

Uso cronico di benzodiazepine e demenza senile: possibili alternative terapeutiche per l'interruzione di una relazione causa-effetto ormai accertata

Enrico Zanalda

Direttore del Dipartimento Interaziendale di Salute Mentale, ASL T03 & AOU San Luigi Gonzaga; co-Presidente della Società Italiana di Psichiatria

Numerosi recenti studi internazionali hanno individuato nell'uso cronico di benzodiazepine (BZD) un importante fattore di rischio per l'insorgenza di disturbi neuro-cognitivi sino a quelli maggiori quali la demenza senile¹⁻⁵.

Questa patologia, fortemente invalidante e con costi sociali rilevanti, sta aumentando in maniera esponenziale negli ultimi anni, anche a causa dell'invecchiamento della popolazione.

Le BZD, una storica classe di farmaci ad attività ansiolitica/ipnotica, rappresentano ancora oggi il gold standard internazionale di questa terapia anche se il loro uso in cronico non è scevro di effetti collaterali legati alla farmaco-dipendenza e alla farmacotolleranza di questa categoria di prodotti.

Pertanto, il loro uso dovrebbe essere valutato con accuratezza da parte del medico a seconda del paziente oggetto della terapia e, in modo particolare, dovrebbe essere sconsigliato l'uso cronico di questi farmaci (> 6 mesi) vista la relazione causa-effetto accertata con l'insorgenza di demenza senile.

Anche l'uso in acuto delle BZD deve essere attentamente valutato dal medico visti gli effetti residui sull'attenzione che questa classe di molecole determina sul paziente: pertanto, quando si debba trattare per

l'ansia o per l'insonnia un paziente bisogna valutare quanto alcuni effetti collaterali cognitivi come la sonnolenza, la scarsa attenzione o il deficit di concentrazione possano avere ripercussioni sull'attività quotidiana del paziente in relazione anche alla sua attività lavorativa.

Uno studio Franco-Canadese caso-controllo pubblicato su *British Medical Journal* nel 2014 da Billioti de Gage et al. ha confermato il rapporto tra uso di BZD e insorgenza di demenza senile mettendo in relazione il fattore tempo (uso > 90-180 giorni) e l'emivita delle diverse molecole della stessa classe di farmaci (1,43 di Odds Ratio per BZD a emivita medio-breve contro 1,70 per BZD a emivita lunga) con l'insorgenza della demenza¹. Da notare che tale relazione causa-effetto veniva meno allorché le dosi cumulative di BZD era inferiore a un trattamento di 90 giorni¹.

Una meta-analisi pubblicata nel 2019 su *Journal of Clinical Neurology* da Qian Xe et al. ha confermato tali ipotesi analizzando i dati derivanti da 10 studi (6 caso-controllo e 4 di coorte) pubblicati su Pubmed o su Embase sino al settembre 2017².

Gli Autori hanno dimostrato che le BZD aumentano in maniera statisticamente significativa il rischio di demenza nell'anzi-

no e che il rischio è maggiore per pazienti che assumono BZD con lunga emivita di eliminazione (> 20 ore) e per periodi prolungati (> 3 anni)².

Un recente studio di Gadda et al. ha stimato il numero di anziani che nella sola Francia potrebbero sviluppare la demenza senile in relazione al maluso delle BZD da ora sino al 2040: in maniera del tutto sorprendente è stato osservato che ben 1.390.000 donne e 760.000 uomini svilupperanno una demenza nel 2040 se non viene ridotto o interrotto l'uso attuale di BZD³.

La raccomandazione per un uso cronico non superiore a 180 giorni (6 mesi) sembra quindi rappresentare un "must" per interrompere questo circolo vizioso e l'impegno della classe medica in tal senso deve essere totale e costante per arrivare a un maggior controllo di quello che oggi sta diventando un "problema di salute pubblica": il rapporto tra abuso/maluso di BZD e sviluppo di disturbi neuro-cognitivi maggiori quali la demenza senile¹⁻⁵.

Cosa fare quindi per interrompere questa pericolosa associazione?

Innanzitutto usare correttamente e solo in caso di necessità le BZD nel paziente anziano: quando questo uso è indispensabile, utilizzare BZD a emivita medio-breve (Tab. I)⁶

How to cite: Zanalda E. Uso cronico di benzodiazepine e demenza senile: possibili alternative terapeutiche per l'interruzione di una relazione causa-effetto ormai accertata. Rivista SIMG 2021;28(4):20-22.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

TABELLA 1.

Tablette di equivalenze delle BZD. I valori qui riportati sono approssimativi, in quanto l'efficacia di ogni BZD varia in base a molti parametri, ma rispecchiano la media nella popolazione generale (da Società Scientifica Promed Galileo, 2021, mod.)⁶.

