperpolarizzazione della cellula



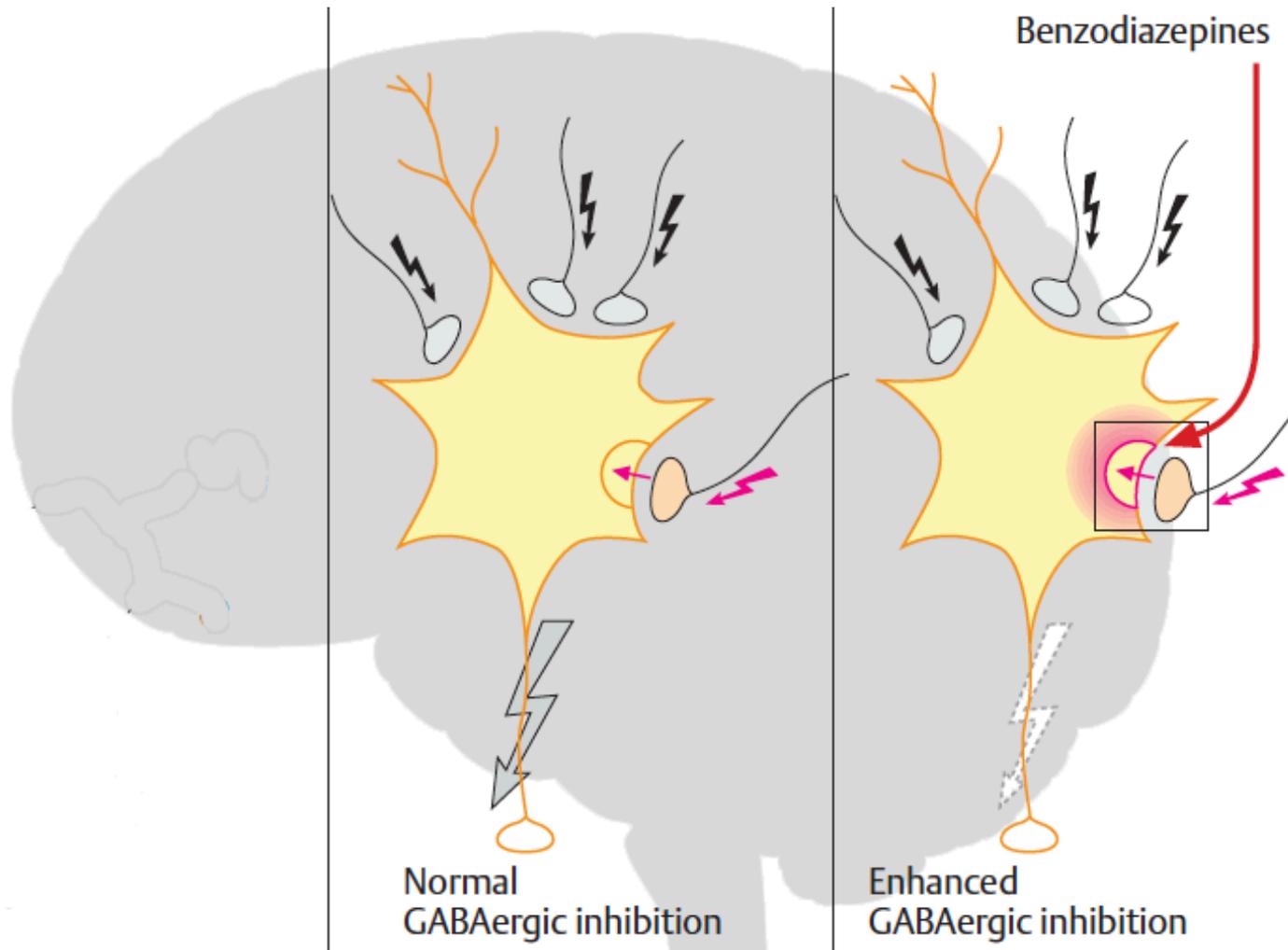
GABA



benzodiazepine



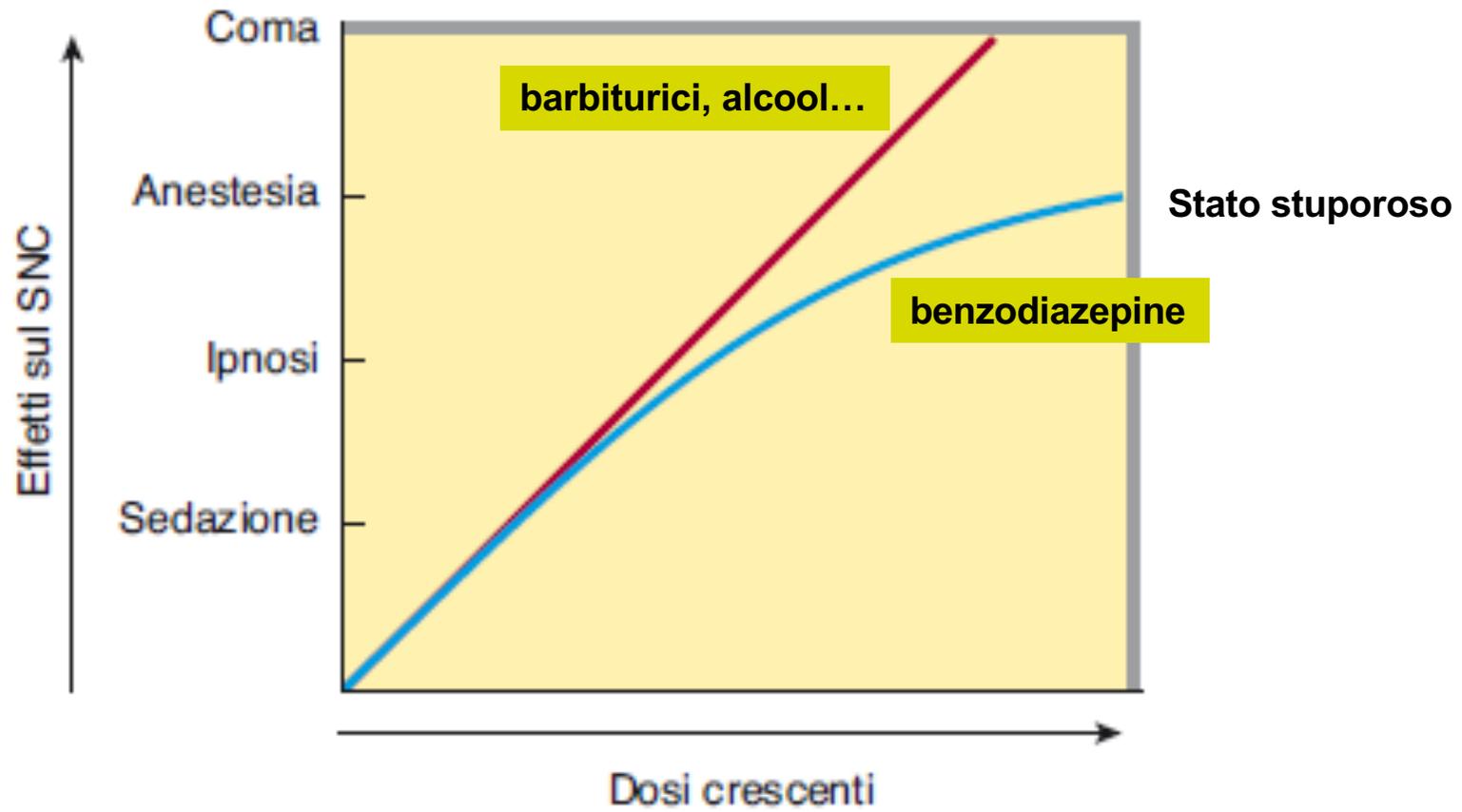
Le benzodiazepine potenziano il legame del GABA causando una maggior entrata di ioni cloruro. Si ha una iperpolarizzazione della cellula che rende più difficile la depolarizzazione e riduce l'eccitabilità neuronale.



