

FARMACI DEL SNC

farmaci attivi sui disturbi dell'umore

ANSIOLITICI

ANTIDEPRESSIVI

ANTIPSIKOTICI

ANSIA

- Stato emotivo a contenuto spiacevole associato a condizione di allarme e di paura, che insorge in assenza di un pericolo reale oppure è sproporzionato di fronte allo stimolo scatenante
- Reazione emotiva ubiquitaria comune a tutti (ansia fisiologica)

L'ansia coinvolge:

- **Sensazioni soggettive**

(per es. preoccupazione e spavento)

- **Risposte fisiologiche**

(per es., tachicardia e ipercortisolemia)

- **Risposte comportamentali**

(per es., evitamento e fuga)

Disturbi d'ansia

L'ansia è un sintomo non specifico che può indicare molte condizioni differenti, non necessariamente patologiche

E' caratterizzata da

- Sensazione diffusa, spiacevole e vaga di apprensione
- Sintomi fisici di stimolazione autonoma
 - traspirazione e sudorazione
 - tachicardia e palpitazione
 - tremore
 - agitazione psico-motoria e irrequietezza

Disturbi d'ansia

- **Disturbo d'ansia generalizzato (GAD)**
- **Disturbo da attacchi di panico (DAP)**
- **Fobia sociale**
- **Disturbo post-traumatico da stress**
- **Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)**

SINTOMATOLOGIA DEI DISTURBI D'ANSIA



DSM-5: CRITERI DIAGNOSTICI 309.21 (F93.0) DISTURBO D'ANSIA DI SEPARAZIONE

B. La paura, l'ansia o l'evitamento sono persistenti e durano da almeno 4 settimane nei bambini e tipicamente 6 mesi o più negli adulti.

C. Il disturbo provoca un distress clinicamente significativo o deterioramento in importanti aree del funzionamento sociale, accademico e lavorativo.

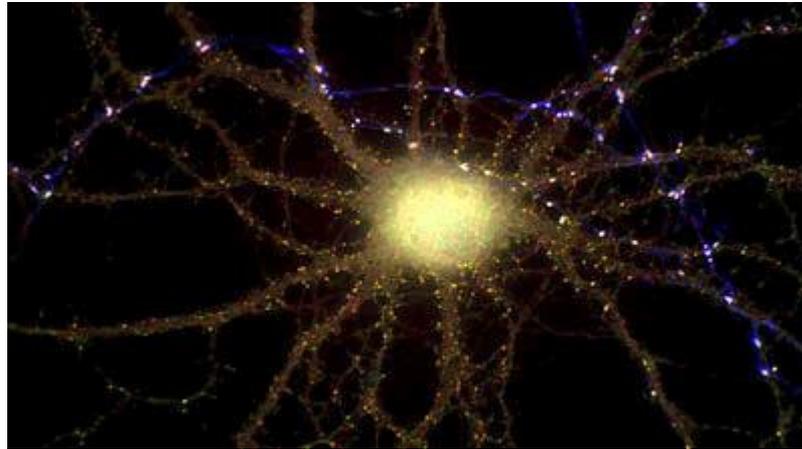
D. Il disturbo non può esser meglio spiegato da altri disordini mentali, quali il rifiuto di lasciare casa secondario alle eccessive resistenze al cambiamento dei disordini dello spettro autistico; allucinazioni o deliri riguardo la separazione nei disturbi psicotici; rifiuto di uscire senza una compagnia rassicurante degli agorafobici; paure riguardo la salute o altre paure irragionevoli tipiche dei disturbi d'ansia generalizzata; o paure ipocondriache.

DIAGNOSI	ETA' D'ESORDIO
Disturbo d'Ansia di Separazione	Più frequente prima dei 18 anni, ma può avere esordio negli adulti
Mutismo Selettivo	Tipicamente prima dei 5 anni di età
Fobia Specifica	Picco tra i 7 e gli 11 anni di età
Disturbo d'Ansia Sociale	Età media 13 anni (75% età d'esordio tra gli 8 ed i 15 anni)
Disturbo di Panico	Età media di esordio 20-24 anni; bassa prevalenza (<0.4% sotto 14)
Attacchi di Panico (specificatore)	Età media di esordio 22-23 anni. Raro prima della pubertà
Agorafobia	Età media di esordio 17 anni. Esordio infantile raro.
Disturbo d'Ansia Generalizzata	Età media di esordio 30 anni. Range di esordio molto vasto.

