

Fabio Lugoboni, Marco Faccini, Rebecca Casari, Laura Morbioli, Chiara Resentera

Unità di degenza Medicina delle Dipendenze, AOUI, Policlinico GB Rossi di Verona (www.medicinadipendenze.it)

La dipendenza da alte dosi di benzodiazepine: un fenomeno trascurato

Introduzione

Le benzodiazepine (BZD) sono tra i farmaci più prescritti in tutti i paesi ad alto sviluppo economico. C'è una distanza notevole tra le raccomandazioni per un uso razionale e l'attuale pratica medica. In Italia le BZD non sono rimborsabili dal SSN e i dati sul loro utilizzo sono difficili da raccogliere, sono disponibili solo tramite i dati di vendita. Oltre la metà delle persone che assumono BZD (9% della popolazione italiana secondo dati non recenti) sono consumatori cronici e spesso dipendenti¹. La dipendenza da BZD è un fenomeno trascurato pur essendo la crisi d'astinenza potenzialmente grave e pericolosa. Ancora più lacunosi e frammentari sono i dati sull'uso di alte dosi di BZD, oltre cioè i dosaggi massimi consentiti. Si possono distinguere sinteticamente 4 situazioni d'uso di BZD:

- un uso episodico: momenti di stress da cause specifiche, insonnia transitoria, modalità assuntiva che incontra in pieno le indicazioni d'uso di questi farmaci. Un uso di questo tipo interessa circa un quinto della popolazione generale, con ampie variabilità nazionali e regionali;
- un uso prolungato oltre i limiti raccomandati (generalmente 2 settimane per l'insonnia, 4 settimane per l'ansia) ma a dosi terapeutiche. Tale situazione è frequentemente correlata con il rischio di sviluppare dipendenza. I medici di medicina generale, principalmente, dovrebbero

cercare di applicare scali lenti del farmaco, fino alla completa sospensione. L'uso prolungato di BZD è fortemente correlato a deficit cognitivi, incidenti stradali e domestici, infortuni lavorativi e cadute accidentali, soprattutto nell'anziano. In Italia, come in altri paesi, è ipotizzabile quantificare tra il 7,5 e il 9% della popolazione generale questo tipo di assunzione^{1,2} (Tab. I);

- un abuso saltuario di dosi inappropriate. Tale modalità coinvolge soprattutto i soggetti affetti da dipendenza da sostanze illecite e alcol. I servizi che si occupano di questi pazienti dovrebbero limitare al minimo l'uso di BZD per l'alto rischio di dipendenza e tolleranza in queste specifiche tipologie di soggetti. Le farmacie dovrebbero vigilare attentamente sulle ricette per l'alto rischio di contraffazione e uso improprio delle stesse. Un uso di questo tipo, quantificabile con maggior difficoltà rispetto ai precedenti per carenza di studi specifici, può essere quantificato intorno allo 0,1% della popolazione^{1,3};
- un uso prolungato di alte dosi. Questa situazione, oltre a coinvolgere pazienti di area psichiatrica, è sempre più riscontrata anche in soggetti privi di psicopatologia, che passano da un uso prolungato di BZD a dosi extraterapeutiche per fenomeni di tolleranza, fenomeno riscontrabile nell'8% di assuntori di BZD¹. Anche in questo caso gli studi

sono scarsi: è ipotizzabile che questo fenomeno coinvolga lo 0,2% della popolazione generale^{3,4}. In altre parole, in Italia ci potrebbero essere più di 120.000 persone che abusano quotidianamente di dosi eccessive di BZD.

L'abuso di BZD risente delle limitazioni prescrittive di ogni paese, dalla facilità di ottenere un farmaco senza ricetta, dalla presenza di un mercato grigio; varia poi nel tempo con la possibilità di acquistare farmaci on-line e dei mezzi informatici, con i quali è sempre più facile falsificare le prescrizioni mediche. Attualmente vi è una difficoltà oggettiva a differenziare, nei dati di consumo, gli *users* dagli *abusers*. Il sostanziale disinteresse delle industrie farmaceutiche per questo tipo di ricerche

TABELLA I.

Caratteristiche dei consumatori cronici di BZD (da O'Brien. J Clin Psychiatry 2005, mod.).

1.	Soggetti anziani
2.	Sesso femminile
3.	Disturbi psichiatrici cronici (ansia e depressione)
4.	Disturbi di personalità (borderline)
5.	Disturbi fisici (soprattutto cardiovascolari e muscoloscheletrici)
6.	Poliabusatori di sostanze (alcol, oppiacei)

(vecchie molecole che vendono moltissimo) non stimola certo la ricerca in tal senso. Un altro dato, tipicamente italiano, che emerge dalla nostra esperienza è legato a una BZD in particolare. Il lormetazepam in gocce (al contrario delle compresse), rappresenta da solo il 57% di tutte le richieste di ricovero per abuso di alte dosi di BZD, dato di grande rilevanza che meriterebbe una maggior attenzione da parte degli enti regolatori⁸ (Tabb. II, III).

