

ANSIOLITICI ED IPNOTICI

Breve storia

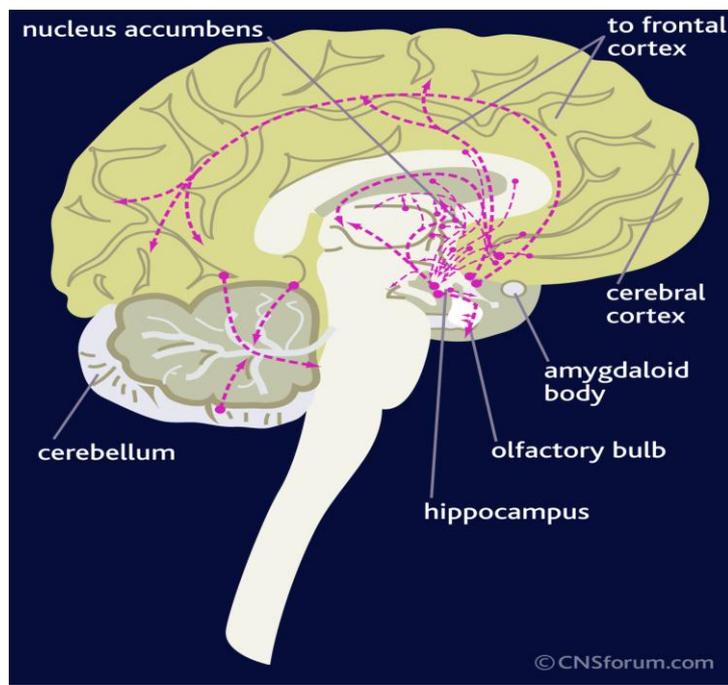
L'ansia rappresenta una delle manifestazioni patologiche che più colpiscono il mondo occidentale. Ad essere maggiormente a rischio sono le donne, l'età può variare ma incide di più la fascia che supera i 35 anni.

Fino agli anni '60 erano i barbiturici a farla da padrone, ma il loro utilizzo comportava effetti avversi importanti. La scoperta delle benzodiazepine segnò un passo avanti nel trattamento delle manifestazioni di ansia, che spesso sfociano in veri e propri attacchi di panico.

Ricordiamo che le principali manifestazioni di ansia comprendono:

- lamentele verbali- il paziente sa di essere ansioso e lo afferma continuamente
- effetti somatici- irrequietezza, tachicardia, sudorazione, tremore, disturbi del tratto GE, disturbi del sonno
- interferenza con la normale attività riproduttiva

Il neurotrasmettitore su cui agiscono i vari farmaci ansiolitici è il GABA, e conseguentemente si agisce sul suo recettore GABA-A.



Il GABA è presente a concentrazioni millimolari in molte regioni cerebrali:

- *Substantia nigra*
- *Globus pallidum*
- *Corpi quadrigemi*
- *Corteccia cerebrale*
- *Cervelletto*
- *Ippocampo*
- *Ponte bulbo*
- *Sostanza bianca*

Fig. 1.1. Distribuzione cerebrale del GABA

Classificazione

I principali gruppi di farmaci ansiolitici sono:

- **Benzodiazepine (BDZ):** il gruppo più importante utilizzato per le proprietà ansiolitiche ed ipnotiche. A sua volta suddivise in più classi, vedi tabella
- **Agonisti 5HT1a:** come il buspirone
- **Barbiturici:** sono ormai obsoleti come ansiolitici per i loro effetti avversi importanti. Usati solo come anticonvulsivanti e nell'anestesia.

Lunga durata di azione: fenobarbitale (1-2 giorni)

Media durata di azione: pentobarbitale (3-8 ore)

Breve durata di azione: tiopentale (20 minuti)

- **Antagonisti beta-adrenergici:** usati per il trattamento di alcune forme di ansia che sviluppano effetti somatici importanti, quali tachicardia, tremori, sudorazione. Il loro utilizzo, però, deve essere molto limitato.

