

Riccardo Torta¹, Ferdinando Pellegrino², Fabio Lugoboni³,
Antonio Sciarretta⁴, Mario Amore⁵

¹ Professore Associato di Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze Università di Torino, Direttore della Struttura di Psicologia Clinica e Oncologica, Città della Salute e della Scienza di Torino; ² Dirigente Medico Dipartimento Salute Mentale ASL Salerno, Responsabile Ambulatorio Clinica Disadattamento Lavorativo, Salerno; ³ Responsabile Unità di Degenza Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; ⁴ Direttore UOC SPDC, Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli; ⁵ Direttore della Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Università di Genova

Benzodiazepine 2015: il vantaggio del buonsenso

Il corretto uso nella pratica clinica

Presentazione

Diversi studi indicano che le benzodiazepine (BDZ) sono tra i farmaci più prescritti in tutti i paesi occidentali e tuttavia resta ancora aperto il dibattito sul loro uso razionale.

Il problema è rilevante, come confermato dall'ultimo rapporto OSMED 2014 sull'uso dei farmaci in Italia che ha evidenziato che il consumo di BDZ nel nostro Paese è relativamente alto ed è stimato in 52,9 DDD/1000 abitanti/die. Un adulto su 10 ne fa uso ma la percentuale sale a 1 su 4 nella popolazione oltre i 65 anni di età. Inoltre, tra gli utilizzatori anziani, 3 su 4 sono consumatori cronici. Complessivamente il 5% della popolazione generale italiana (circa 3 milioni di persone) fa uso cronico di questa classe di farmaci.

Dalla letteratura internazionale emerge un atteggiamento critico riguardo all'appropriatezza d'uso delle BZD (scelta della molecola, dosaggi e durata della terapia) e, in particolare, viene evidenziato un uso prolungato negli anziani e nelle donne, due gruppi considerati a particolare rischio di iperprescrizione. Buona parte delle responsabilità dell'inappropriatezza d'uso delle BZD può essere imputata al medico prescrittore, che spesso trascura di indicare la durata della terapia e lascia che il paziente continui il trattamento per un tempo indefinito.

Per chi prescrive BDZ è importante invece attenersi a un principio di cautela limitando il ricorso a questa classe di farmaci ai casi di reale necessità e per periodi di tempo

adeguati, scoraggiandone l'uso cronico e l'abuso.

Questo articolo fornisce una serie di indicazioni basate sulle evidenze riguardo all'uso appropriato di BDZ e rappresenta uno strumento utile ed efficace a supportare il medico di medicina generale (MMG) nella sua attività professionale.

Paolo Carbonatto¹, Francesco Mazzoleni¹,
Domenico Italiano¹, Francesca Zizzi²

¹ Area Psichiatrica SIMG;

² Specializzanda in Psichiatria,
Università di Torino

Introduzione: il concetto di appropriatezza prescrittiva

Il tema dell'appropriatezza prescrittiva, ossia del corretto utilizzo dei farmaci nella pratica clinica, in particolare ove prevalgano situazioni complesse, è sempre più attuale: nel quarto rapporto del protocollo di monitoraggio degli eventi sentinella del Ministero della Salute, relativo al periodo settembre 2005-dicembre 2011, risultano segnalati 1723 eventi avversi, di cui il 4,02% riferiti a errori relativi all'uso dei farmaci (Ministero della Salute, 2013). La gestione appropriata della prescrizione farmacologica risulta correlata sia all'efficacia, sia alla sicurezza dei processi assistenziali: una corretta gestione prescrittiva migliora gli esiti dei trattamenti e ne riduce gli errori. Risulta dunque fondamentale, all'atto della prescrizione di un far-

maco, individuare la molecola adatta, verificarne la posologia corretta, considerare il rispetto delle indicazioni e delle controindicazioni, valutare l'opportunità e il rischio di eventuali politerapie, indagare la presenza anamnestica di specifiche reazioni idiosincrasiche e rispettare le modalità di monitoraggio previste, che andranno esplicitate al paziente nel momento dell'acquisizione del consenso informato. Occorre, inoltre, avere prontezza nel rilevare le situazioni cliniche a più elevato rischio – come la gravidanza o l'insufficienza epatica – e, in ogni caso, devono essere valutate le condizioni fisiche del paziente e le eventuali comorbidità (diabete, ipertensione ecc). È chiara, quindi, la responsabilità prescrittiva del medico che, pur muovendosi in piena autonomia, deve essere attento al rispetto delle modalità prescrittive, evitando inappropriatezze che possano minacciare la sicurezza dei processi assistenziali.

