

I FARMACI ANSIOLITICI E IL LORO USO NELLA PRATICA CLINICA

Prof. Francesco Catapano

I DISTURBI DELL'EMOTIVITA'

• ANSIA

- Stato emotivo spiacevole che consiste in un sentimento di penosa aspettativa e di allarme di fronte ad un pericolo reale o potenziale, immediato o imminente.
- E' associata a sintomi fisici di iperattività neurovegetativa (tachicardia, tachipnea, tensione muscolare, ecc.) e a comportamenti di evitamento.
- I correlati somatici sono gli stessi della paura, nella quale hanno un significato finalistico (preparano alla fuga o all'attacco). Nell'ansia contribuiscono all'aggravarsi e al perpetuarsi dello stato ansioso.

Analogie tra paura e ansia

- Attesa di pericolo o disagio
- Apprensione e tensione
- Arousal elevato
- Stato emozionale negativo
- Disagio
- Orientamento verso il futuro
- Presenza di sensazioni corporee

Differenze tra paura ed ansia

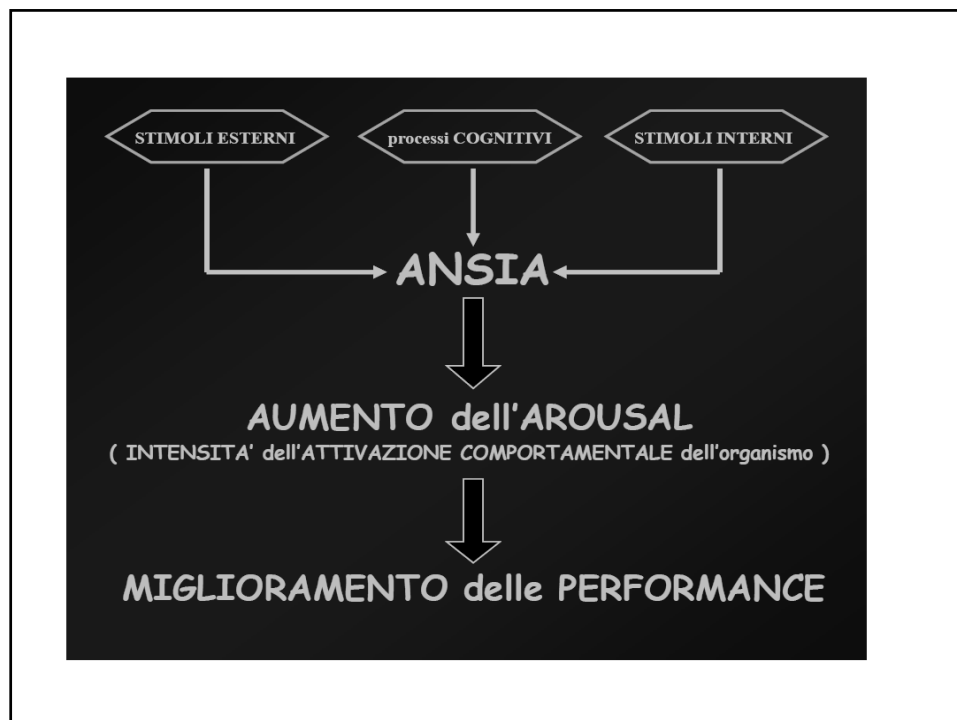
Paura

- L'oggetto della minaccia è specifico
- Il nesso tra minaccia e paura è comprensibile
- Solitamente episodica
- Tensione circoscritta
- La minaccia è identificabile
- Provocata da segnali di minaccia
- Diminuisce con l'allontanarsi della minaccia
- Termine identificabile
- La minaccia è imminente
- Sensazioni corporee proprie di una situazione di emergenza
- Razionale

Ansia

- La fonte della minaccia è spesso elusiva
- Il nesso tra ansia e minaccia è spesso incerto
- Prolungata
- Disagio pervasivo
- Può essere senza oggetto
- Esordio incerto
- Persistente

- Termine incerto
- La minaccia è raramente imminente
- Sensazioni corporee proprie di una condizione di ipervigilanza
- Sconcertante



- **ANSIA NORMALE**

- **Comprensibile reattività:** la reazione è adeguata allo stimolo ansiogeno
- **Transitorietà:** la reazione termina alla sospensione dello stimolo ansiogeno
- **Funzione adattativa:** fornisce all'individuo le risposte psicologiche, somatiche e comportamentali funzionali al superamento dell'ostacolo

- **ANSIA PATOLOGICA**

- **Incomprensibile reattività:** l'intensità e la durata della reazione d'ansia sono inappropriate allo stimolo
- **Polarizzazione dell'attenzione sulla preoccupazione per se stessi:** lo stimolo ansiogeno è percepito come minaccia alla propria integrità
- **Compromissione della performance del soggetto:** anziché ottimizzarne le risorse, ne determina un blocco paralizzante

Ansia di tratto

Caratteristica stabile e permanente della personalità, corrispondente alla tendenza, anche per tutta la vita, a vivere la maggior parte delle circostanze con un grado moderato di ansia.