Struttura chimica	Molecola
<ul style="list-style-type: none"> ■ 1- 4 benzodiazepine : <li style="padding-left: 40px;">2-chetobenzodiazepine <li style="padding-left: 40px;">3-idrossibenzodiazepine <li style="padding-left: 40px;">7-nitrobenzodiazepine 	<p><i>diazepam, clordesmetildiazepam</i> <i>lorazepam, oxazepam, temazepam</i> <i>clonazepam, flunitrazepam, nitrazepam</i></p>
1- 5 benzodiazepine	<i>clobazam</i>
Triazolobenzodiazepine	<i>triazolam, alprazolam, estazolam</i>

Tab.1.1. Classificazione chimica delle BDZ

Come agiscono?

➤ **BDZ**

Le benzodiazepine si legano soltanto al recettore GABA-A e con questo mediano i loro effetti. Legano esattamente la sub unità alfa del recettore; ciò determina cambiamento conformazionale della sub unità beta con aumento dell'affinità del recettore per il GABA.

Possiamo dire che tali farmaci potenziano la risposta al GABA, che si manifesta solo in presenza di una stimolazione GABAergica. L'aumento dell'affinità del GABA verso il suo recettore comporta

apertura del canale del Cl associato e iperpolarizzazione della membrana plasmatica. Da qui gli effetti inibitori di tale neurotrasmettitore.

➤ Agonisti 5HT1a

Oltre al neurotrasmettitore GABA, si è visto che nelle malattie di ansia e panico viene coinvolto anche un altro neurotrasmettitore quale la serotonina (5HT). Da qui spiegato l'utilizzo di agonisti del recettore 5HT1a, quali il buspirone, ipsapirone e gepirone. Il loro utilizzo sta aumentando a causa dei minori effetti collaterali, rispetto a BDZ.

➤ Barbiturici

Il barbiturico agisce sempre sul recettore GABA-A, ma stavolta lega direttamente il canale permeabile al Cl, determinandone apertura. Il risultato è una inibizione fortissima, anche in assenza di GABA, da qui i rischi di depressione cardio-vascolare che si riscontrano con l'utilizzo di tali farmaci. A differenza delle BDZ, il loro effetto ipnotico non è distinguibile da quello ansiolitico