Senza entrare in modo approfondito nel problema dell'appropriatezza prescrittiva, intendiamo solo ricordare nello specifico che l'*inappropriatezza prescrittiva* che si riscontra nell'impiego delle benzodiazepine (BDZ) può essere rapportata alla somministrazione a dosaggi non terapeutici, alla prescrizione per tempi non adeguati (eccessivamente lunghi), all'utilizzo auto-terapico, all'assenza di monitoraggio, alla frequente associazione di diverse BDZ, alla scarsa valutazione complessiva da parte del medico dei rischi connessi alla loro prescri-

zione (ad esempio, negli anziani o in soggetti adusi a forme di dipendenza). Benché le BDZ siano molecole caratterizzate da un *alto indice terapeutico*, occorre comunque ricondurre il loro utilizzo in margini più appropriati, così come evidenziato dall'AIFA nel 2011 nelle note riguardanti l'*Armonizzazione delle indicazioni terapeutiche dei medicinali contenenti benzodiazepine*. Dal punto di vista clinico, pur avendo un vasto campo di impiego (si può parlare di indicazioni aperte, ovvero applicabili a svariate condizioni cliniche), il loro utilizzo deve rientrare nell'ambito delle indicazioni previste, nel contesto di un programma terapeutico ben definito e attentamente monitorato. Scopo di questo lavoro è fornire indicazioni in merito all'utilizzo appropriato delle BDZ.

BDZ: quale molecola? Azioni e indicazioni

Le BDZ rappresentano una classe di psicofarmaci la cui struttura chimica è caratterizzata dalla fusione di un anello benzenico e un anello diazepinico. Queste molecole agiscono prevalentemente legando il recettore GABA-A, un canale ionico per il cloro. Le BDZ, legandosi a un sito specifico, aumentano l'affinità recettoriale del GABA, con conseguente aumento della permeabilità allo ione. La struttura pentamerica del recettore GABA-A è costituita da almeno tre delle subunità recettoriali α , β , γ , δ , ed ϵ , di cui esistono innumerevoli isoforme, ciascuna avente una distribuzione peculiare nelle diverse aree cerebrali. La subunità $\alpha 1$ sembra mediare gli effetti sedativi, amnesici e anticonvulsivanti; la subunità $\alpha 2$ gli effetti ansiolitici; le subunità $\alpha 3$ e $\alpha 5$, rispettivamente, gli effetti miorilassanti e cognitivi. Mentre l'azione ansiolitica è correlata al potenziamento della trasmissione GABAergica, l'induzione dell'azione ipnotica si verifica mediante un prevalente effetto sulle strutture del tronco encefalico; l'azione anticonvulsivante è legata, invece, all'inibizione dei centri mesencefalici e diencefalici, che svolgono un ruolo attivante rispetto all'eccitabilità corticale; l'azione miorilassante è, infine, correlata a una inibizione sui centri che regolano il tono muscolare sia a livello corticale, sia a livello sottocorticale. I diversi effetti terapeutici delle BDZ (azione

ansiolitica, sedativo-ipnotica, miorilassante e anticonvulsivante) ne determinano l'indubbia utilità nel trattamento di disturbi psichiatrici e neurologici complessi e di varia gravità. La pratica clinica quotidiana, tuttavia, suggerisce vari elementi di cautela nel loro impiego al fine di garantirne un utilizzo adeguato e sicuro.

Le principali *indicazioni terapeutiche* delle BDZ variano a seconda delle singole molecole e includono: insonnia, ansia e disturbo di panico, convulsioni e stato di male epilettico, miocloni, spasmi muscolari, sindrome da astinenza alcolica, pre-anestesia, sedazione in alcune manovre diagnostiche o terapeutiche, induzione e mantenimento dell'anestesia bilanciata. Le *indicazioni off-label* includono: disturbi del movimento di origine iatrogena, sindrome delle gambe senza riposo, agitazione, dolore neuropatico, nausea e vomito, prurito incoercibile, singhiozzo intrattabile.

Controindicazioni

Le principali controindicazioni all'assunzione di BDZ sono la nota ipersensibilità, la miastenia gravis, la grave insufficienza respiratoria o la depressione respiratoria acuta e l'insufficienza epatica avanzata. Le BDZ sono anche controindicate nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento, sebbene i dati in letteratura non siano univoci a tal proposito. Nel primo e secondo trimestre l'assunzione di BDZ si assocerebbe a un aumentato rischio di palatoschisi, stenosi pilorica e malformazioni cardiache, mentre nel terzo trimestre al rischio di eccessiva ipotonia muscolare nel neonato (*floppy infant syndrome*). Altre controindicazioni sono rappresentate dall'intossicazione alcolica acuta, dalla sindrome da apnee notturne del sonno, dallo stato confusionale e da tutte quelle condizioni caratterizzate da decadimento cognitivo.

