



Benzodiazepine: corretto uso e rischio clinico

Francesco Scaglione, MD, PhD

Department of Oncology and Hemato-Oncology

**Postgraduate School of clinical pharmacology
University of Milan**

**Clinical Pharmacology Unit
Niguarda Ca' Granda- Hospital Milan
Italy**

FARMACI ANSIOLITICI ED IPNOTICI

Antiquity	alcoholic beverages laudanum various herbals and potions
1853	bromide chloral hydrate paraldehyde urethane
1903	barbital
1912	phenobarbital synthesis and testing of over 2500 barbiturates; 50 distributed commercially
1961	chlordiazepoxide The tenth edition of Goodman & Gilman's <i>Pharmacological Basis of Therapeutics</i> (2001) lists 21 BDZ compounds, most of which are used clinically in the United States.

Benzodiazepines and barbiturates

Pharmacological Properties

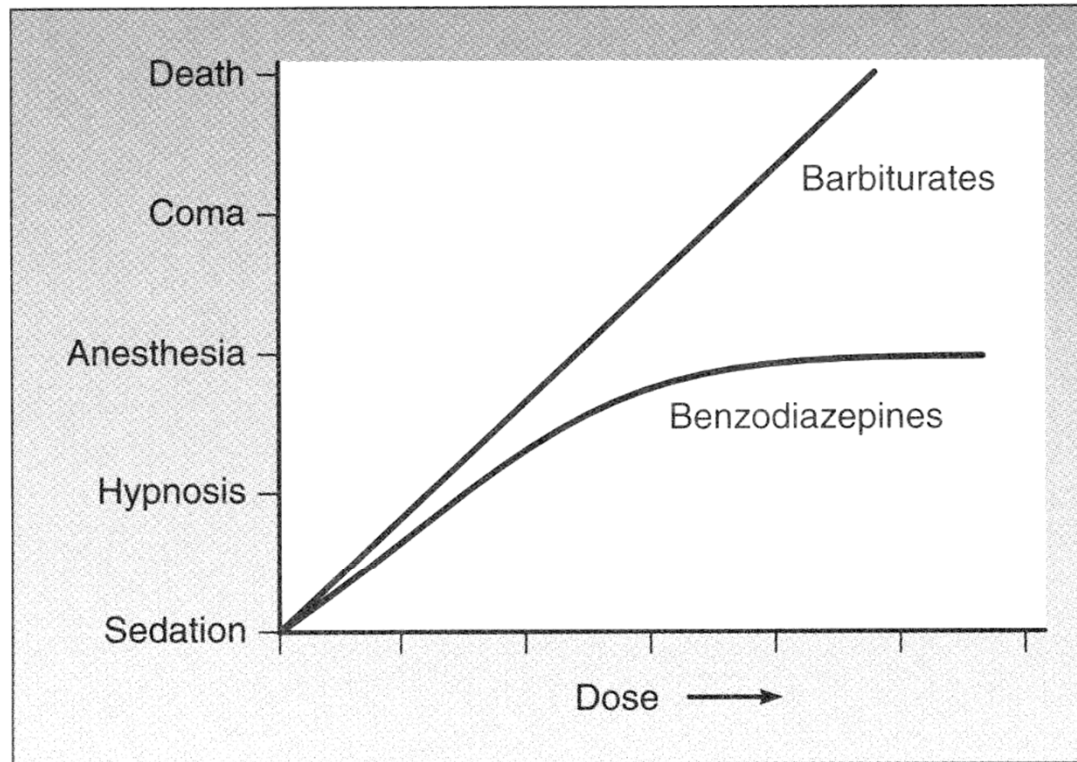
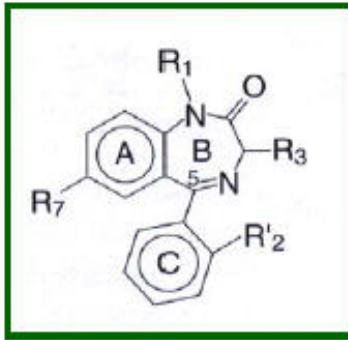


FIGURE 19-4. Dose-response curves of barbiturates and benzodiazepines. The barbiturates exhibit a linear dose-response effect, which progresses from sedation to respiratory depression, coma, and death. Benzodiazepines exhibit a ceiling effect, which precludes severe central nervous system depression following oral administration of these drugs. Intravenous administration of benzodiazepines may produce anesthesia and mild respiratory depression.

Struttura chimica delle benzodiazepine



1-4 benzodiazepine

A - anello aromatico (benzenico)