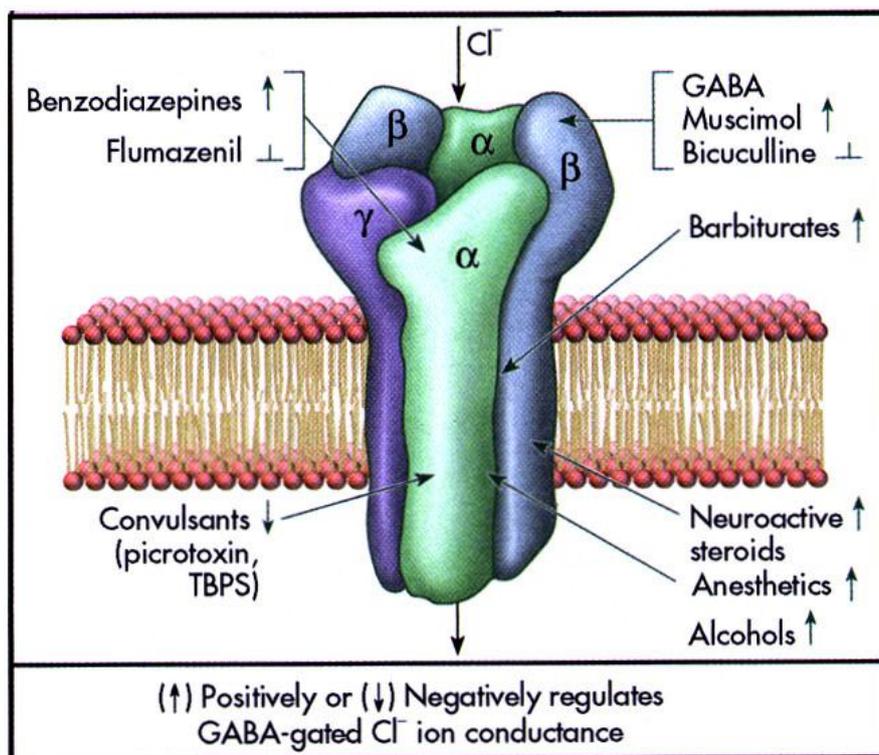


Fig. 1.2. Struttura molecolare del complesso glicoproteico del recettore GABA che si assembla a formare un canale permeabile all'ione cloro. Su tale recettore agiscono le BDZ e i barbiturici.

Principali usi

- ⇒ Riduzione di ansia ed aggressività

- ⇒ Attacchi di panico, soprattutto alprazolam
- ⇒ Sedazione ed induzione del sonno, specie triazolam
- ⇒ Riduzione del tono e della coordinazione muscolare
- ⇒ Effetto anticonvulsivante, si osserva con il diazepam usato per via e.v. nello *status epilepticus*
- ⇒ Effetto sedativo pre-anestetico
- ⇒ Controllo delle astinenza da alcool

Emivita	Molecola	Specialità medicinale
BDZ LUNGA (>24 ore)	<i>CLOBAZAM</i>	<i>Frisium</i>
	<i>CLONAZEPAM</i>	<i>Rivotril</i>
	<i>CLORDEMETILDIAZEPAM</i>	<i>EN</i>
	<i>CLORAZEPATO</i>	<i>Transene</i>
	<i>CLORDIAZEPOSSIDO</i>	<i>Librium</i>
	<i>DIAZEPAM</i>	<i>Aliseum, Ansiolin, Diazemuls, Noan, Tranquirit, Valium, Vatran</i>
	<i>ESTAZOLAM</i>	<i>Esilgan</i>
	<i>FLUNITRAZEPAM</i>	<i>Darkene, Roipnol, Valsera</i>
	<i>FLURAZEPAM</i>	<i>Dalmadorm, Felison, Flunox, Remdue, Valdorm</i>
	BDZ INTERMEDIA (10-12 ore)	<i>NITRAZEPAM</i>
<i>NORDIAZEPAM</i>		<i>Madar Notte</i>
<i>PRAZEPAM</i>		<i>Prazene, Trepidant</i>
<i>ALPRAZOLAM</i>		<i>Alprazig, Frontal, Mialin, Valeans, Xanax</i>
<i>BROMAZEPAM</i>		<i>Compendium, Lexotan</i>
<i>LORAZEPAM</i>		<i>Control, Lorans, Tavor</i>
<i>LORMETAZEPAM</i>		<i>Minians</i>
<i>OXAZEPAM</i>		<i>Limbial, Serpax</i>
BDZ BREVE (1,5-8 ore)	<i>BROTIZOLAM</i>	<i>Lendormin</i>
	<i>CLOTIAZEPAM</i>	<i>Rizen, Tienor</i>
	<i>ETIZOLAME</i>	<i>Depas, Pasaden</i>
	<i>TEMAZEPAM</i>	<i>Euipnos, Normison</i>
	<i>TRIAZOLAM</i>	<i>Halcion, Songar</i>

BARBITURICI		
LUNGA	<i>FENOBARBITALE</i>	<i>Gardenale, Luminale</i>
MEDIA	<i>PENTOBARBITALE</i>	<i>Pentobarbitale</i>
BREVE	<i>TIOPENTALE</i>	<i>Pentothal Sodium</i>
AGONISTI 5HT1a	<i>BUSPIRONE</i>	<i>Buspar</i>

Tab. 1.2. Specialità di ansiolitici in commercio in Italia.