Ansia di stato

Condizione emotiva ansiosa vissuta dal soggetto in una determinata situazione.

Ansia anticipatoria

Ansia che si manifesta quando si prospetta, anche solo mentalmente, l'eventualità di affrontare una situazione temuta.

Ansia generalizzata

Ansia persistente, protratta nel tempo, di moderata intensità, sganciata da particolari stimoli. A differenza dell'ansia anticipatoria, il contenuto dell'ansia generalizzata è mal definibile e variabile.

Ansia situazionale

Reazione ansiosa che si manifesta solo in relazione a particolari circostanze (ad esempio, fobia specifica).

Attacco di panico

Imponenti manifestazioni critiche, di rapida risoluzione, in cui si manifesta improvviso senso di pericolo (paura della perdita di controllo, di gravi malattie fisiche o mentali, della morte imminente), accompagnate da significative manifestazioni somatiche: "fame d'aria", palpitazioni, perdita di forze, vertigini, derealizzazione o depersonalizzazione.

Manifestazioni psichiche e somatiche dell'ansia

Manifestazioni psichiche

Affaticabilità
Distraibilità
Disturbi della memoria
Irrequietezza
Senso di paura
Apprensione
Insonnia

Manifestazioni somatiche

Irrequietezza motoria
Palpitazioni
Difficoltà a respirare
Sensazione di soffocamento
Dolore toracico
Bruciore allo stomaco
Nausea
Anoressia, bulimia
Difficoltà a deglutire
Disturbi gastro-intestinali
Pollachiuria
Cefalea
Tremori

Classificazione dei disturbi d'ansia

- Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia
- Agorafobia senza storia di attacchi di panico
- Disturbo d'ansia generalizzata
- Fobia sociale
- Fobia specifica
- Disturbo ossessivo-compulsivo
- Disturbo da stress post-traumatico

Patologie organiche che possono indurre ansia

Malattie Neurologiche	Epilessia del Lobo Temporale Quadri iniziali di demenza Cerebropatie
Malattie Endocrinologiche	Tireotossicosi Feocromocitoma Ipoglicemia Ipoparatiroidismo Sindrome di Cushing
Malattie Cardiache	Prolasso Mitralico Tachicardia Parossistica Atriale Angina Pectoris

Farmaci o altre sostanze che possono indurre ansia

Farmaci	Altre sostanze
<ul style="list-style-type: none">• Estratti Tiroidei• Efedrina• Anoressizzanti (Tipo amfetamino-simile)• Antiistaminici• Aminofillina• Alcuni antidepressivi (Fluoxetina, Amineptina, Minaprina)• Sospensione brusca di: Ansiolitici, Antidepressivi, Neurolettici	<ul style="list-style-type: none">• Caffè• Tabacco• Cocaina• Amfetamina• Sospensione brusca di alcool

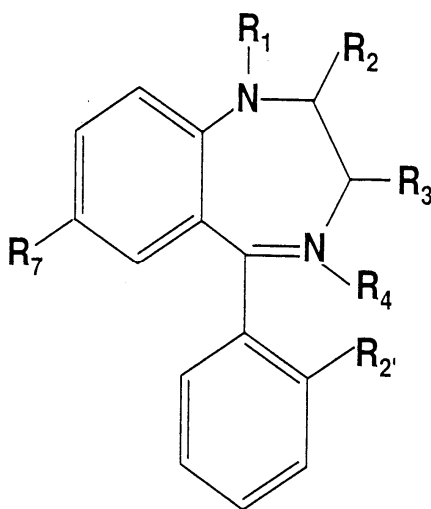
I farmaci ansiolitici e il loro uso nella pratica clinica

1. Hanno un'estesa area clinica di utilizzo: le BDZ, in particolare, sono i farmaci più prescritti da un elevato numero di medici.
2. Fenomeno dell'auto-prescrizione
 - neuropsichiatrica
 - specialista di altra branca (cardiologo, ginecologo, etc.)
 - medico di base
 - assunzione spontanea su consiglio di familiari o conoscenti.
3. La modalità di assunzione auto-prescrittiva può seguire caratteristiche diverse: al bisogno o in assunzione cronica.