B - anello diazepinico

C - un gruppo arilico

2- chetobenzodiazepine

gruppo chetonico in posizione 2

diazepam

3-idrossibenzodiazepine

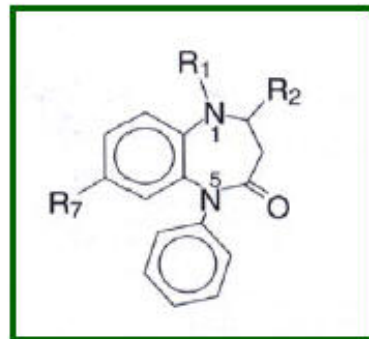
gruppo ossidrilico in posizione 3

lorazepam

7- nitrobenzodiazepine

gruppo nitroso in posizione 7

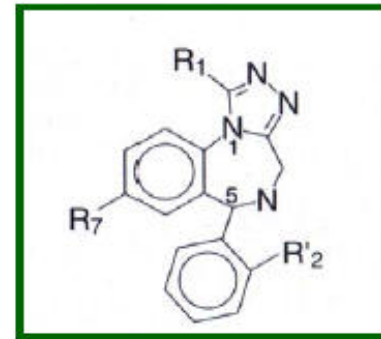
clonazepam



1-5 benzodiazepine

N in posizione 1 e 5

clobazam



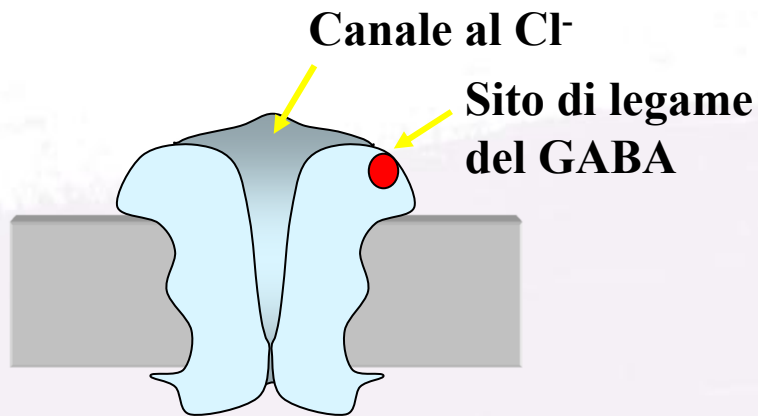
triazolobenzodiazepine

anello triazolico in posizione 1

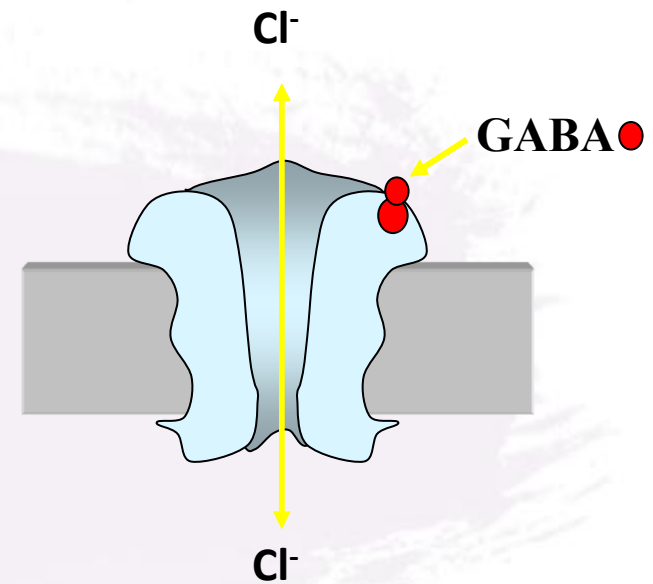
triazolam

RECETTORE GABA_A

A. Canale al Cl⁻ non attivato



B. Canale al Cl⁻ attivato dopo il legame del GABA col proprio sito

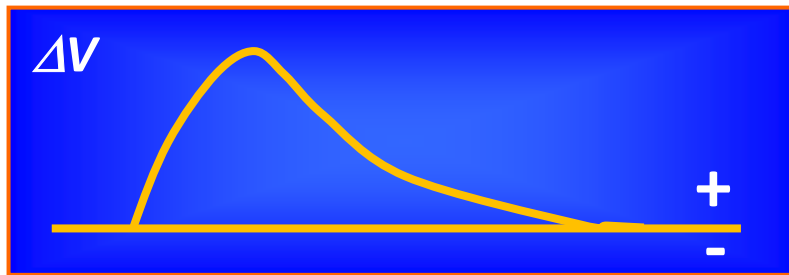


Iperpolarizzazione

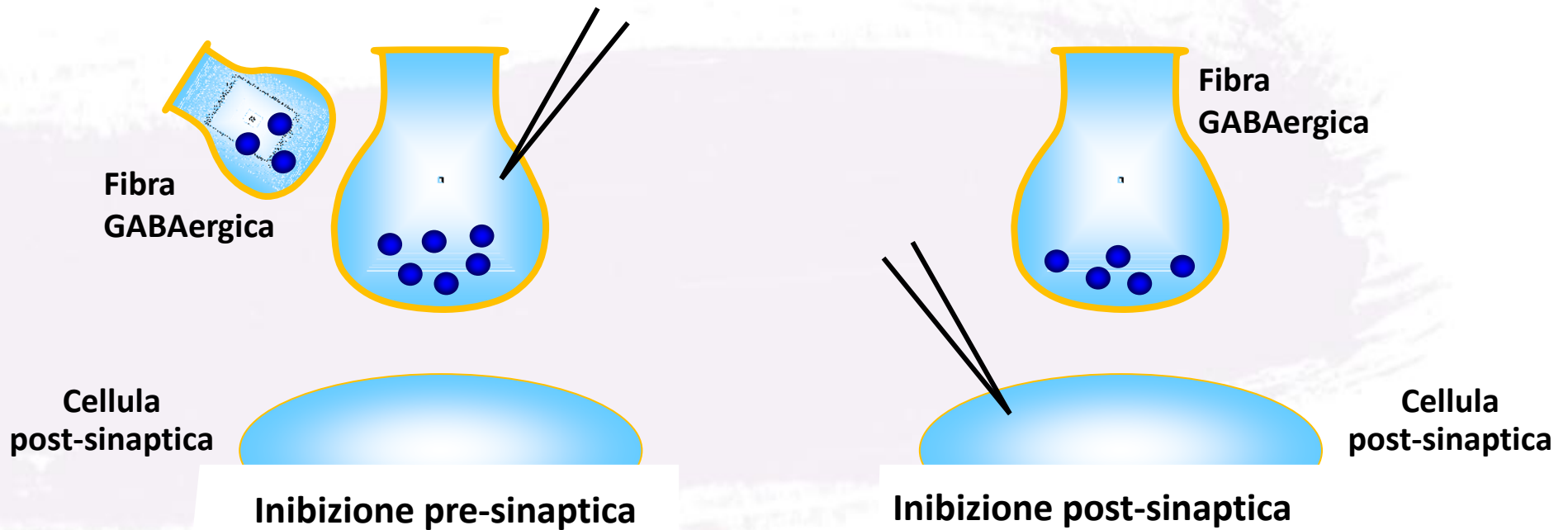
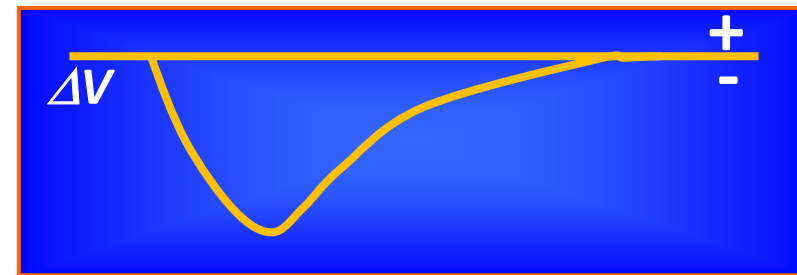
Inibizione pre- e post-sinaptica mediata dal GABA

Rappresentazione schematica dell'inibizione pre-sinaptica (a sinistra) con depolarizzazione delle afferenze terminali alle cellule post-sinaptiche e della inibizione post-sinaptica (a destra) con iperpolarizzazione delle cellule post-sinaptiche