Eziopatogenesi dell'ansia

- ✓ L'eziopatogenesi dei disturbi d'ansia è complessa e incerta.
- ✓ Studi fisiopatologici e farmacologici indicano che i disturbi d'ansia sono dovuti alla disfunzione di due sistemi recettoriali:
 - ✓ GABA (acido γ -amino butirrico) e recettore GABA_A
 - ✓ Serotonina (5-HT) e recettore 5-HT 1A
- ✓ Anche il sistema adrenergico è coinvolto nella risposta ansiosa

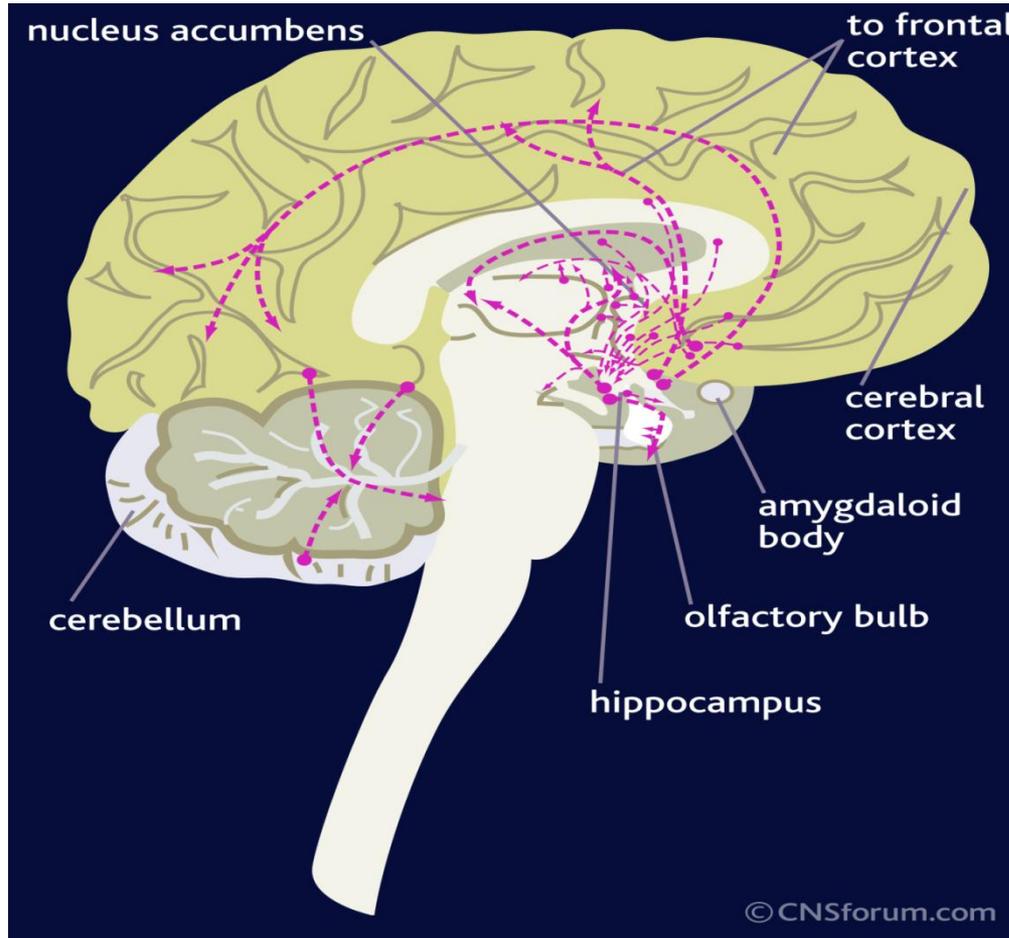
PRINCIPALI SISTEMI E NEUROTRASMETTITORI COINVOLTI NELLA MODULAZIONE DEI DISTURBI D'ANSIA