Ansiolitici o Tranquillanti Minori

- Farmaci efficaci nel trattamento della sintomatologia ansiosa
- In base alla struttura chimica possono essere classificati come:
 - Benzodiazepine (BDZ)
 - Ansiolitici a struttura varia (Buspirone)
 - Ansiolitici glicocolici (Meprobamato)
 - Ansiolitici difenilmetanici
 - Ansiolitici indoazolici

Struttura di base delle 1,4 benzodiazepine



- Composti il cui nucleo di base è formato da un anello a 7 atomi di carbonio, con il numero massimo di doppi legami (3) (**Nucleo Epinico**).
- Sostituendo i C in posizione 1 e 4 con un N si ottiene un anello eterociclico azotato che è una **1,4 diazepina**.
- L'aggiunta di un gruppo fenilico ed un anello benzenico alla 1,4 diazepina porta alla formazione della struttura di base **5-fenil 1,4 benzodiazepina**.

Classificazione delle BDZ su base chimica

Categoria	Molecole principali
1-4, 1-5 Benzodiazepine (Benzodiazepine propriamente dette)	Diazepam, Bromazepam, Clordemetildiazepam Clonazepam, Oxazepam, Lorazepam Flurazepam, Lormetazepam, Clobazam (1-5)
Nitro-Benzodiazepine	Nitrazepam Flunitrazepam
Triazolo-Benzodiazepine	Triazolam Alprazolam
Tieno-Benzodiazepine	Etizolam Clotiazepam

Sistemi neurotrasmettitoriali su cui agiscono le BDZ

- GABA
- Riduzione del turnover della DA, NA e 5HT con conseguente aumento della loro concentrazione
- Aumento della concentrazione di Ach, Mg⁺⁺, Glu, cAMP, cGMP
- Aumento recettori della Glicina

Siti di azione delle BDZ nel SNC

1. Sistema limbico (Effetto ansiolitico)
2. Ipotalamo posteriore (Effetto euipnico)
3. Sostanza Reticolare bulbo-pontina (Effetto euipnico)
4. Sovrasspinale e Spinale (Effetto anticonvulsivante)

Effetti terapeutici delle BDZ

- Le BDZ hanno in comune 4 effetti terapeutici:
 1. Effetto ansiolitico
 2. Effetto ipnoinducente
 3. Effetto miorilassante
 4. Effetto anticonvulsivante
- Tali effetti terapeutici sono dovuti alla loro capacità di incrementare la trasmissione GABAergica.

Classificazione delle BDZ in rapporto all'azione clinica principale

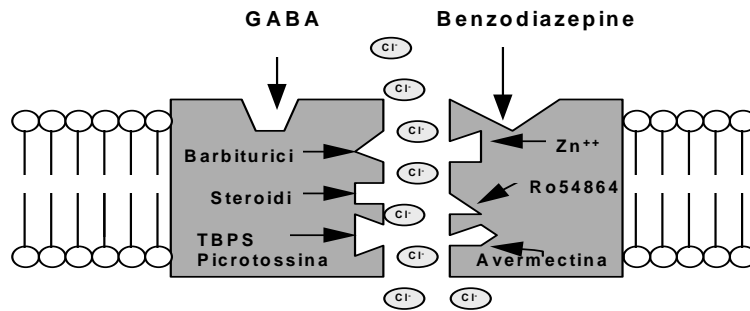
Azione	Aree cerebrali maggiormente implicate	Molecole
Ansiolitica	Sistema Limbico	Clordiazepossido, Diazepam, Clordemetildiazepam, Lorazepam, Oxazepam, Bromazepam, Clorazepato
Ipnotica	Tronco cerebrale	Flurazepam, Nitrazepam, Flunitrazepam, Lormetazepam, Triazolam, Estazolam, Brotizolam
Anticonvulsivante	Sostanza Reticolare meso-diencefalica Corteccia cerebrale	Clonazepam Diazepam Clobazam
Miorilassante	Corteccia motoria Gangli della Base	Diazepam