Criteri di scelta

Una volta definite adeguatamente le indicazioni, è fondamentale chiarire i criteri di scelta di una BDZ rispetto alle altre. Dal punto di vista *farmacodinamico*, tutte le BDZ dimostrano un identico meccanismo d'azione GABAergico. Esiste, tuttavia, una differenziale potenza di legame fra le varie moleco-

le, diversità compensata dalla pezzatura dei singoli composti: il più potente triazolam è presente in compresse da 0,125 mg, mentre il meno potente flurazepam è commercializzato con capsule da 15-30 mg. Altra differenza farmacodinamica clinicamente rilevante è la persistenza di legame. Questo concetto non va confuso con l'emivita del farmaco: ad esempio il diazepam, composto a lunga emivita, dimostra una persistenza di legame minore rispetto al lorazepam, farmaco a emivita medio-breve. Tali differenze si evidenziano maggiormente nella somministrazione endovenosa (non abituale), dove le due molecole presentano differente latenza e persistenza di azione. Si osserva, infatti, una più pronta risposta all'utilizzo del diazepam, ma una protezione più protratta con l'impiego del lorazepam.

Le differenze fondamentali per la scelta di una molecola rispetto a un'altra sono prevalentemente correlate alle *caratteristiche farmacocinetiche*, in particolare l'emivita e il tipo di metabolismo. Rispetto all'*emivita*, le BDZ si distinguono in molecole a emivita breve, intermedia e lunga (Tab. I). I pronordiazepam-simili (diazepam, delorazepam, prazepam ecc) fanno parte delle BDZ a lunga emivita: i composti di tale classe hanno emivita di 24-72 ore (talora oltre). Fra le BDZ a emivita intermedia (10-20 ore) sono ampiamente utilizzati il lorazepam e il lormetazepam. BDZ a emivita medio-breve (6-12 ore) sono l'alprazolam e l'etizolam, ad azione breve il triazolam ecc.

La scelta basata sull'emivita risponde meramente a criteri clinici, che devono essere considerati alla luce delle caratteristiche del singolo paziente: determinati aspetti possono, ovviamente, rappresentare vantaggi o svantaggi a seconda del soggetto. Ad esempio, i fattori psicologici influenzano significativamente l'impatto del numero di somministrazioni quotidiane, in quanto taluni soggetti si sentono più protetti da assunzioni ripetute, mentre altri prediligono la monodose. Composti a emivita differente comportano dunque implicazioni cliniche differenti, che potranno aiutare il prescrittore nella scelta della molecola.

Una *BDZ a emivita lunga* consente un minor numero di somministrazioni giornaliere (talora anche una sola somministrazione, ad esempio con il prazepam), tempi

TABELLA I.

Alcune BDZ classificate secondo l'emivita.

Emivita breve/brevissima	Emivita breve/intermedia	Emivita lunga
Brotizolam	Alprazolam	Clonazepam
Etizolam	Bromazepam	Clordiazepossido
Midazolam	Flunitrazepam*	Diazepam
Triazolam	Lorazepam	Flurazepam
Oxazepam	Lormetazepam	Prazepam

Il flunitrazepam presenta un elevato rischio di indurre dipendenza, al punto da non essere approvato dalla FDA in quanto ritenuto sostanza d'abuso. Il suo impiego, soprattutto in concomitanza con alcolici e altre droghe, può indurre una riduzione delle risposte emotive e della vigilanza (sino alla sedazione profonda), nonché amnesia anterograda (più spesso nelle prime ore successive all'assunzione). A fronte di queste considerazioni, tale principio attivo deve essere prescritto con cautela.

di raggiungimento dello steady state più protratti, con conseguente insorgenza più lenta della risposta terapeutica stabilizzata (si ricorda che il raggiungimento dello steady state si calcola moltiplicando l'emivita per 5) e tempi di eliminazione del farmaco più lunghi; inoltre, sia le concentrazioni plasmatiche più stabili, sia il decadimento plasmatico più lento, dovuto alla lunga emivita, determinano un rischio minore di fenomeni di rimbalzo o di altri problemi legati alla sospensione.

La scelta di una *BDZ a emivita breve* comporta, al contrario, la necessità di assunzioni giornaliere ripetute, minore rischio di accumulo, maggiore rapidità nel raggiungimento dei livelli plasmatici stabili, migliore maneggevolezza d'impiego, possibile comparsa di sintomi ansiosi interdose e un rischio più rilevante di rimbalzi sintomatologici e/o fenomeni di astinenza, se la sospensione non avviene con gradualità.

L'emivita è un criterio importante anche per operare la scelta di una BDZ ipnoinducente: nell'insonnia "di addormentamento" possono essere utilizzate molecole a breve emivita (come ad esempio il triazolam e l'etizolam); in quella di addormentamento e "intermedia" possono essere impiegate molecole con emivita più protratta (ad esempio lorazepam e lormetazepam), tenendo però conto del possibile fenomeno di hangover, ovvero del protrarsi, indesiderato, dell'azione sedativa anche nella giornata successiva, con sonnolenza e rischio per i soggetti che necessitano di un adeguato livello di vigilanza (guida di macchinari pericolosi ecc); si ricorda che l'insonnia da risveglio precoce è frequentemente un sin-

tomo della sfera depressiva e, come tale, risponde a una terapia antidepressiva, più che alle BDZ. Per alcune molecole è stata inoltre proposta un'indicazione più specifica nell'ambito di alcuni quadri psicopatologici (ad esempio per l'alprazolam nel disturbo di panico), soprattutto nel breve termine.