- **Acido gamma-aminobutirrico (GABA)**
- Serotonina
- Norepinefrina
- Fattore di rilascio della corticotropina

IL SISTEMA GABAergico

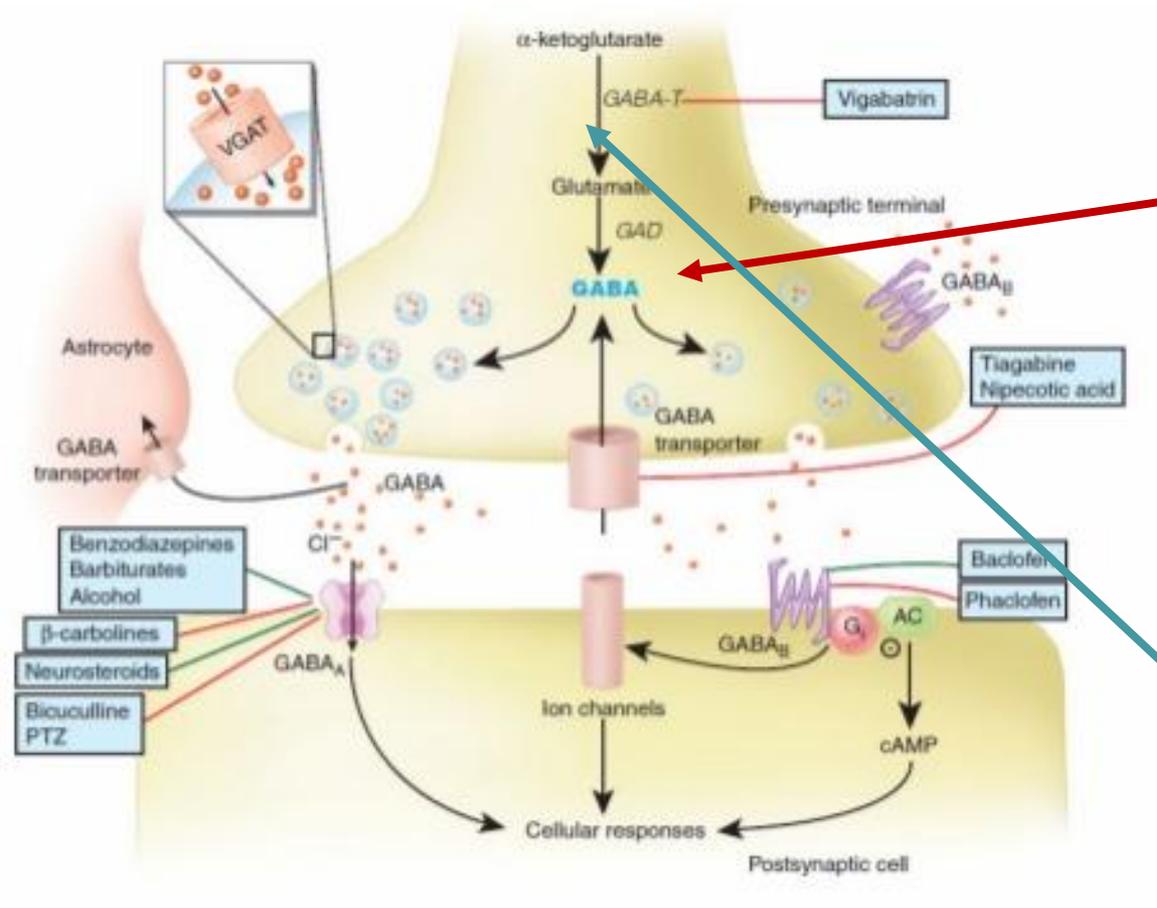
È il principale sistema inibitorio nella regolazione delle attività del SNC



Il GABA è presente in molte regioni cerebrali:

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

LA SINAPSI GABAergica

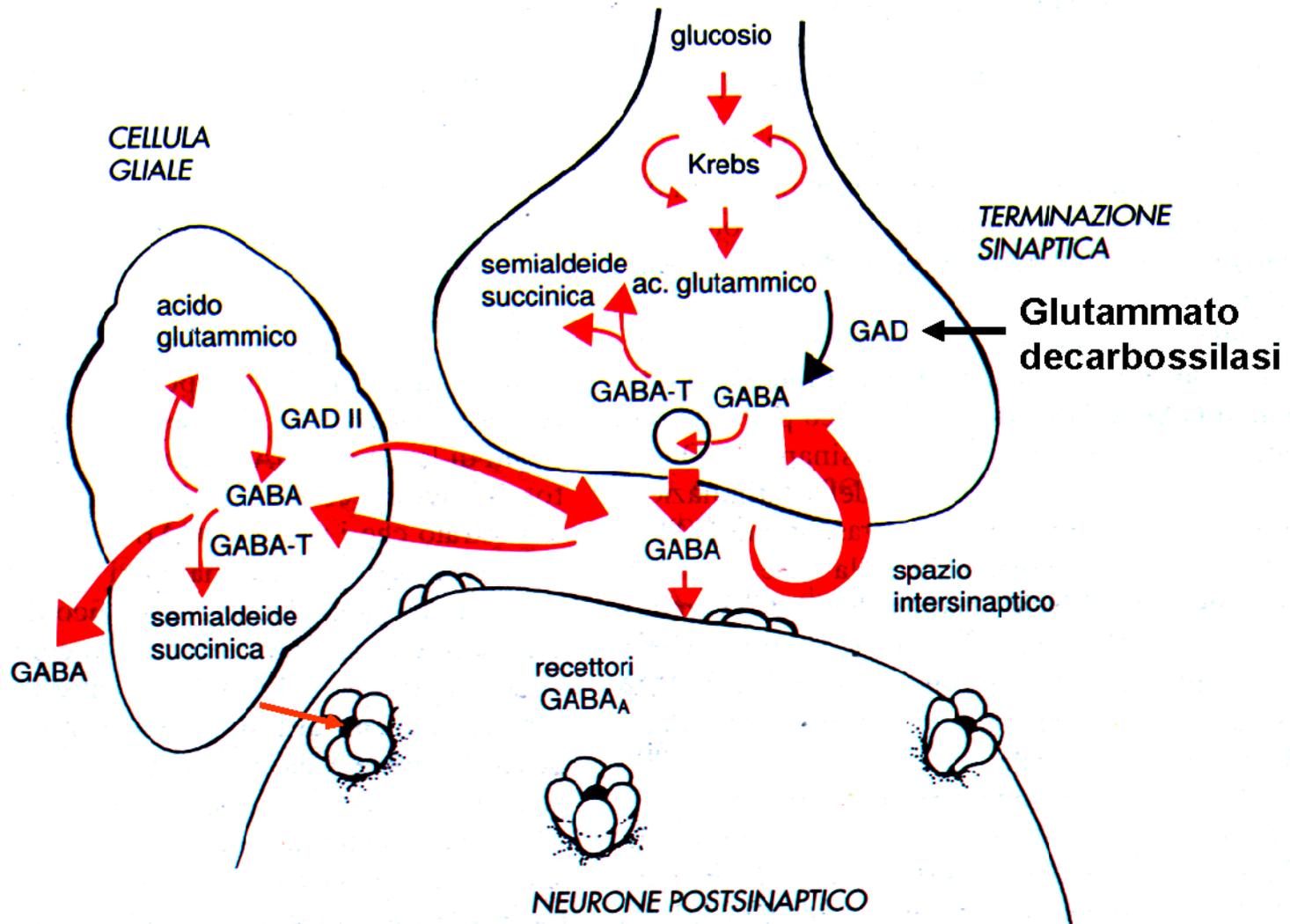


- Il GABA viene sintetizzato per decarbossilazione **dell'acido glutammico** ad opera dell'enzima **acido glutammico decarbossilasi (GAD)**.

- La maggior parte del GABA e del glutammato derivano dalle riserve di glutammato presenti nelle cellule gliali.

- Il GABA viene degradato per opera dell'enzima **GABA transaminasi (GABA-T)**.

