

7

LE BENZODIAZEPINE NEI TOSSICODIPENDENTI IN TERAPIA SOSTITUTIVA PER OPIOIDI

Casari Rebecca, Faccini Marco,
Morbioli Laura, Lugoboni Fabio
*Medicina delle Dipendenze- Azienda Ospedaliera
Universitaria Integrata di Verona*

Introduzione

Le benzodiazepine (BZD) sono farmaci ad azione ansiolitica e/o ipnoinducente molto conosciute sia dai medici che dalla popolazione generale; sono entrate in commercio negli anni 60 quando fu immesso sul mercato il clordiazepossido. Negli anni 70, in America, la diffusione del diazepam raggiunse le caratteristiche dell'epidemia; successivamente, negli anni, furono sintetizzate numerose molecole benzodiazepiniche. Una peculiarità delle BZD che ha facilitato nel tempo la loro propagazione è il loro ampio indice terapeutico, cioè la capacità di essere poco tossiche anche ad alte dosi; infatti anche una overdose non provoca la morte, a meno che non vengano associati altri agenti depressogeni del sistema nervoso centrale. Questa caratteristica è stata precocemente scoperta dalla popolazione dei tossicodipendenti che assume da sempre questi farmaci anche in forma di abuso, a scopo ricreazionale; ricordiamo negli anni 70-80 l'enorme diffusione del famigerato flunitrazepam (Roipnol) utilizzato in modalità diversiva (prevalentemente per via endovenosa) proprio per sfruttarne il rapido effetto psicoattivo. L'assunzione di questo farmaco per una via di somministrazione diversa rispetto a quella prevista per l'immissione sul mercato (fenomeno chiamato oggi diversione) fu responsabile di un grande numero di decessi, motivo per cui successivamente venne soggetto ad una rigida regolamentazione che ne limitò nel tempo l'ulteriore diffusione; oggigiorno è praticamente scomparso dal mercato anche perchè ottenibile solo con una complessa procedura di prescrizione. Da molto tempo, pertanto, i tossicodipendenti assumono BZD: quali sono allora oggi le molecole benzodiazepiniche più utilizzate?

La dipendenza da alta dose di BZD

Medicina delle Dipendenze, dal 2003 effettua ricoveri per detossificazioni rapide da sostanze; negli ultimi 13 anni si è occupato molto di BZD, rispondendo alle numerose richieste di aiuto di pz che avevano sviluppato una dipendenza da alte dosi. In letteratura esistono ancora poche pubblicazioni sugli utilizzatori cronici ad alte dosi di BZD; nei pochi articoli esistenti questa popolazione sarebbe il 9% di tutti i dipendenti dalle BZD. Sono pazienti che hanno iniziato il

farmaco a dose terapeutica per ansia o insonnia e che lo hanno proseguito nel tempo fino a diventarne dipendenti; sviluppando successivamente tolleranza farmacologica, hanno quindi aumentato il dosaggio al di sopra di quello terapeutico assestandosi su una dipendenza ad alta dose (superiore ad almeno 40 mg di diazepam equivalenti). Spesso questi pz si sono rivolti a vari medici o ospedali richiedendo una soluzione per trattare questa dipendenza, ottenendo però frequentemente scarsi risultati (sospensione improvvisa della BZD ad alta dose con gravi sintomi di astinenza, sostituzione con neurolettici e/o antidepressivi, sostituzione con altre BZD a diversa emivita) e sperimentando varie sintomatologie astinenziali che portano frequentemente a ricadere nella benzodiazepina precedentemente utilizzata. Una sottopopolazione di dipendenti da alte dosi di BZD è rappresentata dai soggetti in terapia sostitutiva per oppioide che si sono affrancati dalle sostanze illegali ma che sono rimasti "intrapolati nella rete" delle BZD.

Trattamento della dipendenza da alta dose di BZD nei pz in terapia sostitutiva oppioide

Dal 2003 al 2016 il Servizio di Medicina delle Dipendenze ha ricoverato 864 pz per detossificazione da alte dosi di BZD. All'interno di questa popolazione emergevano anche tossicodipendenti in terapia sostitutiva per oppioidi che da tempo avevano sospeso le sostanze illegali ma che erano rimasti legati alle BZD, spesso prescritte per ansia o insonnia insorte dopo le disintossicazioni dalle altre sostanze di abuso. Nella nostra casistica, di tutti i ricoveri effettuati per disintossicazione da BZD, 96 erano tossicodipendenti con totale astensione dalle sostanze illecite da almeno 6 mesi, in terapia sostitutiva per oppioidi, di cui 72 era in metadone e 24 era in buprenorfina. I maschi erano 86 (65 in metadone e 21 in buprenorfina) con età media di 38 anni, le femmine 10 (7 in metadone e 3 in buprenorfina) con età media di 40 anni. In alcuni casi la prescrizione della BZD avveniva al Sert di riferimento, in molti casi il pz la procurava da farmacisti compiacenti o sul mercato grigio. Tra tutte le BZD, il lormetazepam occupava la maggior quota di disintossicazioni (62 pz, pari al 65,6%), seguito da lorazepam (11, pari all'11,5%) e alprazolam (6 e pari al 6,2 %); meno rappresentati erano clonazepam, diazepam, triazolam, zolpidem (farmaco che non è classificato come una benzodiazepina ma come imidazopiridina; agisce però sullo stesso recettore al quale si legano le BZD) e solo 1 pz aveva dipendenza da alta dose di bromazepam. In altre parole, **a 3 BZD corrispondeva 82,3% di tutte le disintossicazioni, mentre alle altre 26 BZD presenti sul mercato italiano corrispondevano solo il 17,7% delle disintossicazioni.** La dose media di lormetazepam assunta al momento del ricovero era 70 mg/die. (ricordiamo che la dose massima terapeutica è 2 mg/die!), cioè 350 mg equivalenti di diazepam. 74 pz assumevano solo 1 benzodiazepina, 14 pz riportavano associazione di 2 BZD e 8 pz utilizzavano 3 o più BZD; in merito alla via di assunzione 64 pz utilizzavano solo la via orale, 18 associavano assunzione orale e iniettiva, 12 pz solo la via iniettiva e 2 pz la via inalatoria. I pz che utilizza-