Depolarizzazione



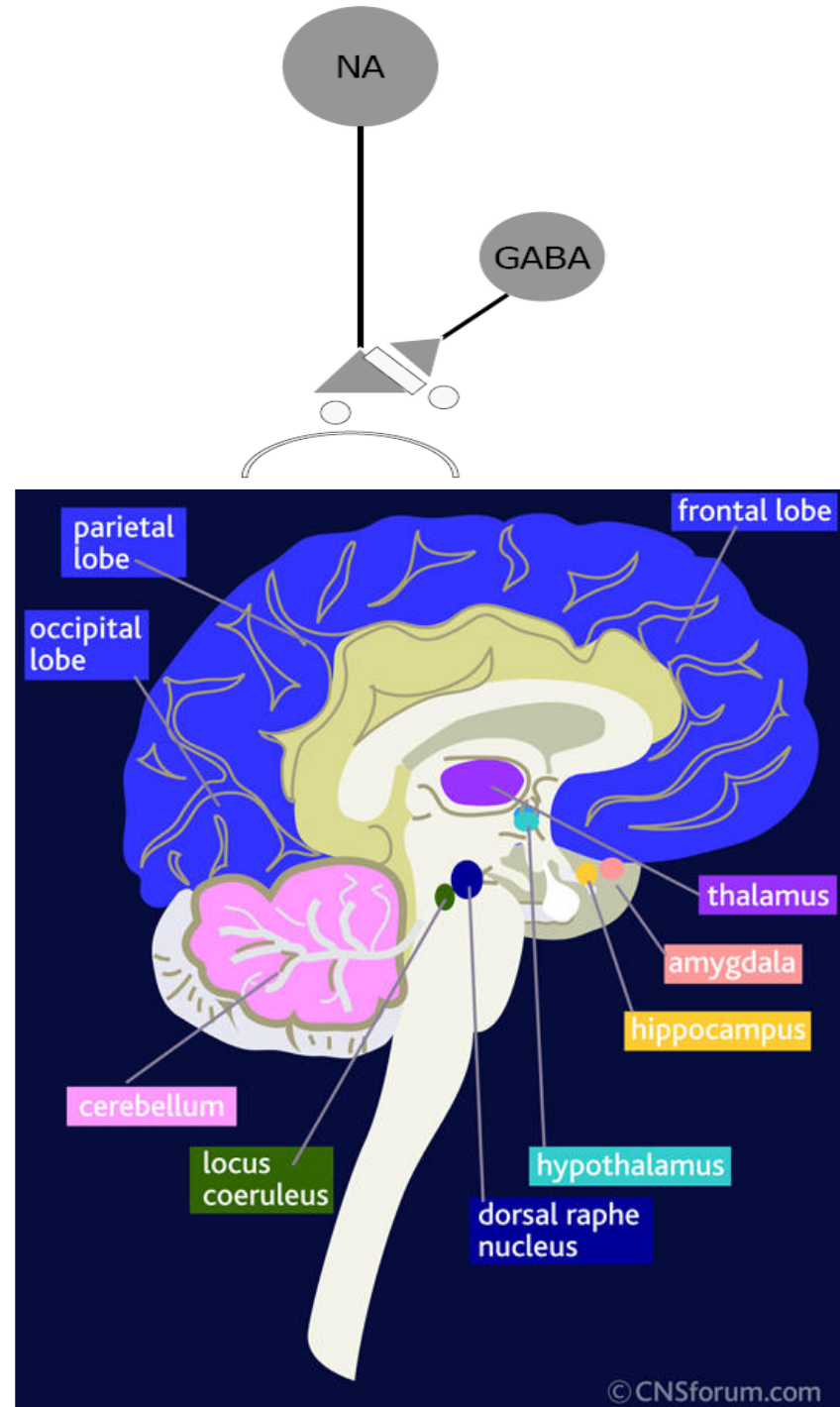
Iperpolarizzazione



➤ I neuroni noradrenergici del locus coeruleus svolgono un ruolo essenziale nella regolazione del tono dell'umore e degli stati emozionali, come pure nelle manifestazioni somatiche associate all'ansia (tachicardia, ipertensione, secchezza delle fauci).

➤ Lo stress acuto stimola la funzione del locus coeruleus e la liberazione di NA.

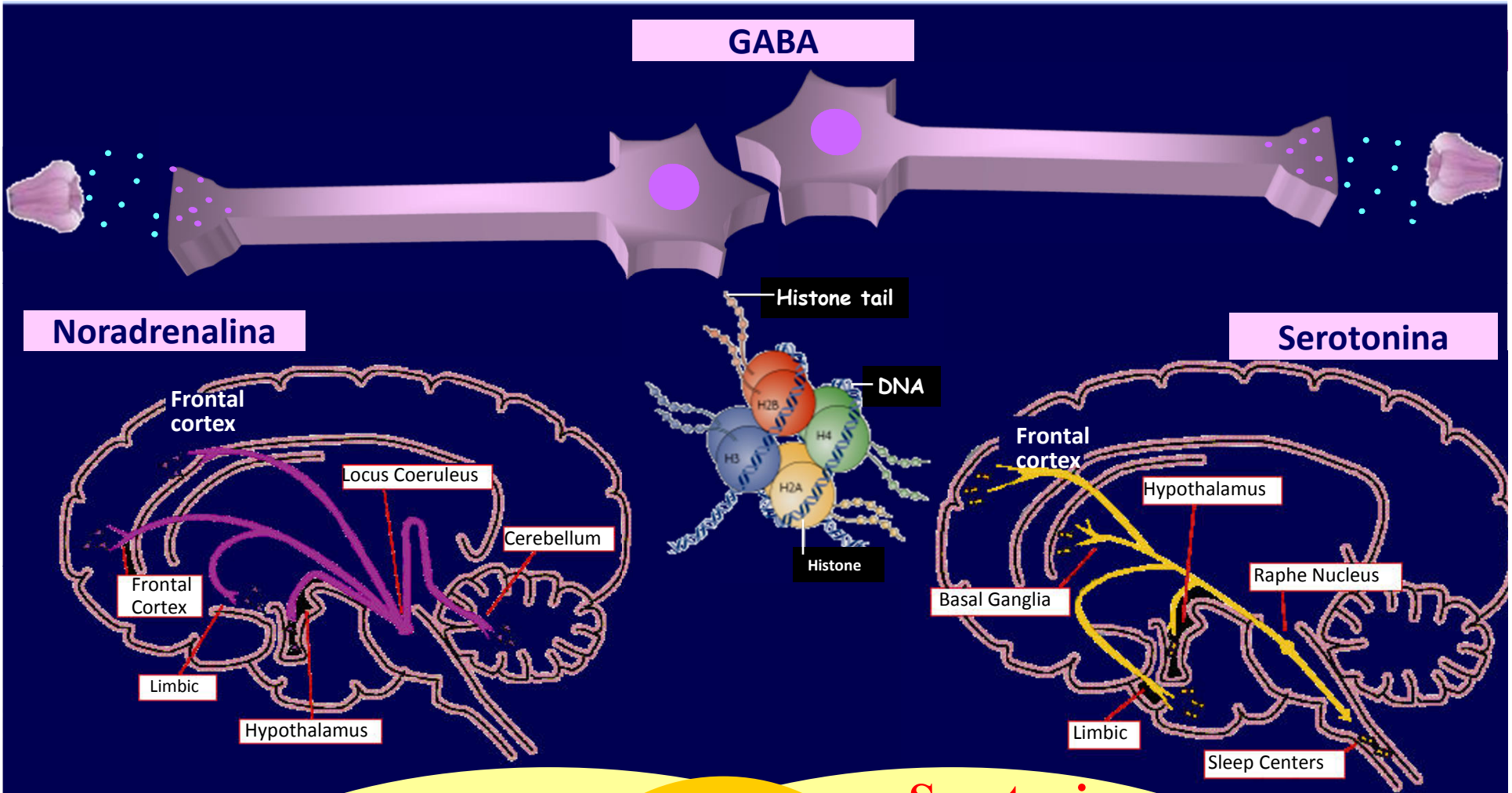
➤ Gli agonisti GABAergici antagonizzano i sintomi dell'ansia riducendo la liberazione di NA dai neuroni del locus coeruleus.