MECCANISMO D'AZIONE DELLE BENZODIAZEPINE

- Le BDZ agiscono potenziando la trasmissione GABAergica.
- Il GABA è il neurotrasmettitore inibitorio più importante tra quelli presenti nel cervello dei mammiferi. Esso controlla l'eccitabilità di tutte le aree cerebrali che sono regolate dall'equilibrio tra input eccitatori (per la maggior parte glutaminergici) e inibitori (per la maggior parte GABAergici).
- Le BDZ si legano a dei recettori specifici: "recettori per le BDZ" che sono parte integrante del complesso macromolecolare GABA-A del recettore GABA associato al canale del Cl⁻.
- L'interazione delle BDZ con il proprio recettore facilita (agonista) il legame del GABA con il suo recettore.
- L'interazione del GABA con il proprio recettore produce l'apertura dei canali al cloro.
- L'apertura dei canali al cloro determina l'afflusso di questi ultimi all'interno della cellula e l'eccitabilità della cellula diminuisce, producendo un effetto inibitorio generalizzato sull'attività neuronale.

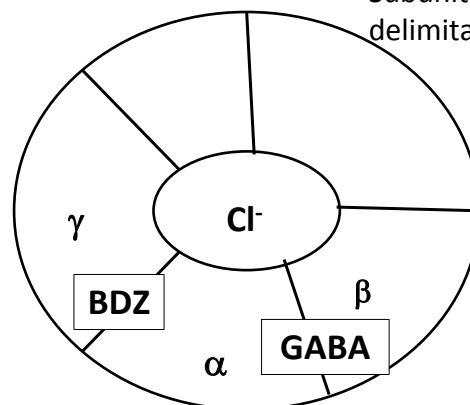
Farmacodinamica delle BDZ (1)

Fig.4 Rappresentazione schematica del recettore GABA-A



Le BDZ interagiscono con siti di legame specifici che sono parte integrante del complesso macromolecolare GABA-A del recettore GABA, associato al canale del Cl⁻.

Subunità proteiche che delimitano il canale ionico



- Il complesso recettoriale consiste di almeno cinque subunità intorno ad un polo centrale che attraversa la membrana e che se aperto risulta permeabile agli ioni cloro.
- Le subunità di cui è costituito il recettore GABA-A possono essere classificate in famiglie in base alla similarità strutturale (alfa, beta, gamma, delta, epsilon, teta, rho).
- Le diverse combinazioni di assemblamento delle varie subunità danno luogo a differenti sottotipi di recettore GABA-A localizzati in diverse aree cerebrali.

Farmacocinetica delle BDZ (1)

• Assorbimento

- Le BDZ possono essere somministrate per os, per via rettale, per e.v.
- Data la loro elevata liposolubilità, esse presentano un buon assorbimento gastrointestinale che però è lento e variabile: i composti ad emivita più lunga sono assorbiti più rapidamente
- Tutte le BDZ vengono assorbite immutate, fatta eccezione per il Clorazepato che viene convertito in Desmetildiazepam ed assorbito come tale

Farmacocinetica delle BDZ (2)

• Distribuzione

- Le BDZ, data la loro elevata liposolubilità, si distribuiscono bene in tutti i tessuti, passano attraverso la placenta, sono escrete nel latte e nella saliva
- Legame FP: 80-90%
- Picco plasmatico : 1-3 h (a causa del ricircolo enteroepatico, si può arrivare ad 8 h)
- Steady-state: fino a due settimane (gli effetti tossici possono però comparire anche solo dopo 7 giorni di trattamento a dosi terapeutiche)
- Emivita: variabile (lunga, media, breve, brevissima)

LUNGHEZZA DELL'EMIVITA PLASMATICA

- (emivita plasmatica: tempo impiegato dal farmaco a ridursi della metà della concentrazione originale)

PRESENZA O ASSENZA DI METABOLITI ATTIVI

- (metabolita attivo: metabolita della sostanza madre dotato di attività terapeutica)

Classificazione delle BDZ in base alla loro emivita o a quella dei loro metaboliti

- **BDZ a lunga emivita**: sono quelle la cui emivita, o quella dei loro metaboliti attivi, supera le 48 ore; es. Clordesmetildiazepam (EN), Diazepam (Valium), Prazepam (Prazene), Flurazepam (Dalmadorm).
- **BDZ ad emivita media**: sono quelle la cui emivita è compresa tra le 24 e le 48 ore; es. Flunitrazepam (Roipnol), Nitrazepam (Mogadon).
- **BDZ ad emivita breve**: sono quelle la cui emivita è inferiore alle 24 ore; es. Alprazolam (Xanax), Bromazepam (Lexotan), Lorazepam (Tavor).
- **BDZ ad emivita brevissima o ultrabreve**: sono tutte le BDZ che non hanno metaboliti attivi e che presentano un'emivita inferiore alle 10 ore (<5-6 h); es. Estazolam (Esilgan), Triazolam (Halcion), Oxazepam (Serpax).