- La principale fonte di glutammato e acido glutammico è il glucosio



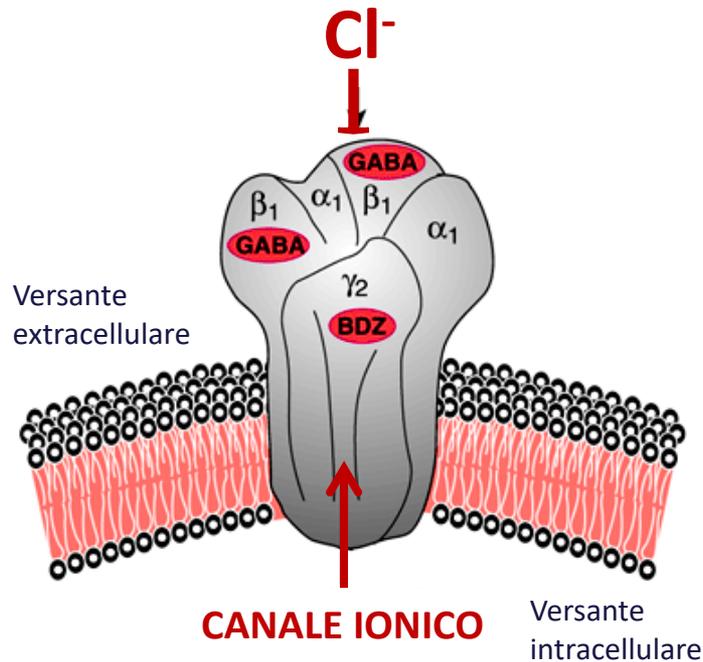
IL SISTEMA RECETTORIALE GABAergico

GABA_A

- Recettore-canale
- Permeabile allo ione Cl⁻
- Sensibile a:
 - Bicucullina (antagonista)
 - Muscimolo (agonista)