Anche il metabolismo epatico può risultare fondamentale nella scelta di una molecola. Abitualmente, le *BDZ a emivita lunga* devono subire vari passaggi metabolici (demetilazione, idrossilazione, glucurono-coniugazione) che producono *metaboliti attivi*, prolungando così l'emivita del farmaco madre. Ovviamente, tali molecole necessitano, per essere metabolizzate correttamente, di una buona funzionalità epatica e possono comportare interazioni farmacocinetiche con composti analogamente metabolizzati attraverso il sistema del citocromo P450. Le BDZ della famiglia oxazepam-simile (ad esempio lorazepam e lormetazepam), per lo più a emivita intermedio-breve, non subiscono passaggi metabolici multipli, in quanto sono unicamente glucurono-coniugate: l'impegno epatico è modesto, al punto che tali composti sono metabolizzati efficacemente anche da soggetti epatopatici, e le interazioni farmacocinetiche con altri principi sono modeste, se non nulle.

Nella scelta di una BDZ, cautela peculiare deve essere riservata agli individui con *anamnesi personale e/o familiare positive di dipendenza* (compreso l'alcolismo): in tali casi, se per ragioni cliniche l'utilizzo di una BDZ risulti indispensabile, debbono essere prevalentemente impiegate molecole a emivita medio-lunga (ad esempio delorazepam), per evitare effetti picco ripetuti,

ed è sconsigliabile l'utilizzo di formulazioni in gocce (che più si prestano a fenomeni di abuso posologico), ancor più quando in soluzione alcolica (come nel caso del lormetazepam). Le stesse cautele non sono necessarie in soggetti non a rischio.

Gli effetti collaterali delle BDZ

Benché molecole caratterizzate da elevata maneggevolezza, le BDZ possono determinare l'insorgenza di *effetti indesiderati* che, insieme al rischio di dipendenza, devono essere monitorati e riconosciuti nel paziente. Le collateralità sono tendenzialmente modeste e si presentano solitamente come un'accentuazione degli effetti terapeutici: sedazione, amnesia anterograda, astenia, atassia, sonnolenza e riduzione delle performances cognitive e psicomotorie. In particolare, di un certo rilievo appare l'evenienza della *sedazione* (dose-dipendente, a esordio e maggiore evidenza nei primi giorni di trattamento, con successiva progressiva attenuazione) che, oltre a determinare ridotta funzionalità diurna del paziente (riduzione dell'abilità motoria generale e della destrezza nei movimenti finalizzati), potrebbe rappresentare un possibile fattore di rischio per le cadute accidentali negli anziani¹. Considerevoli sono gli effetti indesiderati di *tipo cognitivo* (amnesia anterograda, riduzione della velocità di processazione, delle abilità visuo-spaziali, della memoria verbale), che rappresentano un aspetto particolarmente invalidante. Le BDZ provocano, in particolare, un *deterioramento della memoria a breve termine* e di alcune funzioni cognitive, correlate spe-

cialmente con la capacità di mantenere la concentrazione. Alcune persone, soprattutto quelle che assumono questi farmaci da lungo tempo, lamentano un peggioramento delle capacità cognitive che migliora lentamente o che comunque perdura per lungo tempo anche dopo la sospensione. L'utilizzo delle BDZ è anche associato a difficoltà nell'acquisire ed elaborare nuove informazioni, difficoltà di solito imputabile alla riduzione delle capacità di attenzione e concentrazione. Le BDZ causano un *deficit specifico nella memoria episodica*: i pazienti presentano difficoltà, in particolare, nel ricordare gli eventi recenti, le circostanze in cui si sono presentati e la loro sequenza nel tempo. Non esistono, invece, chiare evidenze circa la possibilità che le BDZ aumentino l'incidenza della Malattia di Alzheimer (AD) nella popolazione anziana, benché sia stata evidenziata una correlazione concreta fra durata di esposizione alle BDZ (< 3 mesi, fra 3 e 6 mesi, > 6 mesi), lunga emivita del farmaco (> 20 ore) e incremento dell'incidenza di AD (43%-51%)². Occorre tener presente, a questo proposito, che le BDZ vengono solitamente prescritte per trattare ansia, insonnia e disturbi dell'umore con componente ansiosa: tali quadri clinici potrebbero rappresentare proprio le prime manifestazioni di una sindrome di deterioramento cognitivo non ancora conclamata. Il fattore di rischio per AD è quindi verosimilmente la patologia dell'umore preesistente, piuttosto che il trattamento con BDZ. Non frequente, ma relativamente evidente sul piano clinico, seppur di breve durata, è l'insorgenza di una *disinibizione comportamentale*, caratterizzata da irritabilità, aumento dell'impulsività, crisi di rabbia, aggressività ed irrequietezza.