GABA

Noradrenalina

Serotonina



Noradrenalina

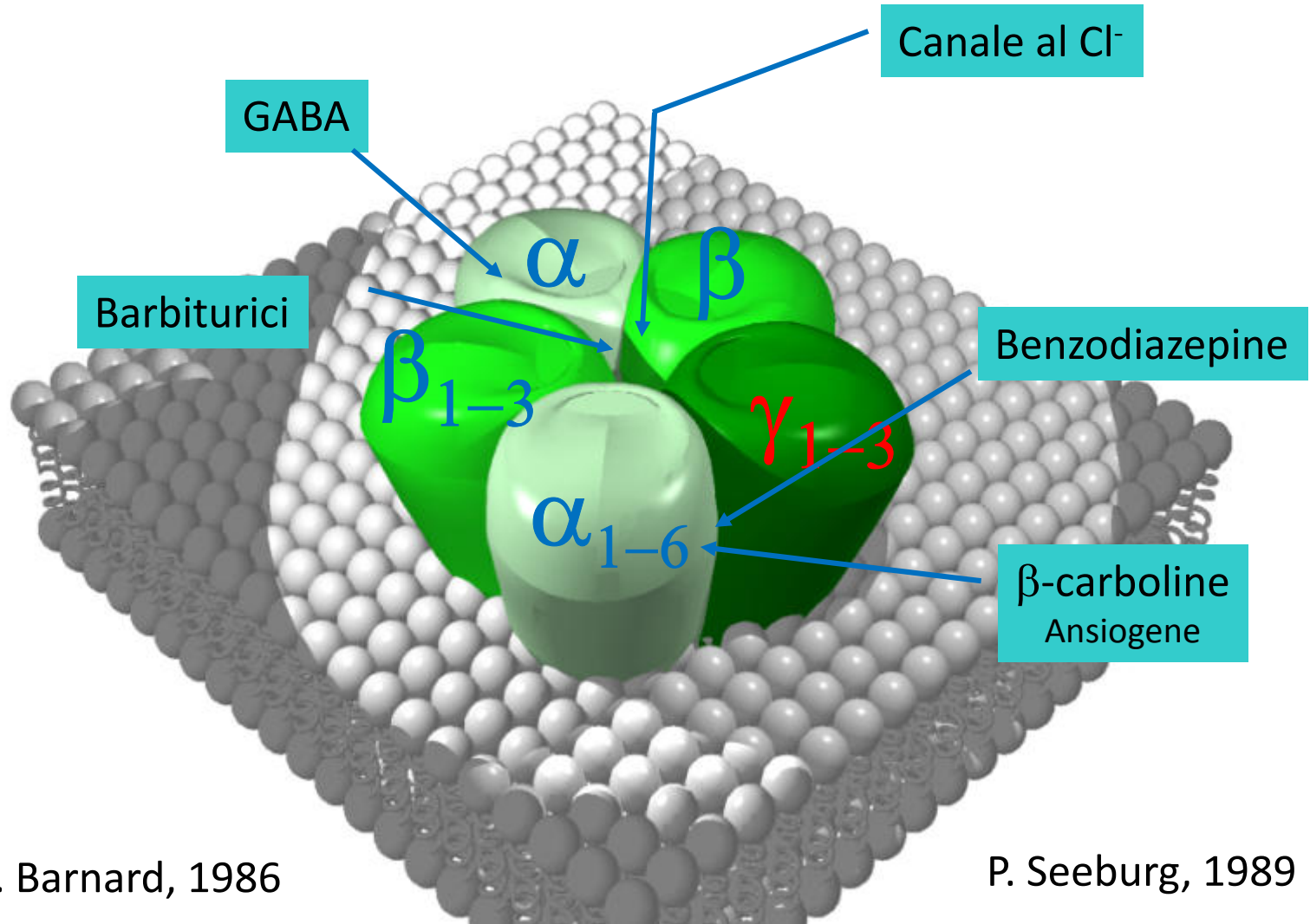
Attenzione
Motivazione
Energia

Ansia
Irritabilità
Umore
Emotività
Funzioni Cognitive
Effetti Somatici

Serotonina

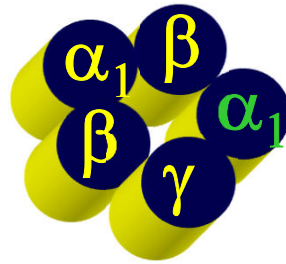
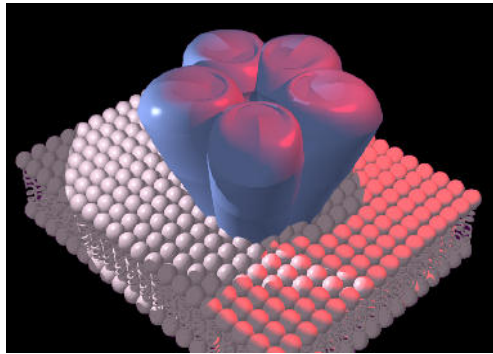
Impulsività
Reazione suicidaria
Sonno
Appetito
Funzioni sessuali
Aggressività

IL RECETTORE GABA_A

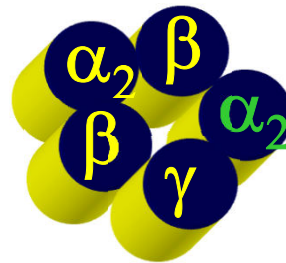


E. Barnard, 1986

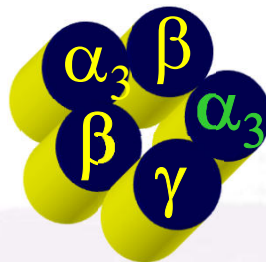
P. Seeburg, 1989



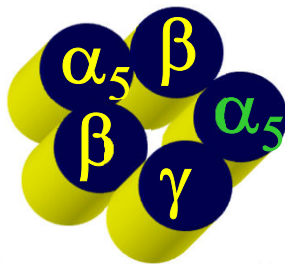
Effetto Sedativo
(non ipnotico)