Reazioni avverse da ansiolitici, suddivise per classi

BDZ

Le BDZ come tutti i farmaci non sono esenti da indurre effetti indesiderati anche se inferiori ad altri farmaci utilizzabili per lo stesso scopo, come barbiturici o neurolettici.

Sia il medico che il paziente devono però conoscere adeguatamente la possibilità di complicazioni ed effetti collaterali nel corso di una terapia generalmente sicura e efficace come quella benzodiazepinica

Gli effetti collaterali delle BDZ sono per lo più un'accentuazione delle proprietà farmacologiche di tali farmaci

A dosi terapeutiche

- Eccessiva sedazione
- Astenia
- Ridotte performance psicomotorie e cognitive
- Effetti residui (*hangover*)
- Amnesia anterograda

Negli anziani

- Confusione mentale
- Turbe mnesiche
- Atassia
- Vertigini

- Ipotensione
- Effetti paradossi

A dosi tossiche

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

L'uso prolungato (cronico) di BDZ comporta la comparsa di tolleranza, che necessita il frequente aumento del dosaggio. Fenomeno particolarmente spiccato per gli effetti ipnotici e anticonvulsivanti. Si verifica soprattutto con il triazolama e tutte le BDZ a breve durata di azione.

Agonisti 5HT_{1a}

- Minori effetti avversi:
- nausea
- vertigini
- cefalea ed irrequietezza

Barbiturici

- Notevole tolleranza e dipendenza, che può portare a vere e proprie crisi di astinenza con alterazioni dell'umore, confusioni, vertigini e nausea
- Iperalgesia
- Eccitazione paradossa, effetto geriatrico
- A dosi tossiche depressione respiratoria importante che può condurre al coma

DATI CONSUMO

Dal rapporto OSMED del 2009 sull'uso dei farmaci si è evidenziato come il consumo degli ansiolitici sia aumentato e sia destinato ad aumentare nel tempo. Tra i principi attivi in classe C prescritti con ricetta, analogamente a quanto già osservato nel 2008, sono le benzodiazepine ed analoghi ad occupare ampiamente il primo posto sia in termini di spesa (530,3 milioni di euro) che di quantità (51,6 DDD/1000 abitanti die).

Il lorazepam risulta ancora una volta il principio attivo che incide maggiormente in termini di spesa e di quantità prescritte. Si nota inoltre che tutte le Regioni del Sud e la Sicilia mostrano un consumo di benzodiazepine inferiore alla media nazionale. Si è notato come i maggiori consumatori siano donne, ciò è anche dovuto alla loro vita media più lunga.

Per ulteriori informazioni si rimanda al rapporto OSMED 2009.

Notizie relative alle ADR da ansiolitici

E in gravidanza?

Non si può con sicurezza affermare che le BDZ abbiano effetti teratogeni, possono provocare alterazioni dell'embriogenesi labbro leporino e palatoschisi, per cui ne è sconsigliato l'uso in gravidanza nel primo trimestre.

L'uso prolungato durante la gestazione è stato associato ad una sintomatologia simile alla crisi d'astinenza nel bambino alla nascita. Talvolta dopo il trattamento con BDZ della madre per disturbi eclamptici nell'ultima fase della gestazione ha causato sintomatologia da sovradosaggio nel neonato (stato saporoso, ridotto tono muscolare, ridotta suzione e depressione respiratoria). Sintomatologia che si può presentare anche se la madre assume BDZ durante l'allattamento, visto che i neonati

possiedono una ridotta capacità metabolica e non sono in grado di metabolizzare i farmaci per coniugazione all'acido glucuronico.

- Teratogenesi ???
- Alterazioni dell'embriogenesi
- Sindrome d'astinenza nel neonato
- Sintomatologia da sovradosaggio nel neonato

BIBLIOGRAFIA

- *Dale, Ritter; Farmacologia; Casa Editrice Ambrosiana, 2005.*
- *Rapporto OSMED ;L'uso dei Farmaci in Italia, anno 2009.*
- *Goodman e Gilbert; Le basi della farmacologia, 2006.*