Uso nei pazienti anziani

A causa di queste possibili collateralità e delle modificazioni farmacocinetiche tipiche dell'età, che determinano un aumento della vita media di ogni principio attivo e, quindi, della possibilità che si verifichino effetti indesiderati, nel paziente anziano la somministrazione di BDZ richiede particolare cautela. Come indicazione posologica pratica, è opportuno iniziare la terapia con BDZ impiegando un terzo della dose ottimale. Devono

comunque essere attentamente monitorati gli effetti cognitivi e la sedazione. È bene sottolineare come il rischio di incrementare o di indurre *Mild Cognitive Impairment* è documentato ed è, in genere, legato al tempo di assunzione del farmaco.

Durata del trattamento - Dipendenza e tolleranza

Per quanto concerne la durata di trattamento, è fondamentale ricordare che le BDZ sono una classe di farmaci adatti a *terapie medio-brevi* (di acuzie) e non a terapie di mantenimento: nel caso di ansia cronica o strutturata (GAD, panico ecc) la terapia di lunga durata deve essere gestita con farmaci antidepressivi. In tal senso, è consigliabile l'impiego di una BDZ nella fase iniziale di trattamento, per coprire la fase di latenza di un antidepressivo, a meno che questo non presenti intrinseche attività ansiolitiche attraverso meccanismi recettoriali (antistaminici, alfa1-antagonisti, ecc.).

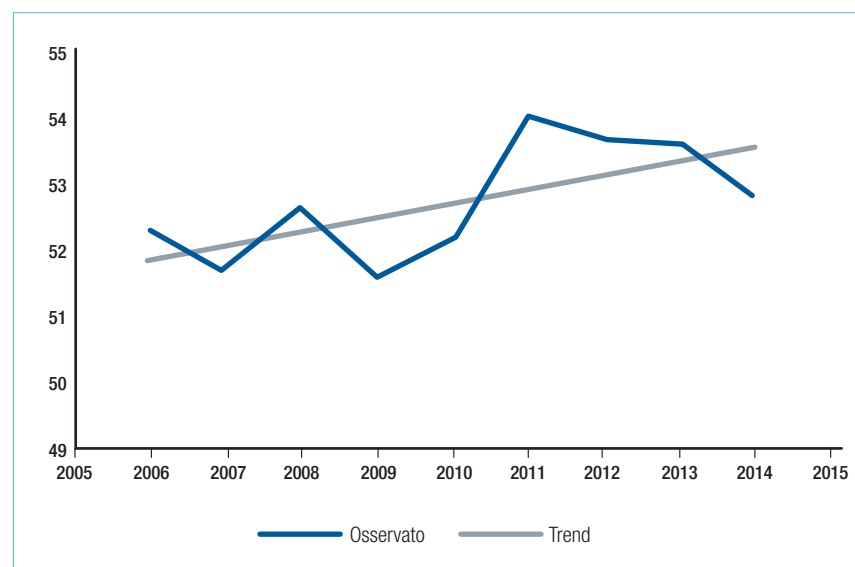
La problematica più significativa relativa all'assunzione di BDZ in cronico è legata all'*abuso* e alla *dipendenza* da tali molecole: le BDZ possono dare dipendenza e tolleranza anche in tempi brevi, per cui il loro uso è da tempo raccomandato per un periodo molto limitato (intorno alle 4 settimane)^{3,4}. Tali indicazioni sono estremamente rilevanti

in considerazione dell'enorme diffusione, sin dalle prime fasi di commercializzazione, di questa classe farmacologica.

L'uso delle BDZ data da più di 50 anni: gli anni '60 hanno visto una rapida diffusione d'uso di questi farmaci e già negli anni '70 il diazepam era il farmaco più venduto nel UK e negli USA. Ancor oggi, le BDZ rappresentano il più colossale fenomeno di uso *off-label* di farmaci a livello mondiale e la dipendenza da BDZ è la più tipica forma di dipendenza iatrogenica. Infatti, nonostante gli inviti a limitarne l'uso agli stati di ansia acuta e transitoria, provenienti dagli organi regolatori internazionali, le BDZ continuano a costituire una classe di farmaci di impiego estremamente frequente in tutti i disturbi d'ansia, sia funzionali, sia in comorbilità con patologie somatiche: il consumo di BDZ dall'inizio degli anni 2000 a tutt'oggi non risulta sostanzialmente cambiato, presentando addirittura un lieve delta incrementale per la categoria considerata globalmente e minime fluttuazioni, in positivo o in negativo, per i singoli farmaci (Fig. 1).