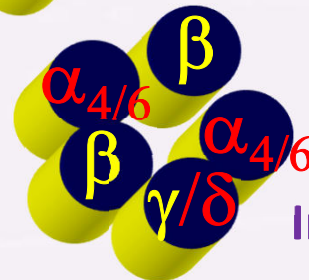
Effetto Ansiolitico



Effetto Miorilassante



Effetto Amnesico



Insensibile alle benzodiazepine

L'effetto ipnotico è mediato da i sottotipi contenenti

$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_5$



15 msec

2pA



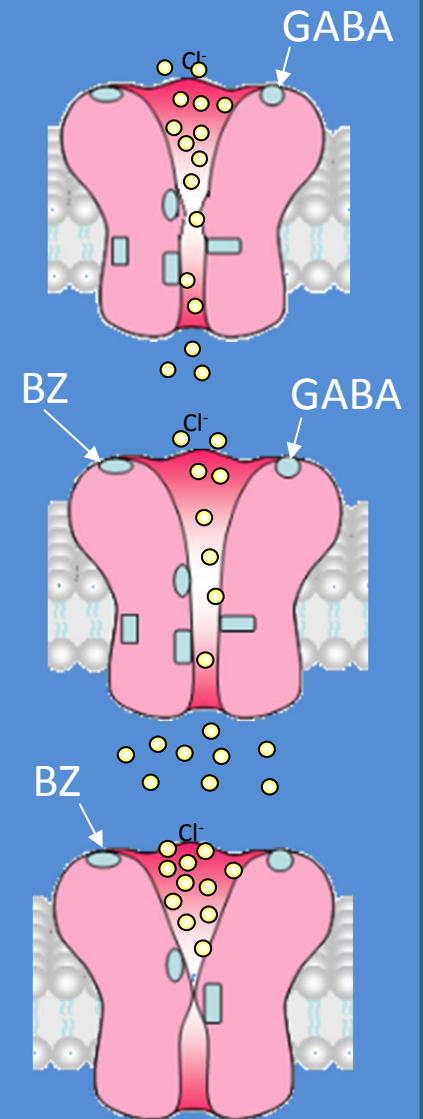
GABA



GABA +
flunitrazepam



flunitrazepam



1975

Effetti non GABA-mediati

- Alte dosi
 - inibizione ricaptazione adenosina
 - inibizione canali del Ca^{2+}
 - inibizione esocitosi NT Ca^{2+} -dipendente
 - inibizione canali del Na^{+}

Effetti farmacologici

Riduzione dell' ansia

- ✓ Riduzione dell' ansia e dell' aggressività
- ✓ amnesia anterograda
- ✓ Effetto di “ammansimento”
- ✓ **No specifici effetti antidepressivi**

Paradossalmente, possono determinare un aumento dell' irritabilità e dell' aggressività in alcuni soggetti.

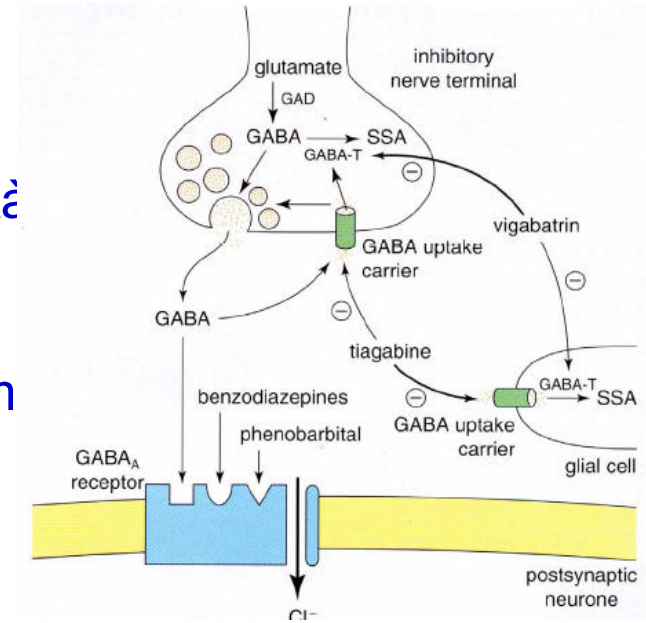
Effetto ipnotico

- Diminuiscono il tempo necessario a prendere sonno e aumentano generalmente la durata totale del sonno.
- Riducono la quantità di sonno REM (Rapid Eye Movement), in misura minore rispetto ad altri ipnotici
- Riducono significativamente lo stadio ad onde lente, che corrisponde al livello più profondo del sonno.

Effetti anticonvulsivanti

Inibizione sviluppo e propagazione di attività epilettiforme

Effetto selettivo del clonazepam, nitrazepam, lorazepam e diazepam



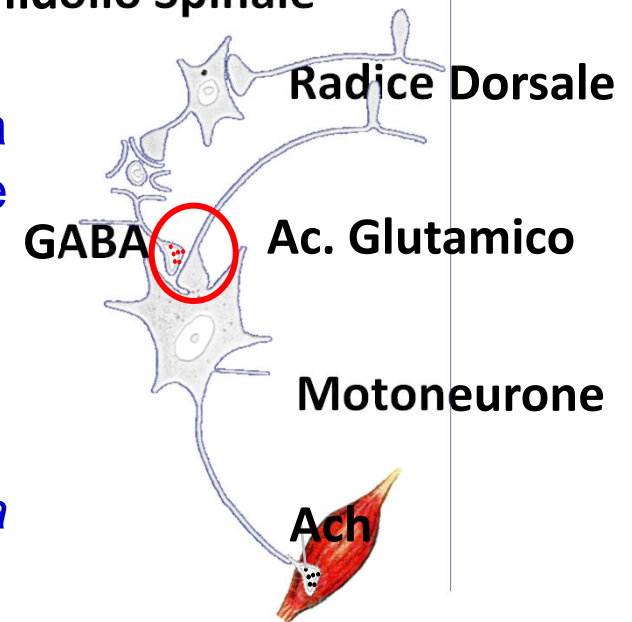
Effetto miorilassante

ad alti dosaggi → depressione della trasmissione a livello della giunzione neuromuscolare scheletrica.

Diazepam → azione a livello midollare

aumento del tono muscolare: caratteristica comune degli stati di ansia

Midollo Spinale



Tratto gastrointestinale

migliorano molti disturbi g.i. di “origine ansiosa”.

Le Bz proteggono parzialmente dalle ulcere da stress nel ratto
il diazepam ↓ la secrezione gastrica notturna nell' uomo.