Farmacologia delle BZD e del flumazenil

L'acido gamma aminobutirrico (GABA) rappresenta il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale. L'attivazione dei recettori delle BZD, potenziando l'azione del GABA, induce effetti ansiolitici, ipnotici, anticonvulsivanti e miorelassanti. Le BZD aumentano la scarica dei neuroni dopaminergici nell'area ventrale tegmentale (VTA) come le sostanze stupefacenti. Per questo motivo le BZD sono da considerarsi a rischio di abuso e dipendenza, un limite preciso al loro uso cronico in soggetti affetti da disturbo di uso di sostanze. La tolleranza, nel caso delle BZD, ha alcune caratteristiche rispetto altri farmaci d'abuso. La tossicità molto bassa delle BZD (diversa dagli oppiacei, stimolanti o alcol) e la capacità di indurre tolleranza, possono indurre l'assunzione di dosaggi a volte davvero sorprendente.

Il flumazenil (FLU) è universalmente considerato un antagonista delle BZD e somministrato in bolo nel trattamento dell'overdose da BZD. Risultati sperimentali hanno dimostrato che il FLU agisce come agonista parziale delle BZD, quando somministrato per infusione lenta, con le seguenti azioni farmacologiche:

- attenuazione dei sintomi e segni di astinenza;
- normalizzazione e up-regulation dei recettori delle BZD;
- ripristino della struttura allosterica del recettore GABA-A e l'inibizione del disaccoppiamento (*uncoupling*) recettoriale indotto dalle BZD;
- inversione della tolleranza;
- riduzione del *craving*;
- limitati tassi di ricaduta.

TABELLA II.
Rapporto Osmed Italia.

Farmaco (DDD)	1983	1990	2005	2009	2010	2011	2012
Lormetazepam	1,1	3,6	11,5	12,7	13,3	14,1	14,2
Lorazepam	10,6	15,4	14,2	13,4	13,3	13,3	12,8
Alprazolam	0,0	1,4	6,7	7,7	8,0	8,6	8,7
Triazolam	1,1	6,8	3,1	3,4	3,4	3,5	3,5
Zolpidem	--	--	2,8	3,1	3,3	3,6	3,8
Delorazepam	2,9	3,9	2,7	2,6	2,6	2,7	2,6
Diazepam	3,7	2,9	1,7	1,5	1,5	1,5	1,5
BZD	40,5	51,4	50,7	51,6	52,2	54,0	53,7

Le variabili che possono influenzare l'efficacia del FLU sono: la durata e la dose di esposizione alle BZD: più la tolleranza è alta, più il FLU è efficace.

Trattare la dipendenza da alte dosi di BZD La sindrome d'astinenza dalle BZD è caratterizzata da una serie di segni e sintomi tipici, che cominciano a manifestarsi entro qualche ora o qualche giorno dalla sospensione del farmaco, in relazione all'emivita della BZD assunta. I sintomi sono dovuti principalmente all'ipertono adrenergico dovuto all'ipereccitabilità da neuro-privazione, soprattutto a livello del *locus ceruleus*.

La sudorazione aumenta, così come il battito cardiaco e il tremore, e si può osservare anche la comparsa di insonnia, nausea o vomito, allucinazioni visive, tattili e uditive. Molti altri possono essere i sintomi e i segni astinenziali (disartria, ipervigilanza, confusione ecc.). Il sintomo più temibile sono le crisi convulsive generalizzate, potenzialmente letali.

I tradizionali programmi di *decalage*, normalmente raccomandati in intervalli temporali tra le 4 e le 18 settimane perché tempi più lunghi, pur se associati a sintomi astinenziali più leggeri, sono correlati a un netto aumento di drop-out dal trattamento di disintossicazione¹⁻³, perdono generalmente di efficacia passando dal trattamento da uso cronico di dosi terapeutiche alle dosi sovra-terapeutiche di BZD che, per il meccanismo di tolleranza e la relativa mancanza di effetti collaterali di questi farmaci, possono arrivare a livelli francamente impressionanti^{1 3 4}.

Da alcuni anni l'*Unità di Degenza di Medicina delle Dipendenze (MDD)*, attualmente unica struttura in Italia e una delle poche a livello internazionale, applica il trattamento con flumazenil (FLU) in infusione lenta nei casi di abuso cronico di alte dosi di BZD. Il trattamento permette di sospendere completamente in tempi rapidi (7-8 gg) dosi molto alte di BZD (400 mg diazepam-equivalenti, la dose mediana giornaliera d'abuso della nostra casistica) in modo ben tollerato e con scarsi effetti collaterali⁵⁻⁸. Il FLU, normalmente usato come antagonista nell'intossicazione acuta da BZD dove viene somministrato in bolo causando solitamente una pronta ripresa di coscienza, agisce come agonista parziale se viene somministrato in infusione lenta e determina un *reset* dei recettori per le BZD che risultano, alla fine del trattamento, praticamente normalizzati. La rapidità con cui il FLU in infusione lenta riesce a risensibilizzare i recettori delle BZD e la scarsità di effetti astinenziali hanno spinto alcuni AA a candidare tale trattamento a divenire di routine nella disintossicazione da abuso di BZD.