Le benzodiazepine potenziano l'inibizione *GABA*ergica a tutti i livelli del nevrassa, compresi midollo spinale, ipotalamo, substantia nigra, corteccia cerebellare e corteccia cerebrale.

Azioni farmacologiche delle benzodiazepine

- Sedazione, riduzione dell'ansia e dell'aggressività accompagnate da una certa depressione delle funzioni psicomotorie e neurocognitive
- Ipnosi (diminuzione del tempo di latenza prima dell'inizio del sonno, aumento della durata dello stadio 2 del sonno NREM, diminuzione della durata del sonno REM)
- Effetto miorilassante
- Amnesia anterograda
- Azione anticonvulsivante (clonazepam e diazepam)



Azioni farmacologiche delle benzodiazepine

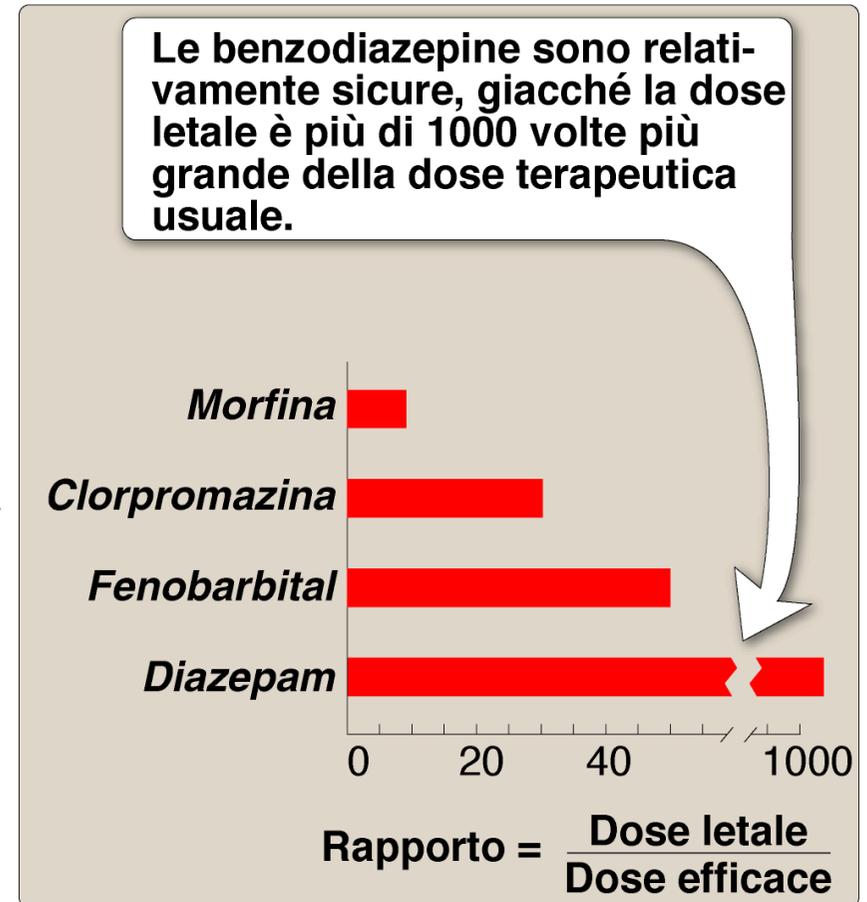
- Sedazione, riduzione dell'ansia e dell'aggressività accompagnate da una certa depressione delle funzioni psicomotorie e neurocognitive
- Ipnosi (diminuzione del tempo di latenza prima dell'inizio del sonno, aumento della durata dello stadio 2 del sonno NREM, diminuzione della durata del sonno REM)
- **Effetto miorilassante**
- **Amnesia anterograda**
- **Azione anticonvulsivante (clonazepam e diazepam)**