La chiave di tale rapido e duraturo successo è insita nell'estrema maneggevolezza, nella rapidità d'azione, nella scarsità degli effetti collaterali (per lo più legati all'amplificazione della loro azione clinica, dunque controllabili con riduzione della posologia) e nella facilità prescrittiva, caratteristiche

FIGURA 1. BDZ, andamento temporale del consumo territoriale (da Rapporto Osmed, 2014)⁵.



che hanno fatto sì che le raccomandazioni relative all'uso a medio-breve termine delle BDZ siano state largamente disattese dai medici, dagli enti di controllo governativi e, non va dimenticato, dai pazienti stessi. In realtà, a fronte di rapidi benefici con effetti collaterali limitati in acuto, le BDZ presentano problematiche connesse all'uso protratto (disturbi mnesici, dipendenza, rischio di cadute nell'anziano, rischio di incidenti stradali) non immediatamente evidenti e, quindi, sovente sottovalutate sia dai prescrittori, sia dai pazienti.

Il fenomeno della *tolleranza* alle BDZ è noto già dal 1961, quando fu segnalato da Hollister pochi mesi dopo la commercializzazione del clordiazepossido. Tuttavia, questa e altre segnalazioni nel corso degli anni '60 e '70 sono state oscurate dalle entusiastiche applicazioni di questi farmaci, capaci di mandare in soffitta i ben meno maneggevoli barbiturici. Uno dei fattori che ha impedito una corretta focalizzazione del problema della dipendenza dalle BDZ è la tacita accettazione, da parte di medici e pazienti, dell'uso a lungo termine di tali molecole (ULT), fenomeno che coinvolge tra il 2 e il 7,5% della popolazione dei paesi

ad alto sviluppo economico⁴. Queste stime non considerano quanti assumono stabilmente alte dosi di BDZ (usatori di alte dosi, UAD), relegati sbrigativamente al margine del mondo dei disturbi psichiatrici maggiori e dei tossicodipendenti. Questa visione è però profondamente parziale: la ricerca epidemiologica ha sostanzialmente trascurato gli UAD, che invece costituiscono una popolazione tutt'altro che esigua, e che ben poco hanno a che fare con i pazienti con disturbi psichiatrici maggiori e con i tossicodipendenti.

La tolleranza alle BDZ si sviluppa in circa l'8% degli ULT e ha alcune caratteristiche peculiari rispetto ad altri farmaci d'abuso: la tossicità molto bassa (rispetto, per esempio, agli oppiacei o all'alcol) e la capacità di indurre tolleranza possono portare a un sovradosaggio a volte davvero sorprendente. Per motivi non ancora chiariti, esiste una quota significativa di UAD monodipendenti da BDZ che sviluppa tolleranza in assenza di disturbi psichiatrici maggiori.

Nonostante le dimensioni significative del problema, al momento attuale sono pochissimi gli studi che abbiano valutato la qualità di vita negli assuntori a lungo termine di

BDZ e ancor meno negli UAD della popolazione generale. Dai pochi dati esistenti, un uso superiore alle dosi massime consentite riguarderebbe il 2-3% di quanti assumono BDZ. Questo fenomeno potrebbe quindi coinvolgere, con intensità e gravità diverse, molte decine di migliaia di italiani.

In considerazione di questa rilevanza epidemiologica, diventa essenziale per il prescrittore conoscere le problematiche legate all'abuso di BDZ e le peculiarità di ciascuna molecola, in quanto non tutte hanno la stessa potenzialità intrinseca di promuovere dipendenza e tolleranza. La generica distinzione tra BDZ a breve e a lunga emivita, le prime con maggior rischio d'abuso rispetto alle altre, è troppo semplicistica. Dall'archivio dati di Medicina delle Dipendenze (MDD), centro di riferimento per la disintossicazione dalle BDZ, sono state segnalate differenze marcatissime di rischio di dipendenza tra le varie BDZ: il lormetazepam gocce risulta il preparato maggiormente associato a tolleranza. Tale dato è peraltro in perfetta sintonia con l'incremento dei dati di vendita degli ultimi anni⁵ (Tab. II).

TABELLA II.

BDZ, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza (da Rapporto Osmed, 2014)⁵.

Sottogruppi e sostanze	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Δ% 14-13
Ansiolitici	30,3	29,9	30,2	29,3	29,2	29,8	29,2	28,9	28,3	-2,0
Ipnotici e sedativi	21,9	21,8	22,4	22,3	23,0	24,2	24,5	24,7	24,6	-0,5
Benzodiazepine	52,3	51,7	52,6	51,6	52,2	54,0	53,7	53,6	52,9	-1,3
Lorazepam	14,4	13,9	14,1	13,4	13,3	13,3	12,8	12,4	12,0	-3,5
Alprazolam	7,1	7,4	7,7	7,7	8,0	8,6	8,7	9,0	9,1	0,7
Bromazepam	2,2	2,1	2,1	2,0	1,9	1,9	1,8	1,8	1,7	-3,5
Lormetazepam	12,4	12,3	12,8	12,7	13,3	14,1	14,2	14,1	14,1	-0,3
Delorazepam	2,7	2,7	2,7	2,6	2,6	2,7	2,6	2,5	0,0	-100,0
Zolpidem	2,9	3,0	3,1	3,1	3,3	3,6	3,8	4,0	4,1	2,2
Triazolam	3,2	3,2	3,3	3,4	3,4	3,5	3,5	3,6	3,6	.0,6
Diazepam	1,7	1,6	1,6	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,4	-6,2
Brotizolam	1,6	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	-2,2
Etizolam	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	6,8