vano le BZD dichiaravano in 27 casi di utilizzare il lormetazepam, 1 alprazolam, 1 lorazepam e 1 clonazepam. I pz venivano ricoverati per 7 giorni e sottoposti a procedura di disintossicazione con Flumazenil infuso in continuo per via sottocutanea alla dose di 1 mg/die, sfruttandone l'effetto di antagonismo parziale. Il Flumazenil agisce resettando i recettori per le BZD che alla fine del trattamento risultano praticamente normalizzati.

La procedura è risultata sicura, anche grazie ad una terapia profilattica antiepilettica (esiste un rischio di crisi comiziali durante una disintossicazione da BZD), e ben tollerata dai pz; i sintomi di astinenza più registrati sono stati insonnia ed ansia lieve. In tutti i casi, il craving per la benzodiazepina utilizzata in fase pre ricovero regrediva dopo il terzo giorno di degenza, fenomeno per il quale non abbiamo ancora una spiegazione esauriente e che meriterà di essere indagato in ricerche future.

Considerazioni finali

Esiste una popolazione di soggetti, ancora troppo poco studiata, con dipendenza da alte dosi di BZD, che assume spesso una BZD a breve emivita come il lormetazepam gocce. Questo farmaco ha evidentemente particolari caratteristiche che lo rendono "accattivante": gusto fruttato, diluizione in alcool molto concentrato, ristretto indice terapeutico, e soprattutto estrema rapidità di azione. Non trascurabile è la notizia sulla via di somministrazione endovenosa, frequente nella nostra casistica, che espone il soggetto ad un rischio elevato di mortalità in primis per tromboembolismo. Particolarmente esposti a questa dipendenza sono i TD in terapia sostitutiva per oppioidi. A nostro parere occorre quindi molta cautela nella prescrizione di BZD, in particolare di quelle a breve emivita come ad esempio il lormetazepam gocce, soprattutto a questa categoria di soggetti. Dato che spesso questa dipendenza è iatrogena, è utile ricordare ai medici stessi di attuare una attenta prescrizione, possibilmente utilizzando farmaci alternativi per ansia ed insonnia che non creano dipendenza. Tale fenomeno ha un impatto fortemente negativo sulla vita delle persone, a prescindere dalla situazione sociale. La letteratura inerente alla qualità della vita delle persone che abusano di queste sostanze è ancora scarsa. È, o dovrebbe essere, prassi comune nei SerT italiani ridurre al minimo la prescrizione di BZD, ma è finora stato impossibile eliminarne il consumo improprio. Se in passato il farmaco più utilizzato in modo tossicomaniaco fu il flunitrazepam (*Roipnol/Darkene*®), da anni il LMZ (generico o *Minias*®) pare averlo sostituito e l'assunzione di alte dosi di LMZ, spesso per via endovenosa, è segnalata da alcuni anni, perlopiù in modo aneddotico. Il LMZ si è dimostrato particolarmente pericoloso non solo in quanto è stato scelto per l'abuso dal maggior numero di TD, ma perché chi lo assumeva raggiungeva l'*addiction* in tempi più rapidi e con livelli di assunzione di particolare gravità; aveva inoltre la caratteristica di indurre più frequentemente diversione verso la via endovenosa. Da rimarcare il fatto che il LMZ si è dimostrato un fenomeno nazionale, al di sopra di tradizioni prescrittive locali.

Insomma caratteristiche sovrapponibili, nel passato, al "famigerato" flunitrazepam.

Bibliografia

1. Lader M. *Benzodiazepines revisited-will we ever learn?* *Addiction* 2011; 106:2086-2109.
2. Faccini M, Leone R, Opri S, Casari R, Resentera C, Morbioli L, Conforti A, Lugoboni F. *Slow subcutaneous infusion of flumazenil for the treatment of long-term, high-dose benzodiazepine users: a review of 214 cases.* *J Psychopharmacol.* 2016, [Epub ahead of print]
3. F. Cosci, G. Mansueto, M. Faccini, F. Lugoboni. *Socio-demographic and clinical characteristics of benzodiazepine long-term users: Results from a tertiary care center.* *Compr Psychiatry*, 2016, 69: 211-215.