Benzodiazepine

Sedativi-ipnotici

Flurazepam

Temazepam

Triazolam

Lorazepam

Oxazepam

Ansiolitici

Alprazolam

Chlordiazepoxide

Clonazepam

Diazepam

Farmacocinetica

Assorbimento

Buon assorbimento per os:

Somministrazione i.m: assorbimento meno rapido e completo;

Somministrazione rettale: valida alternativa a quella orale

Somministrazione per via e.v: permette un effetto immediato
Diazepam nello status epilepticus; midazolam in anestesia

Distribuzione

Alto legame alle proteine plasmatiche

Spiccata liposolubilità

Alto Vd ($\approx 1\text{l/kg}$)

Passano la barriera placentare; presenti latte materno

Metabolismo

Citocromo P450: CYP3A4 e CYP2C19

Farmacocinetica

Assorbimento

Buon assorbimento per os:

diazepam e midazolam → C_{max} entro 1h;

prazepam, oxazepam e alazepam → C_{max} 3 ore;

clordiazepossido, lorazepam, triazolam e alprazolam
→ C_{max} intermedio

benzodiazepine in base alla loro durata d'azione

Emivita lunga (1 - 4 giorni)

clordiazepossido
clorazepato
diazepam
flurazepam
nitrazepam
flunitrazepam
clonazepam
prazepam
bromazepam
delorazepam

Ansia

Emivita intermedia (10 - 20 ore)

oxazepam
lorazepam
temazepam
alprazolam
lormetazepam

intermedio

Emivita breve o brevissima (1.5 - 6 ore)

triazolam
midazolam

Sonno

Fattori che possono influenzare la farmacocinetica delle Benzodiazepine

- **Età**

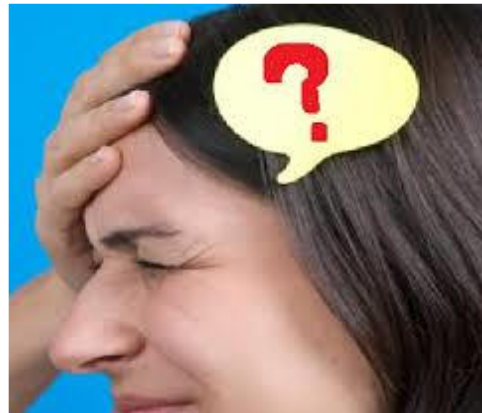
Emivita plasmatica (ore) del diazepam in funzione dell'età

Prematuro	75 ± 37
Neonato a termine	31 ± 2
Infanzia	20 ± 3
Adulto	20 ± 4
Anziano	100 ± 20

- **Epatopatie**

- **Terapie farmacologiche**

I problemi!



EFFETTI COLLATERALI DELLE BENZODIAZEPINE

Effetti collaterali durante uso terapeutico

- Eccessiva sedazione(↓ concentrazione e coordinazione, debolezza musc...)
- Astenia; ipotonia muscolare
- Ridotte performances psicomotorie e cognitive
- Effetti residui (*hangover*)
- Amnesia anterograda (possibili black-out)
- Depressione

Negli anziani: Confusione mentale
Turbe mnesiche
Atassia
Vertigini
Ipotensione
Effetti paradossi

In gravidanza: Teratogenesi ???
Alterazioni dell' embriogenesi (labbro leporino e palatoschisi)
Sindrome d' astinenza nel neonato

Influenza negativa sui processi di apprendimento (amnesia anterograda)

- ✓ **Alterazioni del sensorio: disorientamento temporale e spaziale**
- ✓ **Perdita di memorizzazione e breve termine (blackout)**
- ✓ **Affettività alterata (espressione esteriore dei sentimenti)**

Sintomatologia da sovradosaggio nel neonato “floppy infant syndrome”



- decreased muscle tone; muscles feel soft and doughy
- ability to extend limb beyond its normal limit
- failure to acquire motor skill developmental milestones (such as holding head up without support from parent, rolling over, sitting up without support, walking)
- feeding problems (inability to suck or chew for prolonged periods)
- mouth hangs open with tongue protruding (underactive gag reflex)

EFFETTI COLLATERALI DELLE BENZODIAZEPINE

alto indice terapeutico

Tossicità acuta

A dosi tossiche

- Sedazione profonda
- Sonno con astenia muscolare
- Ipotensione ortostatica
- Ipotermia
- Stato confusionale
- Turbe del linguaggio
- Può essere letale l'associazione con farmaci deprimenti del SNC

Antagonista efficace = Flumazenil

L'intossicazione da benzodiazepine di solito è una urgenza ma raramente è una emergenza. Lo diventa soprattutto in occasione di intossicazioni miste.

INTERAZIONI BENZODIAZEPINE-ALTRI FARMACI

- **alcool e altri depressivi SNC:** potenziamento effetto
- **macrolidi e fluorochinolonici:** inibizione metabolismo del midazolam (profonda sedazione)
- **cimetidina e omeprazolo:** inibizione metabolismo del diazepam e midazolam
- **antivirali (efavirenz, indinavir, ritonavir) antimicotici :** aumento effetto del midazolam
- **contraccettivi orali:** inibizione processi di ossidazione

Tolleranza (progressiva perdita di efficacia)

- L'uso *prolungato (cronico)* di *BDZ* comporta la comparsa di tolleranza
- Fenomeno particolarmente spiccato per gli *effetti ipnotici **e anticonvulsivanti**
- La tolleranza agli effetti sedativi può risultare terapeuticamente utile nel trattamento dei disturbi d'ansia

Dipendenza

➤ Il 15-44 % dei pazienti va incontro a *disturbi d'astinenza dopo brusca sospensione terapia cronica*

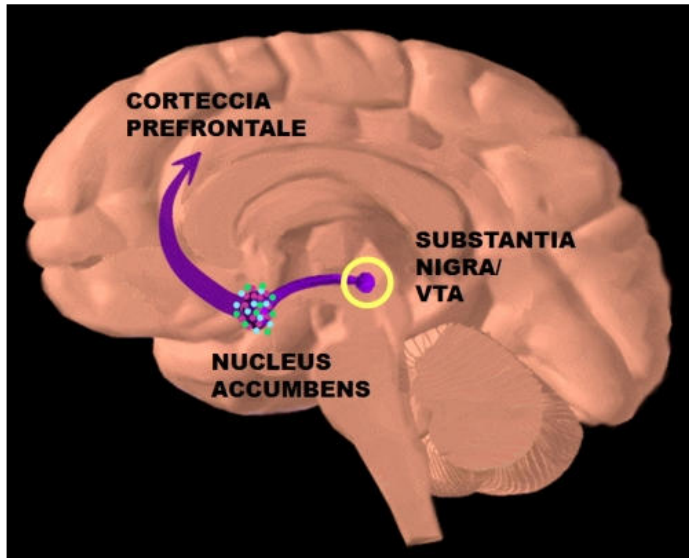
sintomi di astinenza

➤ I sintomi sono più *comuni*:

- ❖ ansia
- ❖ irritabilità
- ❖ agitazione psicomotoria
- ❖ nausea
- ❖ cefalea
- ❖ palpitazioni
- ❖ tremori alle mani

➤ *Meno comuni*:

- ❖ dolori muscolari
- ❖ vomito
- ❖ più raramente convulsioni e sintomi psicotici

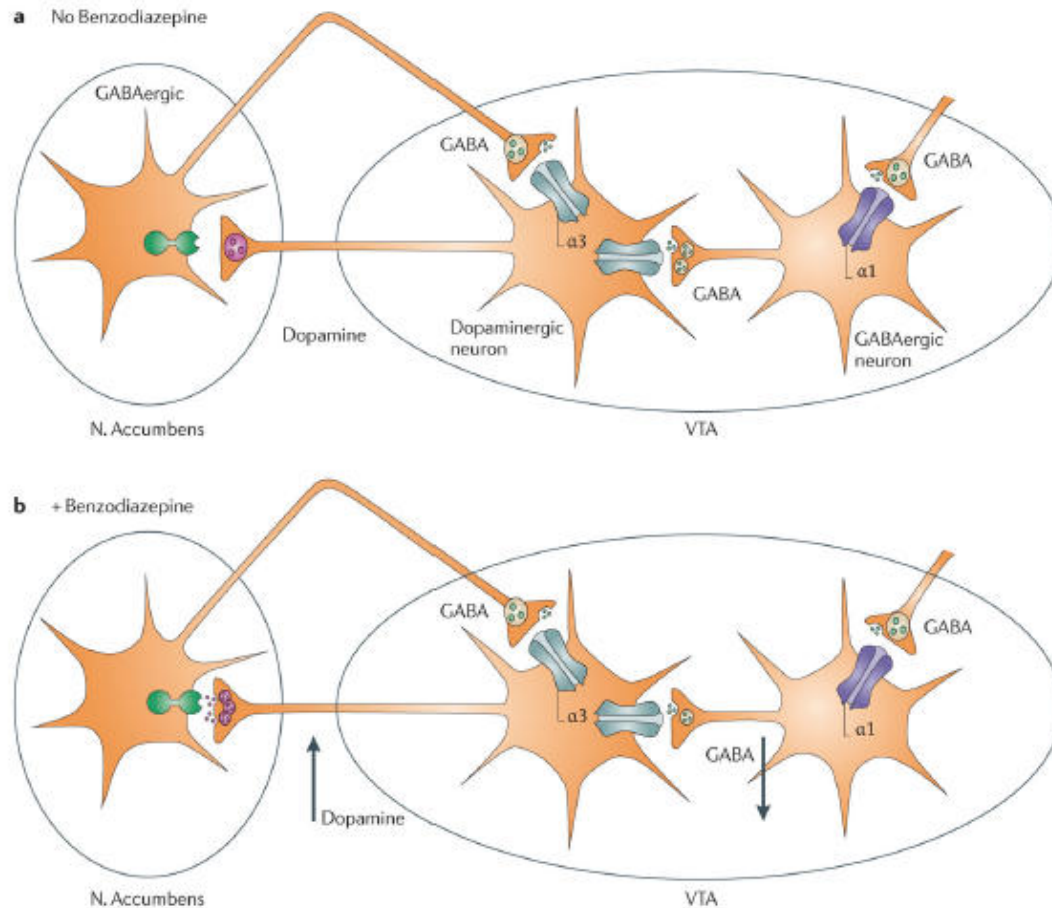


DIPENDENZA

Stato di intossicazione cronica prodotta dall'assunzione ripetuta di una sostanza, caratterizzato da un incontrollabile bisogno di assumere, di aumentarne la dose e da uno stato di soggezione psichica e talora anche fisica ai suoi effetti.

Organizzazione Mondiale della Sanità

Aumento della trasmissione dei neuroni dopaminergici che originano dalla VTA e proiettano al NC ed alla corteccia prefrontale



PROGRAMMA DI TRATTAMENTO DELLA CRISI D'ASTINENZA

1. **scalaggio lento della BDZ** (possibile sostituire una BDZ a breve con una a lunga emivita)+ CBT;
2. contemporanea **copertura con GABA-agonisti non benzodiazepinici** che possono fungere anche da anticomiziali (**carbamazepina, valproato, dipropilacetamide**); considerando che le BDZ diminuiscono il *turnover* di catecolamine e serotonina, è possibile utilizzare **anche antidepressivi sedativi e neurolettici**;
3. l'eventuale trattamento sintomatico della sindrome di astinenza (**antidolorifici, miorilassanti**);
4. il ricorso a farmaci come la **clonidina ed il propranololo**, utili come anti-astinenziali sia sintomatici (ipertensione, tachicardia) che eziopatogenetici in virtù dell'attività anti-noradrenergica;
5. trattamento della depressione reattiva alla perdita dell'oggetto di dipendenza e degli eventuali fenomeni *rebound*: **antidepressivi a spettro ansiolitico ed ipnoinducente** come l'**amitriptilina** ed alcuni antidepressivi atipici (**trazodone, mianserina**)...;

Indicazioni terapeutiche delle BDZ

- Terapia dei disturbi d'**ansia**
- Terapia dell'**insonnia**
- **Anticonvulsivanti**: terapia dell'epilessia nello stato di male epilettico
- **Premedicazione in anestesia**
- Sedazione per l'**esecuzione di manovre terapeutiche e/o diagnostiche**
- Induzione e mantenimento dell'anestesia bilanciata (midazolam)
- Controllo delle **astinenza da alcool**
- Rilasciamento della muscolatura nella spasticità di origine centrale
- Nelle **malattie psicosomatiche** (ulcera gastrica, asma bronchiale, ipertensione essenziale, ecc.)
- In tutte le malattie organiche con spiccata componente ansiosa **sovrapposta**

sindromi da sospensione di BDZ:

- 1- Sensazione di irrealità
- 2 - Iper-Sensibilità al rumore
- 3 - Iper-Sensibilità alla luce
- 4 - Iper-Sensibilità al gusto
- 5 - Iper-Sensibilità al tatto
- 6- Peculiare sapore in bocca
- 7- Dolore muscolare
- 8 - Contrazione muscolare
- 9- Scosse e tremori
- 10 - Formicolio (mani, braccia, gambe)
- 11 - Capogiri
- 12 - Sensazione di svenire

- 13-Sensazione di malessere
- 14-Depressione
- 15 - Dolore agli occhi
- 16-Sensazione che gli oggetti si muovano
- 17-Allucinazioni
- 18-Incapacità di controllare i movimenti
- 19-Perdita di memoria
- 20-Perdita di appetito
- 21 - Difficoltà di addormentamento
- 22 - Risveglio precoce
- 23 - Incubi
- 24-Assenza di sogni.