Farmacocinetica delle BDZ (3)

- **Escrezione**
urinaria (80%), fecale (10%), altre vie (10%)
- **Metabolismo**
Le BDZ sono metabolizzate a livello epatico oltre che per demetilazione, idrossilazione, glucuronazione anche attraverso reazioni di:
 - solfoconiugazione
 - meno frequenti: acetilazione, riduzione, deidrogenazione, deaminazione.

I metaboliti che ne derivano possono essere inattivi o attivi (es. demetildiazepam, metabolita attivo del diazepam).

Il metabolismo delle BDZ può aumentare in caso di associazione con barbiturici, mentre può essere diminuito nell'anziano.

Farmacocinetica delle BDZ (5): Metabolismo

• Via metabolica	Farmaco-tipo	Presenza di metaboliti attivi
• Demetilazione	Diazepam	+
	Clordiazepossido	+
	Clordemetildiazepam	+
	Flurazepam	+
	Nitrazepam	-
	Flunitrazepam	-
• Idrossilazione	Alprazolam	-
	Etizolam	+
• Glicuronoconiugazione	Oxazepam	-
	Lorazepam	-
	Lormetazepam	-

Farmacocinetica delle BDZ (6): Metabolismo

- Le BDZ con emivita medio-lunga formano numerosi metaboliti attivi e possono più facilmente dar luogo a fenomeni di accumulo: per questo motivo sono sconsigliate nell'anziano e nel paziente con alterata funzionalità epatica.
- Le BDZ con emivita breve-brevissima si distinguono dal punto di vista metabolico in 2 sottogruppi:
 - composti che vanno incontro a fenomeni di idrossilazione a livello epatico (alprazolam, bromazepam, estazolam) e che possono presentare interazioni farmacocinetiche con altri farmaci o modificazioni cinetiche nel soggetto anziano e in quello epatopatico;
 - composti che sono coniugati con acido glucuronico (lorazepam, oxazepam) e quindi direttamente eliminati: la loro cinetica non si modifica nel paziente anziano e nell'epatopatico e non danno luogo a fenomeni di accumulo.
- Le BDZ ad emivita brevissima sono utilizzate prevalentemente come ipnoinducenti, in quanto la rapidità di eliminazione consente di evitare gli effetti hangover, cioè di malessere, sonnolenza, cefalea al risveglio.

SCELTA DELLA BENZODIAZEPINA

VELOCITA' DI ASSORBIMENTO INTESTINALE E LIPOSOLUBILITA'

- Più elevato è l'assorbimento intestinale più rapido è il raggiungimento di una adeguata concentrazione plasmatica
- Più alta è la liposolubilità più rapido è il passaggio della barriera emato-encefalica.

MAGGIORE RAPIDITA' D'AZIONE

- **Diazepam** e **Clorazepato** (assorbimento più rapido)
- **Clordiazepossido** e **Lorazepam** (assorbimento più lento)
- **Diazepam** (più alta liposolubilità)

Una maggiore rapidità d'azione è consigliabile in tutte le condizioni di ansia acuta e in tutte le condizioni in cui è necessaria una rapida sedazione.

SCELTA DELLA BENZODIAZEPINA IN BASE ALL'EMIVITA PLASMATICA E ALLA PRESENZA/ASSENZA DI METABOLITI ATTIVI

BDZ A EMIVITA MEDIO-LUNGA

- Condizioni di ansia cronica o di rilevante entità
- Insonnia intermedia o terminale
- Necessità di evitare somministrazioni ripetute
- Strategie terapeutiche di breve durata

BDZ A EMIVITA BREVE

- Condizioni di ansia di non grave entità o occasionale
- Insonnia iniziale su base ansiosa
- Condizioni generali compromesse
- Trattamenti prolungati

BDZ A EMIVITA BREVE E SENZA METABOLITI ATTIVI

- Anziani
- Epatopatici
- Associazione con farmaci che inibiscono i processi ossidativi (cimetidina, propanololo, contraccettivi orali)
- Rischio di iperdosaggio a scopo suicidario
- L'uso di BDZ a breve emivita sembra indurre più facilmente fenomeni di "dipendenza"