Un milligrammo di lorazepam per os equivale a:	Nomi commerciali	Emivita (ore) [metaboliti attivi]	Dosaggi orali equivalenti (mg)
Alprazolam*	(Xanax, Frontal, Mialin, Valeans)	6-12	0,5
Bromazepam*	(Lexotan, Compendium)	10-20	5-6
Clordiazepossido Cloridrato*	(Librium, Reliberan)	5-30 [36-200]	25
Clobazam*	(Frisium)	12-60	20
Clonazepam***	(Rivotril)	18-50	0,5
Clorazepato dipotassico*	(Transene)	[36-200]	15
Diazepam*	(Valium, Ansiolin, ecc.)	20-100 [36-200]	10
Estazolam**	(Esilgan)	10-24	1-2
Flunitrazepam**	(Roipnol, Darkene, Valsea)	18-26 [36-200]	1
Flurazepam mono/dicloridrato**	(Dalmador, Felison, Flunox, etc.)	[40-250]	15-30
Ketazolam* (mod. da ⁵)	(Anseren)	2 [35-52]	15-30
Lormetazepam**	(Minias)	10-12	1-2
Nitrazepam**	(Mogadon)	15-38	10
Oxazepam*	(Serpax, Limbial, Oxepam)	4-15	20
Prazepam*	(Prazene, Trepidant)	[36-200]	10-20
Quazepam**	(Quazium)	25-100	20
Temazepam**	(Normison, Euiptos)	8-22	20
Triazolam**	(Halcion, Songar)	2	0,5

* Classificazione ATC: ansiolitici; ** Classificazione ATC: ipnotici e sedativi. ***Classificazione ATC: antiepilettici. Fonti: NRHA Drug Newsletter, April 1985 (<https://www.benzo.org.uk/drcha.htm>); Benzodiazepines: how they work & how to withdraw (The Ashton Manual) 2002 (<https://www.benzo.org.uk/bzmono.htm>).

e per breve tempo (meglio non superare le 4 settimane)¹⁻⁵.

Recenti studi internazionali hanno infatti concluso che le BZD a emivita medio-breve sono da preferire a quelle a emivita lunga in quanto responsabili in maniera minore dell'insorgenza dei disturbi neuro-cognitivi maggiori, specie se usate in cronico¹⁻⁵.

Al fine di un trattamento più sicuro del

paziente ansioso o con disturbi del sonno sarebbe opportuno utilizzare farmaci non appartenenti alla classe delle BZD dal momento che oggi sono disponibili alternative terapeutiche farmacologiche di sicuro interesse scientifico.

Tra queste è certamente degno di nota il Tractana[®], un farmaco appena commercializzato nel nostro Paese, il cui principio

attivo è costituito da un estratto secco di *Passiflora incarnata* L., Herba.

La disponibilità di questo farmaco, già presente in altri 14 Paesi europei, nel nostro Paese può rappresentare un valido supporto per aiutare il medico a controllare sintomi, quali ansia e insonnia, in modo *safe* ed *effective* senza dover obbligatoriamente ricorrere all'uso di BZD.

Questo farmaco è stato registrato in accordo alle specifiche della monografia dell'EMA e ciò ne garantisce la standardizzazione del principio attivo con un conseguente alto indice del rapporto efficacia/sicurezza.

L'indicazione di questo farmaco sopra i 12 anni, come da Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), può rappresentare un valido ausilio anche per il trattamento dell'ansia e dell'insonnia in epoca peri-adolescenziale.

Particolare sembra essere il meccanismo d'azione ascrivibile all'estratto secco di *Passiflora incarnata* L., Herba: questo farmaco pare avere un meccanismo recettoriale antagonista sui recettori GABA B presinaptici con un effetto finale di inibizione della ricaptazione del GABA e conseguente aumento della trasmissione GABAergica⁷; da ciò sembrerebbe derivare l'alto profilo di sicurezza del farmaco che, al contrario delle BZD, non induce farmaco-dipendenza e farmaco-tolleranza nel lungo termine⁷.

L'estratto secco di *Passiflora incarnata* L., Herba è stato testato in clinica nel controllo dell'ansia acuta (preparazione all'intervento chirurgico)⁸⁻¹⁰ e cronica¹¹⁻¹³ dove ha dimostrato un'efficacia terapeutica superiore al placebo e sovente pari a quella delle BZD.

Ciò è stato anche confermato in un lavoro pubblicato su circa 3.000 pazienti affetti da ansia cronica (*Hamilton Depression Rating Scale*) e trattati per 4-6 settimane: il farmaco ha dimostrato un alto profilo di efficacia e sicurezza alla fine del trattamento¹⁰.

Degna di nota è anche l'esperienza clinica del prof. Anseau, uno psichiatra belga che ha pubblicato un lavoro di confronto tra estratto secco di *Passiflora incarnata* L., Herba e BZD in termini di indice ansiolitico: considerando il rapporto ansia psichica + ansia somatica/attività sedativo-ipnotica e attività mio-rilassante, Anseau ha individuato un numero (indice ansiolitico)

FIGURA 1.

Indice ansiolitici dell'estratto secco di *Passiflora incarnata* L., Herba e indice ansiolitico delle principali BZD¹⁴.