Benzodiazepine: effetti collaterali

- Sonnolenza, confusione, amnesia, difetti nella coordinazione; sono la causa più comune di stati confusionali, cadute e lesioni nell'anziano, compromissione della capacità di guida
- Effetti cardiovascolari minimi nei soggetti sani; per somministrazioni e.v. e dosi elevate ipotensione e ipoventilazione
- Effetti rari: nausea e alterazioni dell'appetito, visione confusa, euforia, depersonalizzazione e incubi notturni
- Effetto paradossale, raro (< 5%), più frequente nei consumatori a scopo ricreativo, soggetti con disturbi della personalità, bambini, dosaggi elevati.
- Aumentato rischio di demenza?

Benzodiazepine: effetti collaterali

- Sovradosaggio acuto
 - Tossicità scarsa, sonno prolungato
 - In associazione con altri depressori possono causare inibizione del centro del respiro
- *Tolleranza (modificazioni recettoriali)*
- Dipendenza
 - Fisica (sindrome da astinenza, insonnia, ansietà, tremori, vertigini)
 - Psicica



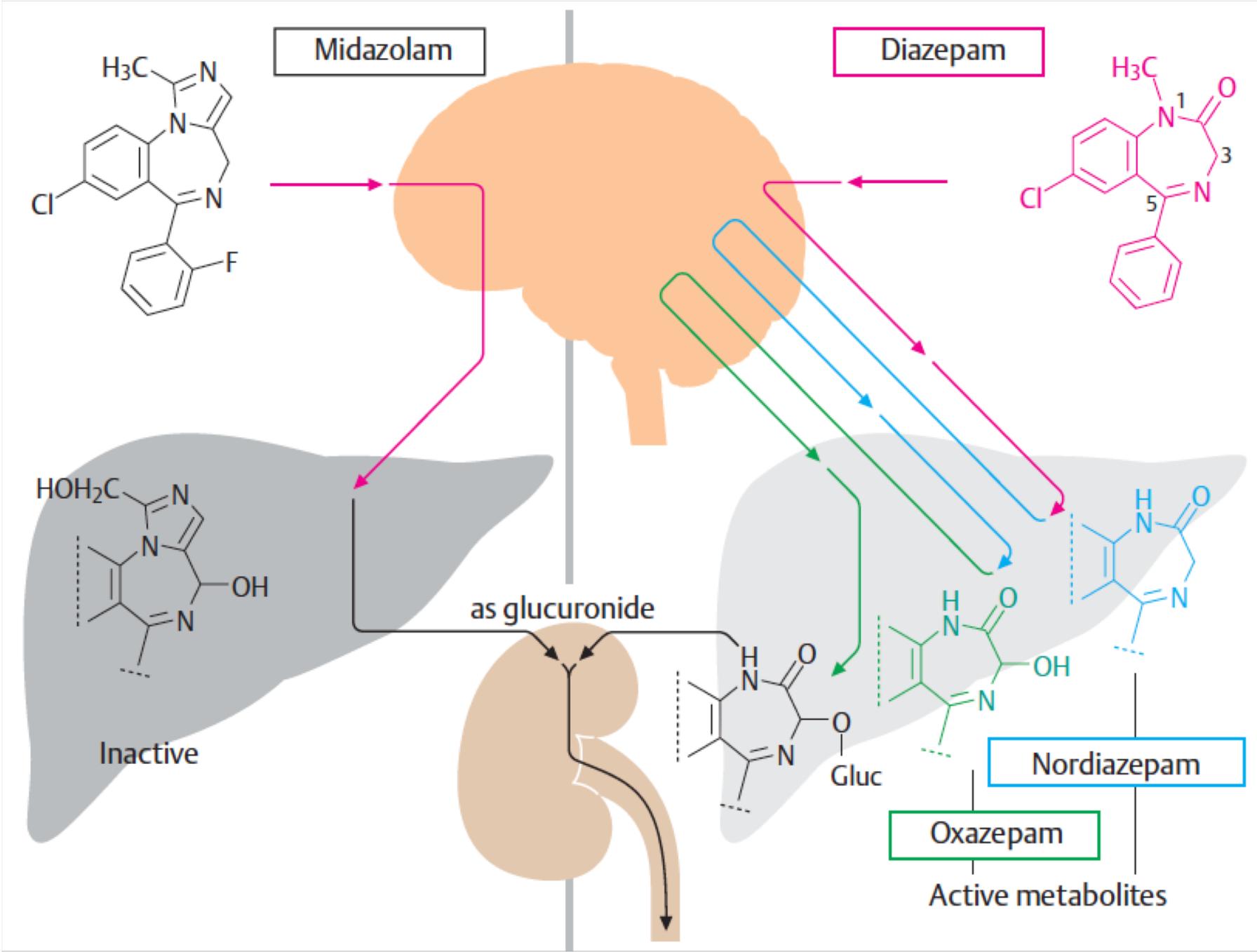
Controindicazioni

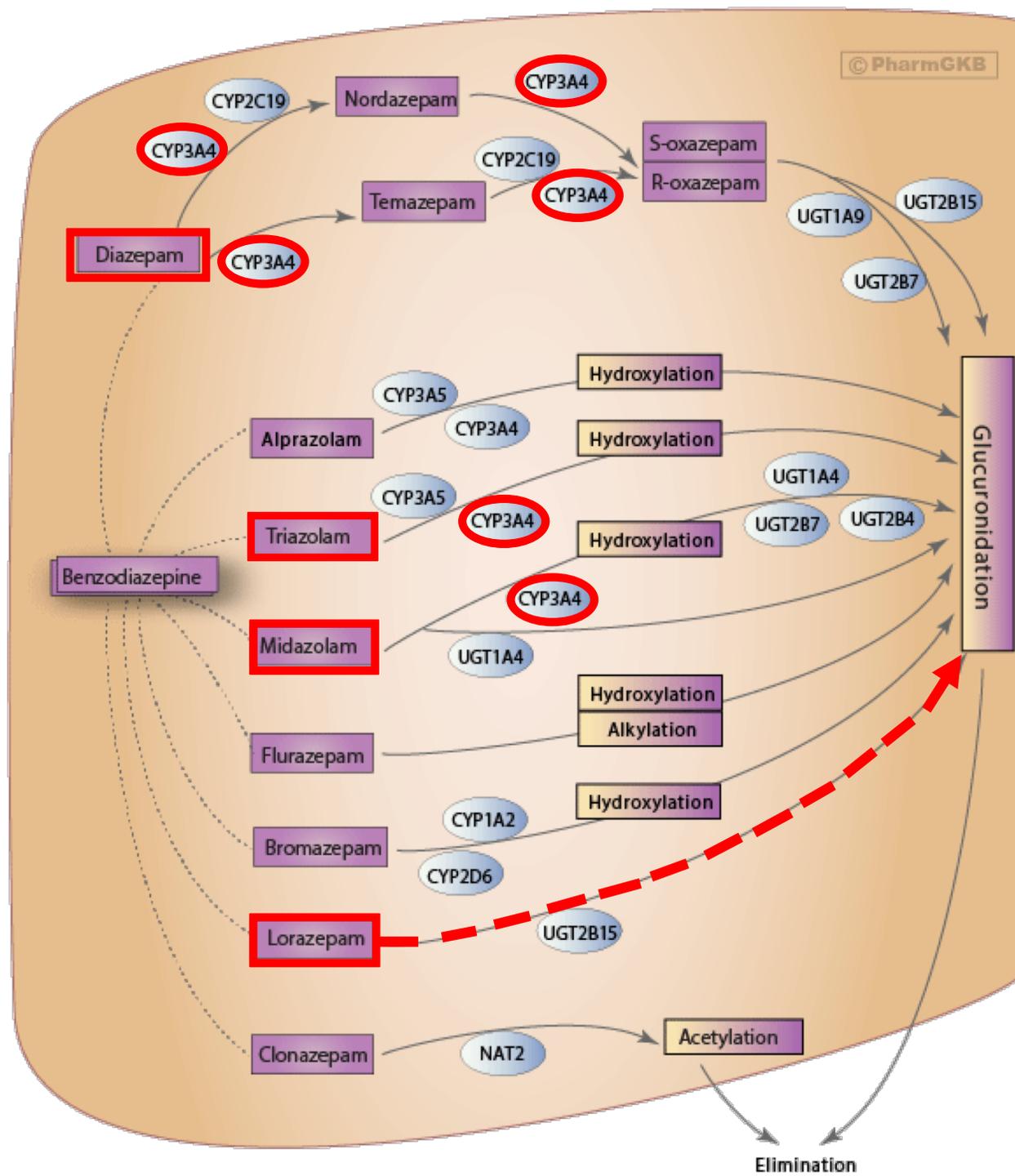
- Anziano, rischio aumentato di effetti acuti e cronici
- Malattie respiratorie (grave BPCO), possono indurre ipoventilazione e ipossiemia (per diminuzione della risposta ventilatoria alla CO₂ e modificazioni del controllo dei muscoli respiratori)
- Apnea ostruttiva del sonno, i pazienti sono estremamente sensibili alle azioni delle benzodiazepine e sono a rischio ostruzione delle vie aeree superiori (per diminuzione del tono muscolare) anche con dosi basse di questi farmaci.
- Miastenia gravis
- Gravidanza, possibile azione teratogena (palatoschisi ed effetti neurocomportamentali) Am Coll Obstr Gynecol, Obstet Gynecol 2008