Interazioni farmacologiche delle BDZ (1)

Farmaco	Meccanismo	Conseguenza	BDZ responsabile
Alcool	Sinergismo farmacodinamico	Fenomeni di depressione cardio-respiratoria → coma	Tutte
	Sinergismo Farmacocinetico:		
	a) Inibizione metabolica (in acuto)	Ritarda l'assorbimento della BDZ e ne prolunga i tempi di eliminazione.	BDZ ProNordiazepam-simili
	b) Induzione metabolica (negli etilisti)	Accelera il metabolismo delle BDZ e provoca fenomeni di tolleranza	Tutte
Farmaci che deprimono il SNC	Sinergismo farmacodinamico	Aumento degli effetti farmacologici di entrambi i farmaci	Tutte

Interazioni farmacologiche delle BDZ (2)

Farmaco	Meccanismo	Conseguenza	BDZ responsabile
Cimetidina, Propranololo Contraccettivi	Inibizione del metabolismo ossidativo	Eliminazione rallentata di entrambi i farmaci e fenomeni di accumulo	BDZ ProNordiazepam- simili
Digossina	Inibizione del metabolismo ossidativo	Aumento dell'emivita della Digossina	BDZ ProNordiazepam- simili
Anticoagulanti		Aumento dell'effetto anticoagulante	
Fenitoina		Aumento dei livelli di Fenitoina	

Interazioni Benzodiazepine/ Sostanze d'abuso

- Negli abusatori/dipendenti da **eroina**, le BDZ sono farmaci da usare con molta cautela per il loro potenziale d'abuso. Non sono utili per disintossicare il paziente o per limitare le dosi di farmaci agonisti nei programmi di disintossicazione o di mantenimento (in alternativa usare AD e Buspirone): farmaci come alprazolam, diazepam e lorazepam vanno usati con cautela, mentre sembra essere più maneggevole il clonazepam (fino a 0,50 mg tre volte al giorno)
- Interazione con **Alcool ed Oppiacei**: è gravata dal rischio di induzione di grave depressione respiratoria
- L'assunzione contemporanea di **Alcool e BDZ** potenzia grandemente gli effetti sedativi, per un'azione sinergica sui recettori GABA; l'alcool induce il metabolismo epatico delle BDZ.

EFFETTI COLLATERALI DELLE BDZ

SINTOMI LIEVI E FREQUENTI

Eccessiva sedazione
Astenia
Diminuzione delle prestazioni
psicomotorie e cognitive
(performance) *

Effetti residui (**hang-over**):
malessere generale, cefalea,
senso di stordimento o di
testa "ovattata" o confusa

* Può persistere per molte ore e
non accompagnarsi ad una
percezione soggettiva di
diminuito rendimento.

SINTOMI PIU' GRAVI E RARI

Atassia
Disartria
Diplopia
Ipotensione
Tremori

SINTOMI PARADOSSI

Aumento dell'ansia
Aggressività-ostilità
Irrequietezza
Irritabilità
Insonnia
Confusione mentale

Controindicazioni delle BDZ

- Intossicazione alcolica acuta (rischio di depressione respiratoria)
- Insufficienza respiratoria
- Demenza (riduzione delle prestazioni cognitive)
- Miastenia (azione miorelassante)
- Nell'anziano e nell'epatopatico
 - rallentamento dei processi metabolici di ossidazione e nitroriduzione
 - preferire i composti 3-idrossi-derivati
 - uso prolungato di composti ad emivita lunga si associa al rischio di indurre una sindrome confusionale, atassia nella marcia con frequenti cadute (rischio di fratture)
- Gravidanza
 - I trimestre di gravidanza: malformazioni fetali
 - nell'ultima fase della gravidanza, possono causare problemi al neonato (stato soporoso, ipotonia muscolare, suzione inadeguata, asfissia e depressione respiratoria). In alcuni casi è stata segnalata una sindrome da astinenza con vomito, diarrea, ipertono, iperreflessia, tremori, convulsioni.
- Allattamento
Sono controindicate durante l'allattamento perché passano nel latte: possono causare sedazione eccessiva, suzione inadeguata, deficit alimentari.

SCHEMI POSOLOGICI

Il dosaggio da utilizzare per il controllo di un disturbo d'ansia deve essere sempre individualizzato alle esigenze del singolo paziente.