Passiflora	4,00
Prazepam 20 mg	2,32
Alprazolam 0,5 mg	2,26
Cloxacolam 2 mg	2,19
Clotiazepam 10 mg	2,07
Clobazam 20 mg	2,00
Lorazepam 2,5 mg	1,69
Bromazepam 12 mg	1,59
Clorazepate 15 mg	1,50
Oxazepam 50 mg	1,34
Diazepam 10 mg	1,10
Loprazolam 2 mg	1,07
Lormetazepam 2 mg	1,05

che descrive appunto la specifica attività sull'ansia in rapporto alle attività responsabili della collateralità al trattamento: il prof. Anseau ha evidenziato come l'estratto secco di *Passiflora incarnata* L., Herba sia il principio attivo a più alto indice ansiolitico quando confrontato con le BZD¹⁴ (Fig. 1). Quanto mai utile ai fini del controllo del maluso/abuso della terapia con BZD sembra essere il lavoro recentemente pubblicato da Dubois et al. i quali hanno dimostrato la possibilità di *switch* dall'uso di BZD verso l'uso di estratto secco di *Passiflora incarnata* L., Herba: l'uso di questo nuovo farmaco ha comportato la riduzione se non la sospensione della terapia con BZD nel 78,4% dei pazienti trattati con l'adozione di un semplice ed efficace protocollo terapeutico: 12 settimane di uso dell'estratto secco di *Passiflora incarnata* L., Herba al dosaggio di 200 mg/bid in contemporanea a una terapia a scalare con la BZD utilizzata. Dosaggio pieno per le prime 2 settimane,

75% della dose per le seconde 2 settimane, 50% della dose per le terze 2 settimane, 25% della dose per le quarte 2 settimane, 0% della dose per le quinte 2 settimane e in seguito¹³.

Alla luce di queste evidenze e di quanto precedentemente analizzato circa la relazione causa-effetto tra maluso cronico di BDZ e demenza, ci sembra doveroso porre l'attenzione della classe medica su un problema di salute pubblica quale quello dei disturbi neuro-cognitivi dell'anziano correlati al maluso/abuso di BDZ.

Sottolineiamo ancora una volta come l'uso delle BZD debba essere riservato "solo ai casi in cui questo trattamento sia indispensabile" e in questo caso, si raccomanda di usare BZD a emivita di eliminazione medio-breve per periodi brevi (mai > 6 settimane); l'immissione sul mercato di farmaci alternativi, con comprovata efficacia terapeutica ed elevata sicurezza d'uso, come l'estratto secco di *Passiflora incarnata* L., Herba (Tractana®) può rappresentare una valida alternativa farmacologica all'uso cronico di BZD e può contribuire, anche in maniera sostanziale, alla riduzione del rischio di demenza senile.

Bibliografia

- 1 Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepines use and risk of Alzheimer's disease. Case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205.
- 2 He Q, Chen X, Wu T, et al. Risk of dementia in long-term benzodiazepines users: evidence from a meta-analysis of observational studies. *J Clin Neurol* 2019;15:9-19.
- 3 Jacqmin-Gadda H, Guillet F, Mathieu C, et al. Impact of benzodiazepine consumption reduction on future burden of dementia. *Sci Rep* 2020;10:14666.
- 4 Islam MM, Conigrave KM, Day CA, et al. Twenty-year trends in benzodiazepine dis-

pensing in the Australian population. *Int Med J* 2013;44:57-64.

- 5 Penninkilampi R, Eslick GD. A systematic review and meta-analysis of the risk of dementia associated with benzodiazepine use, after controlling for protopathic bias. *CNS Drugs* 2018;32:485-497.
- 6 Società Scientifica Promed Galileo. Tabella di equivalenza delle benzodiazepine - 2021. <http://www.promedgalileo.org/memo/equiv-bz.htm>
- 7 Appel K, Rose T, Fiebich B, et al. Modulation of the g-aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res* 2011;25:838-843.
- 8 Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, et al. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Anesth Res Soc* 2008;106:1728-1732.
- 9 Kaviani N, Tavakoli M, Tabanmehr M, et al. The efficacy of *Passiflora incarnata* linnaeus in reducing dental anxiety in patients undergoing periodontal treatment. *J Dent Shiraz Univ Med Scienz* 2013;14:68-72.
- 10 Azimaraghi O, Yousefshahi F, Khatavi F, et al. Both oral *Passiflora incarnata* and oxazepam can reduce pre-operative anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Asian J Pharmaceutical Clin Res* 2017;10:331-334.
- 11 Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, et al. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:363-367.
- 12 Anseau M, Seidel L, Crosset A, et al. A dry extract of *Passiflora incarnata* L. (Sedanxio®) as first intention treatment of patients consulting for anxiety problems in general practice. *Acta Psy Belg* 2012;112:5-12.
- 13 Dubois T. Utilisation d'une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines. *Louvain Med* 2019;138:519-530.
- 14 Anseau M. Évaluation des paramètres d'activité de gélules d'extrait sec de *Passiflora* selon un modèle "en étoile". *J Pharm Belgique* 2009;59:97-99.