Le benzodiazepine, specialmente se iniettate, possono prolungare l'intensità e la durata degli effetti degli oppioidi. I tossicodipendenti si auto-medicano per trattare i sintomi di disturbi psichiatrici, stati emotivi negativi, sintomi di astinenza da oppiacei e gli effetti collaterali del consumo di alcol e cocaina.

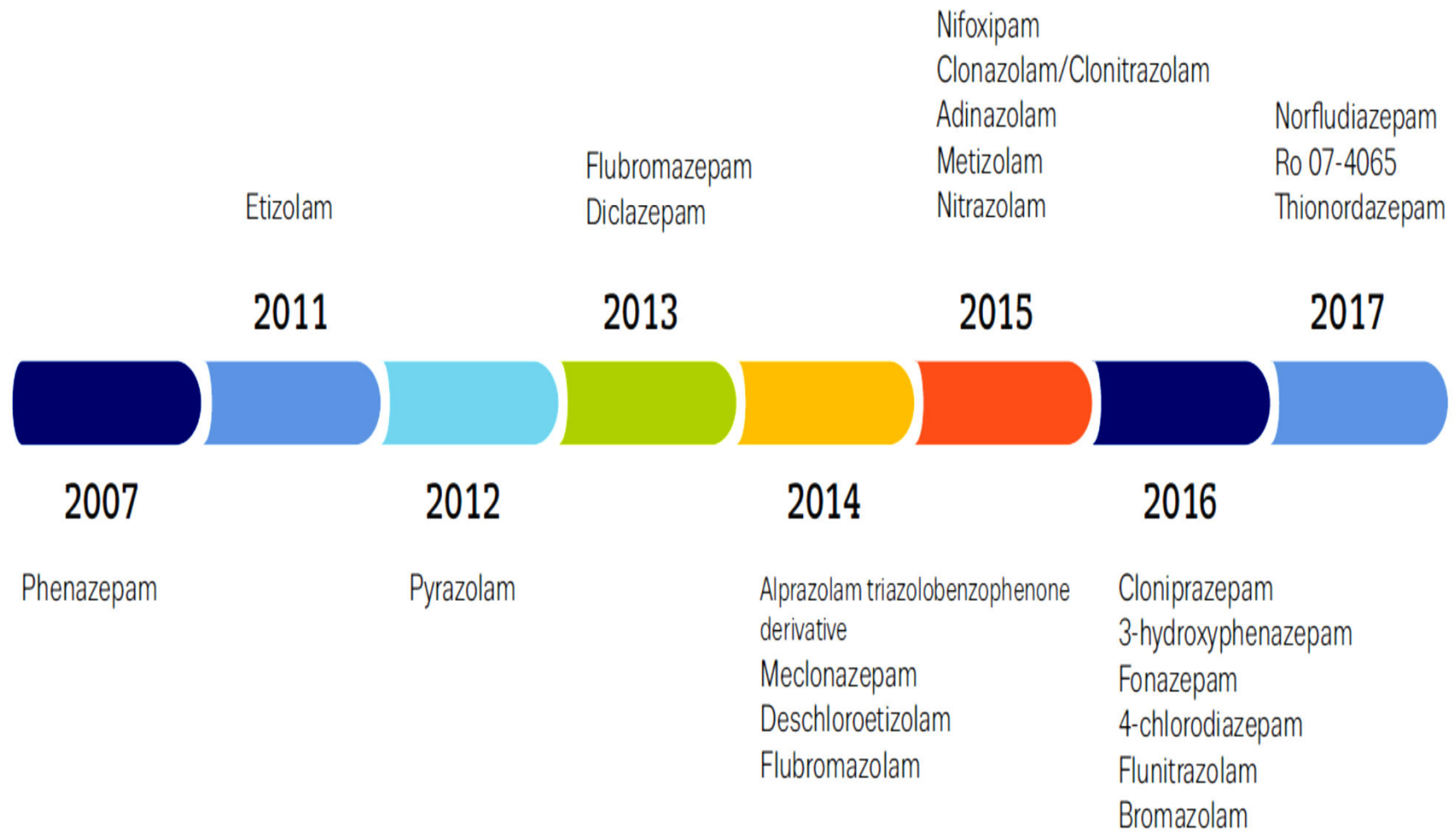
generalmente assumono benzodiazepine per via orale, inalatoria o per iniezione endovenosa

(Vogel et al., 2013); (Jones et al., 2012). (Chen et al., 2011).

diverse benzodiazepine vengono utilizzate in modo improprio in Europa,
quelle più comunemente rilevate nelle morti legate alla droga sono il diazepam, il clonazepam, l'alprazolam, l'oxazepam e il flunitrazepam.

Ciò suggerisce che questo gruppo potrebbe preferire l'uso di benzodiazepine con un inizio d'azione più rapido (ad esempio diazepam, alprazolam) rispetto a quelli con un inizio più lento (ad esempio oxazolam, prazepam).

Figure 1. Timeline of the reporting of new benzodiazepines to the EMCDDA



Nell'ultimo decennio, il sistema di allarme rapido dell'UE sulle nuove sostanze psicoattive ha rilevato un numero crescente di nuove benzodiazepine apparse sul mercato europeo.

I primi sono stati il fenazepam nel 2007 e l'etizolam nel 2011. Quattro di questi farmaci - etizolam, diclazepam, flubromazolam e fenazepam - rappresentano oltre l'80% di tutte le compresse contenenti nuove benzodiazepine che sono state sequestrate in Europa dal 2005 .

Il fenazepam, che ora è un farmaco controllato, è stato collegato a ricoveri e decessi. Può causare compromissione psicomotoria, arresto respiratorio, psicosi e delirio.

È venduto su Internet e sul mercato illecito sotto forma di polvere o compresse .

Alcune delle nuove benzodiazepine, come il fenazepam, sono state approvate e commercializzate per l'uso in alcuni paesi in passato, altre possono essere trovate nella letteratura sui brevetti ma non sono mai state introdotte sul mercato e alcune sono composti nuovi.

La maggior parte non ha mai subito studi clinici o test (Manchester et al., 2017). Le nuove benzodiazepine possono fornire un'interessante alternativa alle benzodiazepine prescritte per uso improprio perché sono prontamente disponibili via Internet o sono vendute sul mercato illecito. La loro farmacologia e tossicologia è in gran parte sconosciuta e possono comportare rischi maggiori per gli utenti.

Un altro problema emerso è che nuove benzodiazepine sono state trovate mescolate con altre nuove sostanze psicoattive, inclusi i cannabinoidi sintetici

Inoltre, in Europa sono state sequestrate compresse di diazepam contraffatte che contenevano un nuovo potente oppiaceo sintetico.

Queste compresse rappresentano un grave rischio per gli utenti, che non saranno consapevoli del fatto che stanno usando un potente oppioide.