Può essere utile:

- riconoscere se c'è già stato da parte del paziente uso di ansiolitici e valutarne l'effetto in funzione del dosaggio e dell'efficacia terapeutica
- valutare eventuali effetti collaterali comparsi nel caso di assunzione sporadica
- iniziare con il minimo dosaggio possibile in dosi refratte, cominciando la sera
- aggiustare il dosaggio crescendo fino al massimo dell'efficacia in assenza di effetti collaterali
- non permettere al paziente di modificare il dosaggio consigliato

Relativamente alla frequenza delle somministrazioni, dovrebbe essere tenuta in considerazione l'emivita del composto utilizzato.

DURATA DEL TRATTAMENTO

- La durata del trattamento dovrebbe essere individualizzata a seconda delle esigenze del singolo paziente.
- Strategie di trattamento "flessibili" possono essere utili ad evitare al paziente un'indebita esposizione farmacologica.
- Monitoraggio periodico del bilancio costi/benefici.

Fattori responsabili o predisponenti nel determinare o favorire un uso prolungato di BDZ

- gravità della condizione di ansia
- mancanza di una strategia di supporto psicologico concomitante all'uso di BDZ
- impossibilità di eliminare l'eventuale "fattore ansiogeno"
- rapporto medico-paziente eccessivamente medicalizzato
- pazienti con predisposizione alla tossicofilia (alcolisti) e pazienti che fanno o hanno fatto uso eccessivo e prolungato di analgesici, antispastici, ecc.

Complicanze della Terapia con Benzodiazepine

- **Abuso**
- **Assuefazione**
- **Dipendenza Fisica**
- **Astinenza**
- **Sindrome da Rimbalzo**

ABUSO DI BENZODIAZEPINE

“Uso eccessivo, persistente o sporadico, incongruente con una pratica medica accettabile” (Lader, 1992)

- **aumento spontaneo della dose**
- **richiesta insistente del farmaco**
- **spesso si associa all’abuso di altre sostanze**
- **potenziale d’abuso più alto per i composti ad inizio d’azione più rapido (flunitrazepam e lorazepam)**
- **non confondere l’abuso con la dipendenza**

ASSUEFAZIONE ALLE BENZODIAZEPINE

Il soggetto nel corso del trattamento non risponde più alla dose del farmaco sufficiente a produrre l'effetto desiderato (Bisogno di aumentare progressivamente la dose per ottenere lo stesso effetto clinico)

- assuefazione all'effetto euforizzante: rapida
- assuefazione all'effetto sedativo: 1-2 settimane
- assuefazione all'effetto ipnotico: più tardiva (6-12 settimane)
- assuefazione all'effetto ansiolitico: dubbia

DIPENDENZA FISICA e SINDROME D'ASTINENZA DA BENZODIAZEPINE

- E' il bisogno intenso di prendere il farmaco con comparsa di un disagio psicologico o di una sindrome somatica se esso non viene assunto in breve tempo (Dipendenza psicologica e fisica).
- Documentata negli anni '70, in seguito all'immissione sul mercato di benzodiazepine ad alta potenza (alprazolam, lorazepam)
- Fattori farmacologici:
 - dose
 - durata della somministrazione (in genere 3-4 mesi; ma coi composti a breve emivita anche dopo 4-6 settimane)
 - caratteristiche farmacologiche della molecola

	Emivita breve	Emivita lunga
– Inizio dei sintomi d'astinenza	1 - 3 giorni	4 - 7 giorni
– Durata dei sintomi d'astinenza giorni	2 - 5 giorni	8 - 15
– Gravità dei sintomi d'astinenza	accentuata	modesta

- Fattori non farmacologici
 - Tipo di personalità
 - Gravità del disturbo
 - Abitudini culturali e sociali del paziente

Sindrome da astinenza da BDZ (1)

- **E' caratterizzata da:**
 - insonnia
 - ansia
 - irrequietezza
 - sudorazione
 - cefalea
 - nausea
 - tremore
 - tachicardia
 - palpitazioni
 - nei casi più gravi: dolori muscolari, vomito, fotofobia, convulsioni, fenomeni allucinatori e depersonalizzazione

Sindrome da astinenza da BDZ (2)