Il problema della disintossicazione

La mancata focalizzazione del problema della dipendenza da BDZ ha portato non solo a sottovalutare il problema, ma anche ad avere scarsa dimestichezza con le strategie di disintossicazione, nonostante siano state recentemente proposte delle linee guida⁶. Molti ritengono lo scalaggio graduale (della durata di diverse settimane) l'unica terapia possibile. Generalmente esso funziona, se correttamente applicato, negli ULT, ma decisamente meno nel caso degli UAD. Se il *decalage* è lungo e piuttosto impegnativo già per i dipendenti da dosi terapeutiche, diviene quasi una *mission impossible* negli UAD. L'astinenza da alte dosi di BDZ è un fenomeno medicalmente rilevante, molto mal tollerato e rischioso per la salute del paziente, con disturbi a livello della sfera ansiosa e del sensorio. In alcuni casi può comportare eventi maggiori come crisi epilettiche, potenzialmente (direttamente o indirettamente) letali. Esistono altre strategie di disintossicazione, meno note. Per il sottogruppo di UAD con disturbo di personalità e/o di co-dipendenza da alcol e droghe, si va sempre più facendo strada l'ipotesi dell'*agonist substitution* (sostituzione agonista) con BDZ sufficientemente potenti, ma a lenta azione e lunga emivita, in modo non dissimile da come viene generalmente ed efficacemente proposto il metadone per la dipendenza da eroina. Per gli UAD monodipendenti o con comorbidità meno gravi, l'impostazione tradizionale prevede uno scalaggio con BDZ a lunga emivita in regime di ricovero, strategia gravata però da alti costi dovuti alla lunghezza dei ricoveri e da un'alta percentuale di abbandoni e di ricadute. È questo l'ambito dove l'uso del *flumazenil* in infusione lenta (FLU) ha trovato il suo ideale collocamento. Il FLU, somministrato per via parenterale rapida, è usato in tutto il mondo per trattare l'overdose da BDZ. Viene considerato quindi un antagonista delle BDZ. Dati sperimentali hanno però provato che se il FLU viene somministrato lentamente e in modo prolungato a pazienti tolleranti alle BDZ, contestualmente alla sospensione delle BDZ normalmente assunte, la sua azione è di agonismo parziale, comportando per i soggetti generalmen-

te solo leggeri sintomi e segni astinenziali. Quando utilizzato per la disintossicazione da BDZ in pazienti tolleranti, il FLU ha mostrato diverse azioni farmacologiche: attenuazione dei sintomi e segni di astinenza, normalizzazione e *up-regulation* dei recettori, riduzione del *craving*, limitati tassi di ricaduta. Le prime esperienze risalgono agli anni '80 su piccole serie di pazienti, ma da allora sono stati pochi i lavori presentati in letteratura e ancor meno i centri che hanno praticato la disintossicazione con FLU. La recente esperienza di infusione sottocutanea di FLU, aumentando significativamente la compliance dei pazienti e risultando più rassicurante per i terapeuti, potrebbe costituire un tentativo di diffondere questo promettente tipo di trattamento.

Ciò che però rimane fondamentale nella gestione di questo problema è la *prevenzione*: ogni medico, nel prescrivere una BDZ, dovrebbe tener ben presente il rischio che questa induca dipendenza e, peggio, tolleranza. Perciò dovrebbe avvertire il paziente dei rischi che correrebbe con un uso prolungato ed evitare accuratamente le BDZ a maggior rischio addittivo, specialmente se in gocce, soprattutto nei pazienti a rischio personale o anamnastico di dipendenza.

Le BDZ nell'ansia in comorbidità

Un'altra situazione prescrittiva potenzialmente rischiosa è costituita dall'uso di BDZ in corso di *comorbidità somatica*. In questi casi la prescrizione dello psichiatra risulta essere occasionale, in quanto spesso viene effettuata dai Medici di Medicina Generale (MMG) o da altri specialisti (cardiologi, oncologi, gastroenterologi ecc). In tale realtà (ansia in comorbidità) l'utilizzo di BDZ risulta ancora più elevato che nei pazienti con sola ansia. La prescrizione di BDZ da parte dei MMG si svolge in un contesto peculiare, in quanto coesistono da un lato i corretti principi prescrittivi (bassi dosaggi per tempi limitati), dall'altro la necessità di fornire al paziente un aiuto rapido ed efficace per il suo disagio, sovente multifattoriale (non solo psichico, ma anche fisico e psicosociale); inoltre, il MMG deve tener conto delle forti aspettative dei soggetti, che ovviamente colgono

il vantaggio immediato della terapia e ne scotomizzano le conseguenze protratte; infine, anche per il MMG la prescrizione di una BDZ rappresenta una strategia rapida ed efficace, molto meno complessa della prescrizione di altre classi di farmaci (ad esempio antidepressivi).