Assorbimento e distribuzione

- Triazolam (Halcion...) assorbimento orale molto rapido, attraversa molto rapidamente la BBB

Farmaco	Picco plasmatico (h)	T _{1/2} farmaco (h)	T _{1/2} metaboliti (h)	Dose adulto (mg)	Dose bambino (mg/kg)
A breve durata d'azione					
Midazolam	s.l. 0.5 e.v. i.n.	1 - 4	-	5-10	0.2-0.3 0.025-0.1 0.4-0.5
Triazolam	0.75 - 2	1.6-5.5	-	0.125-0.25	
A durata d'azione intermedia					
Alprazolam	0.7 - 1.6	6 - 20	-	0.5	
Clonazepam	1 - 4	18 - 39	-	0.25	
Lorazepam	1 - 1.5	10 - 20	-	1-4	
A lunga durata d'azione					
Clordiazepossido	2 - 4	5 - 30	3 - 100	10	
Diazepam	p.o. 1 e.v.	20 -50	3 - 100	2-10 10	0.5-0.8
Z compounds					
Zaleplon	1.5	1	-	10	
Zolpidem	1.5	2	-	10	
Zopiclone	1.5	3.5	-	7.5	





Benzodiazepine: interazioni farmacologiche

- Con altri farmaci ad azione depressiva sul SNC (alcool, oppioidi, anticonvulsivanti, fenotiazine, antidepressivi triciclici, antiistaminici)
- Per le benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 interazioni con induttori ed inibitori enzimatici

In conclusione...quale benzodiazepina per l'ansia odontoiatrica?

- Nell'adulto:
 - Triazolam p.o. 0,125 - 0,25 mg
 - Lorazepam p.o. 1 - 4 mg nel paziente epatopatico o interazioni farmacologiche
- Nel bambino
 - Midazolam s.l. (0,2 -0,3 mg/kg) o i.n. (0,4 - 0,5 mg/kg) ma solo in ambiente ospedaliero
 - *Diazepam p.o. 0,5 - 0,8 mg kg*