- **Insorge bruscamente, a distanza di ore o di giorni, più spesso dopo 4-5 giorni; dipende dalla durata, dalla dose e dalla emivita della BDZ in questione.**
- **Si risolve spontaneamente entro 4-12 settimane (nel 10-15% dei pazienti possono avere una durata di parecchi mesi).**
- **Si può prevenire evitando l'uso prolungato delle BDZ ed evitando la brusca sospensione.**
- **Trattamento:**
 1. **controllare i sintomi da astinenza e iniziare un regime di sospensione più tollerabile;**
 2. **può essere utile usare una BDZ con un'emivita più lunga o uguale a quella della BDZ interrotta;**
 3. **spesso è stato raccomandato il clonazepam come BDZ con emivita relativamente lunga che può coprire l'astinenza da un'altra BDZ;**
 4. **altri farmaci nonBDZ usati sono i Beta-bloccanti (propranololo), anticonvulsivanti (CBZ) e la clonidina.**

Tossicità Acuta delle Benzodiazepine

- Tutte le BDZ possono essere considerate sicure in overdose.
- La contemporanea assunzione di alcolici o di farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale (barbiturici, analgesici, antidepressivi) può risultare letale.
- L'intossicazione acuta può essere accidentale (per errore involontario o per escrezione ridotta) o volontaria a scopo suicida.
- L'overdose da BDZ si manifesta in genere con profondo torpore ed astenia accentuata; più raramente con atassia, ipotensione, ipotermia, disartria, coma.
- La terapia è di tipo sintomatico e la remissione del quadro clinico avviene in genere entro 48 ore.
- Il *flumazenil*, sostanza in grado di spiazzare le BDZ dai siti recettoriali specifici è oggi considerato l'antidoto specifico in caso di sovradosaggio. Attualmente è utilizzabile solo in ambito ospedaliero.

Intossicazione acuta da BDZ (1)

- **Trattamento:** flumazenil (Anexate fl ev 0,5 mg in 5cc)
- E' richiesto quando la frequenza respiratoria scende sotto i 10/min.
- Dose iniziale di 0,2-0,3 mg EV nel corso di 15 sec.
- Se il livello di coscienza desiderato non viene riacquisito dopo 60 sec., somministrare 0,1 mg nel corso di 10 sec.
- Dose massima: 1 mg nelle 24 ore (una dose iniziale e otto dosi successive).
- Intervallo di tempo prima che una nuova dose possa essere ripetuta: 60 sec.

Intossicazione acuta da BDZ (2)

- Il flunamezil è controindicato nei pazienti con epilessia che abbiano ricevuto BDZ a lungo termine; usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica.
- Effetti collaterali: al risveglio, agitazione, ansia, paura (tali effetti di solito regrediscono spontaneamente).
- Monitoraggio:
 - Cosa monitorare? La frequenza respiratoria
 - Con quale frequenza? Continuativamente, fino a quando la frequenza respiratoria non ritorni ai livelli precedenti.Se la frequenza respiratoria non ritorna alla norma, o se il paziente non è vigile dopo la somministrazione della dose iniziale, bisogna assumere che la sedazione sia dovuta ad altre cause.

SINDROMI DA RIMBALZO

- Non presuppongono l'esistenza di una dipendenza fisica
- Si osservano in seguito a sospensione brusca del farmaco
- Consistono nel peggioramento transitorio dei sintomi iniziali per i quali era stato iniziato il trattamento (non sono sintomi nuovi!)
- Insonnia e ansia da rimbalzo sono le manifestazioni più frequenti
- In genere hanno breve durata

SOSPENSIONE DELLE BENZODIAZEPINE:

- 50% della dose in tempi relativamente rapidi
- 25% della dose in tempi più lunghi
- 25% della dose in tempi ancora più lunghi

BDZ di SECONDA GENERAZIONE: ZOLPIDEM e ZOPICLONE

- **Meccanismo d'azione:**
hanno affinità maggiore solo per i recettori OMEGA 1, che sono presenti nel cervelletto e nella corteccia cerebrale
- **Farmacocinetica:**
 - ben assorbite per os
 - picco plasmatico in 2-3 h
 - emivita breve: 2-5 h
 - metabolismo epatico (coniugazione)
- **Uso clinico:**
ipnoinduttori (riducono il tempo di addormentamento e solo lo Zolpidem allunga il tempo del sonno); non hanno effetto miorilassante o ansiolitico
- **Effetti collaterali:**
 - amnesia retrograda e ansia il giorno seguente la somministrazione
 - vomito
 - reazioni disforiche
- Non danno assuefazione e/o dipendenza
- Sono controindicate in gravidanza, allattamento, negli epatopatici e nefropatici