La scelta di uno psicofarmaco per il trattamento dell'ansia nei pazienti con patologie organiche non è semplice: si deve tener conto dell'efficacia e della sicurezza di una molecola nel breve e nel lungo termine, ma anche dell'eventuale impatto sulla malattia organica e delle possibili interazioni con altre terapie concomitanti. Anche le indicazioni risultano più ampie: oltre che per ansia e insonnia, le BDZ vengono impiegate per la nausea da chemioterapici in oncologia, per la modulazione GABAergica dei meccanismi patogenetici del colon irritabile e perfino per la riduzione dello stress implicato nello sviluppo della candidiasi orale.

Nei pazienti cardiologici risultano elevati sia il livello d'ansia (21,6%), sia quello dello stress (61,3%): l'impiego di BDZ risulta vantaggioso in fase acuta, ad esempio dopo un infarto miocardico al fine di contenere la reazione catecolaminica da stress e, conseguentemente, ridurre il rischio di aritmie, anche se non tutti gli studi sono concordi. Recenti dati relativi a pazienti in trattamento con ipnotici non BDZ dimostrerebbero un ridotto rischio di patologia coronarica.

Ai pazienti oncologici vengono prescritte BDZ in una percentuale quasi doppia rispetto alla popolazione generale, mentre circa l'8% dei pazienti sopravvissuti al cancro utilizza, in modo protratto, BDZ per disturbi d'ansia (rispetto al 3% della popolazione generale).

Le interazioni

Rispetto alle *interazioni con la malattia di base*, esiste un acceso dibattito sul fatto che le BDZ possano incrementare il rischio della comparsa di malattie oncologiche. Dati recenti smentirebbero tale ipotesi, dimostrando come la presunta carcinogenicità delle BDZ dipenda da un ampio numero di fattori confondenti, relativi agli stili di vita e/o alla patologia di base più

tosto che dall'assunzione di tali molecole. Al contrario, è stato osservato come alcune BDZ siano in grado di indurre apoptosi nelle cellule neoplastiche e quindi inibire la crescita tumorale.

Per quanto concerne le *interazioni* con altri farmaci, esse possono essere sia di tipo farmacodinamico, sia di tipo farmacocinetico. Le prime sono sostanzialmente rappresentate dal sinergismo con altri farmaci depressori del SNC (alcol, barbiturici, neurolettici, antistaminici), con risultante potenziamento dell'effetto sedativo e rischio di depressione respiratoria, specie nel corso di utilizzo per via endovenosa. Sul versante farmacocinetico, è possibile un incremento dei livelli plasmatici di BDZ da parte di farmaci che esercitino un'inibizione del metabolismo ossidativo, quali fluoxetina, fluvoxamina, cimetidina, propranololo, contraccettivi orali, ketoconazolo, eritromicina. Tale interazione ovviamente non vale per le BDZ del tipo oxazepam-simile (ad esempio lorazepam e lormetazepam), che, venendo

solo glucurono-coniugate, non sottostanno a metabolismo ossidativo. Per contro, un calo dei livelli plasmatici delle BDZ, con conseguente possibile riduzione degli effetti clinici, è osservabile con farmaci induttori del meccanismo ossidativo e delle reazioni di glucurono-coniugazione quali la carbamazepina e il fenobarbitale. In ambito oncologico, e in particolare palliativo, è importante ricordare che le BDZ possono interagire con gli oppioidi sia inibendone il metabolismo, sia potenziandone gli effetti clinici, aggravando anche significativamente la *fatigue*.

In sintesi, nella prescrizione di BDZ dovrebbero essere rispettate le seguenti norme di buona pratica clinica: a) evitare di somministrare BDZ per periodi di tempo superiori a 3 mesi; b) considerare attentamente gli effetti indesiderati (sedazione, effetti cognitivi ecc) e le loro conseguenze sull'autonomia personale nel *daily living*; c) monitorare attentamente il rischio di dipendenza.

Bibliografia

- 1 Carrière I, Mura T, Pérès K, et al. *Elderly Benzodiazepine Users at Increased Risk of Activity Limitations: Influence of Chronicity, Indications, and Duration of Action-The Three-City Cohort*. Am J Geriatr Psychiatry 2015;23:840-51.
- 2 Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. *Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia?* Expert Opin Drug Saf 2015;14:733-47.
- 3 Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. *The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances*. Dtsch Arztebl Int 2015;112:1-7.
- 4 Olfson M, King M, Schoenbaum M. *Benzodiazepine use in the United States*. JAMA Psychiatry 2015;72:136-42.
- 6 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Discontinuation strategies for patients with long-term benzodiazepine use: a review of clinical evidence and guidelines [Internet]*. Ottawa (ON): 2015 Jul 29. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310990/>. Ultimo accesso in data: 15/09/2015.
- 5 Rapporto OSMED 2014. *L'uso dei farmaci in Italia - 2014*.