La nostra esperienza (dal 2003 sono state eseguite più di 750 disintossicazioni ospedaliere da alte dosi di BZD) ci porta senz'altro ad analoghe considerazioni in termini di efficacia e rapidità.

Il trattamento prevede una preparazione preventiva con dosi adeguate di valproato circa 2 settimane prima del ricovero, per prevenire il rischio convulsivo.

TABELLA III.

Ricoveri per detossificazione da BDZ 2003-14.

Tipologia BZD	N	%
Lormetazepam	354	54,1
Lorazepam	100	15,3
Alprazolam	60	9,2
Zolpidem	42	6,4
Diazepam	19	2,9
Bromazepam	22	3,4
Triazolam	14	2,1
Clonazepam	16	2,4
Delorazepam	11	1,7
Etizolam	8	1,2
Zopiclone	2	0,3
Clotiazepam	2	0,3
Flurazepam	1	0,2
Temazepam	1	0,2
Brotizolam	1	0,2
Prezepam	1	0,2
Flunitrazepam	0	0,0
Totale	654	100,0

Come per il trattamento di altre dipendenze la domanda che sorge spontanea riguarda la tenuta nel tempo della astinenza dalla sostanza d'abuso.

Abbiamo valutato in un campione rappresentativo, la tenuta nel tempo della detossificazione dalle BZD effettuata con FLU. In 34 pazienti valutati dopo 6 mesi dal ricovero la percentuale di soggetti dichiaratisi total-

mente astinenti era del 52,9% (18 su 34); il 26,5% (9 su 34) dichiarava di mantenere le dosi raccomandate alla dimissione della BZD sostitutiva, solitamente il clonazepam o il clobazam, mentre nel 20% dei casi (7 su 34) veniva comunicata la ripresa dell'abuso farmacologico. Va segnalato che circa la metà dei 34 soggetti erano dipendenti da altre sostanze e solo 18 erano monodipendenti dalle BZD.

Conclusioni

La ricerca epidemiologica è ancora carente su un problema di così vasta portata come l'uso *off-label* delle BZD e lo è soprattutto relativamente agli abusatori. Un diffuso modo di pensare ha relegato sbrigativamente l'abuso al marginale mondo dei disturbi psichiatrici maggiori e dei tossicodipendenti. Questa visione è profondamente parziale. Per motivi non ancora chiariti esiste una quota significativa di monodipendenti da BZD che non hanno disturbi psichiatrici maggiori.

Gli anni 2000 hanno visto una robusta affermazione degli agonisti parziali nel trattamento di alcune diffuse dipendenze quali la buprenorfina per la dipendenza da oppioidi, la vareniclina per il tabagismo e il nalmefene per l'alcolismo. Tale impulso non c'è stato per le BZD, nonostante alcune molecole (abecarnil e lo stesso flumazenil) siano state sperimentate da anni. Il mercato farmaceutico ha spinto verso l'uso di molecole analoghe alle BZD (le Z-Drugs), conquistando importanti quote di mercato, ma per trovarsi spesso con problemi quasi analoghi alle BZD. È nell'ambito della dipendenza da alte dosi da BZD che l'uso del FLU ha trovato il suo ideale collocamento. Nonostante questo si stima ci siano non più di 4 centri

in tutto il mondo in grado di offrire questa metodica che data ormai 25 anni. Ci auguriamo quindi che altre strutture accolgano tali stimoli e portino nuovi contributi.

Il contenuto di questo articolo è disponibile anche come filmato didattico su You Tube (<http://www.youtube.com/watch?v=HiGaaU5R5iQ>).

Bibliografia

- Lader M. *Benzodiazepines revisited--will we ever learn?* *Addiction* 2011;106:2086-109.
- Magrini N, Vaccheri A, Parma E, et al. *Use of benzodiazepines in the Italian general population. Prevalence, patterns of use and risk factors for use.* *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:19-25.
- Petitjean S, Ladewig D, Meier CR, et al. *Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies.* *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:292-8.
- Lugoboni F, Quaglio G. *Exploring the dark side of the moon: the treatment of benzodiazepine tolerance.* *Br J Clin Pharmacol* 2013; doi: 10.1111/bcp.12148 [Epub ahead of print].
- Hood SD, Norman A, Hince DA, et al. *Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil.* *Br J Clin Pharmacol* 2012; doi: 10.1111/bcp.12023 [Epub ahead of print].
- Albiero A, Brigo F, Faccini M, et al. *Focal nonconvulsive seizures during detoxification for benzodiazepine abuse.* *Epilepsy Behav* 2012;23:168-70.
- Quaglio G, Pattaro C, Gerra G, et al. *High dose benzodiazepine dependence: description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam.* *Psychiatry Res* 2012;15;198:457-62.
- Faccini M, Leone R, Pajusco B, et al. *Lormetazepam Addiction. Data Analysis from an Italian Medical Unit for Addiction.* *Risk manage Healthcare Pol* 2012;5:43-8.