GABA_A

RECETTORE IONOTROPO

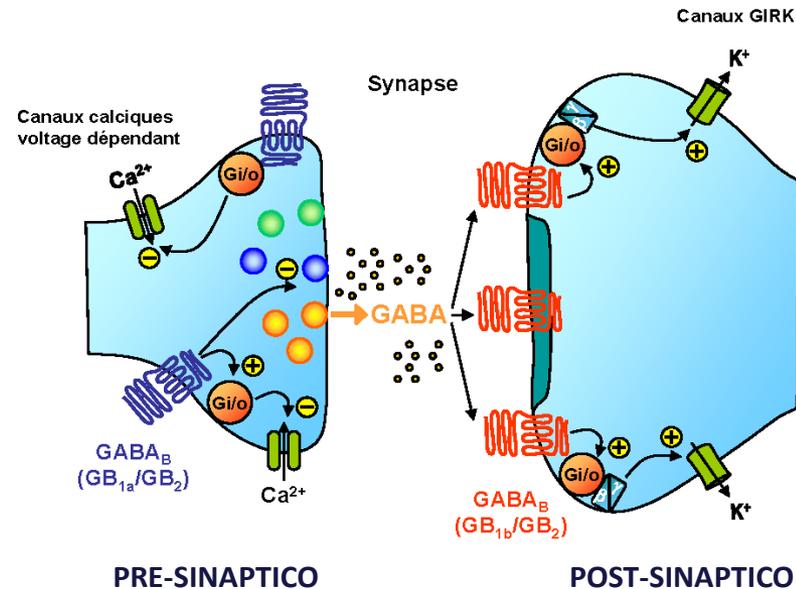


GABA_B

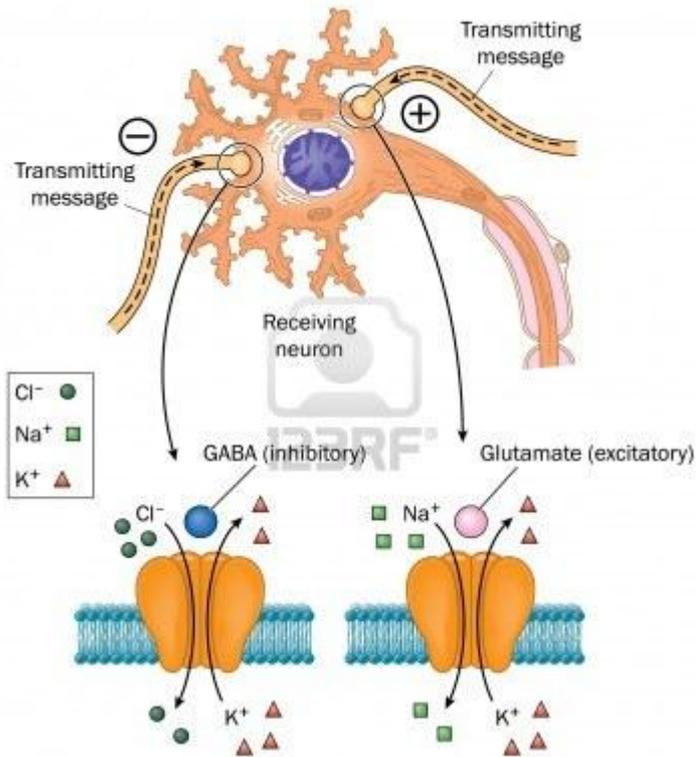
- Recettore metabotropico
- Accoppiato a proteine Gi
- Attivati dal baclofen

GABA_B

RECETTORE METABOTROPO

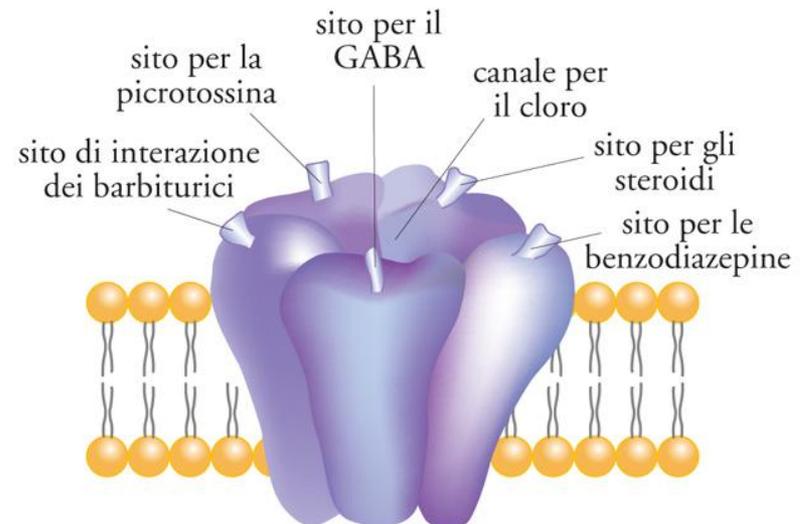


IL RECETTORE GABA A



Il **GABA_A** è un recettore canale permeabile allo ione Cl⁻. Quando è attivato dall' Acido Gamma Amino Butirrico (GABA), il canale permette l'ingresso di ioni Cl⁻ all'interno della cellula. Questo provoca una iperpolarizzazione di membrana con conseguente inibizione delle attività cellulari.

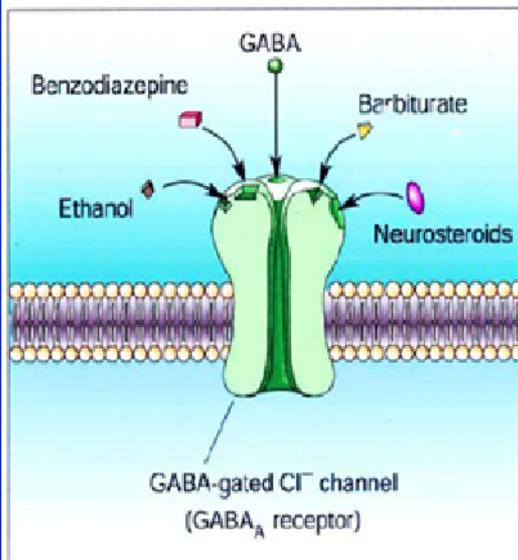
La stimolazione del sistema GABAergico con farmaci comporta un progressivo e generalizzato aumento della attività inibitoria su tutti i circuiti neuronali a livello centrale



Recettore GABA_A

I recettori GABA_A sono recettori-canale permeabili allo ione Cl⁻. L'attivazione di questo recettore determina iperpolarizzazione e riduzione dell'eccitabilità cellulare.

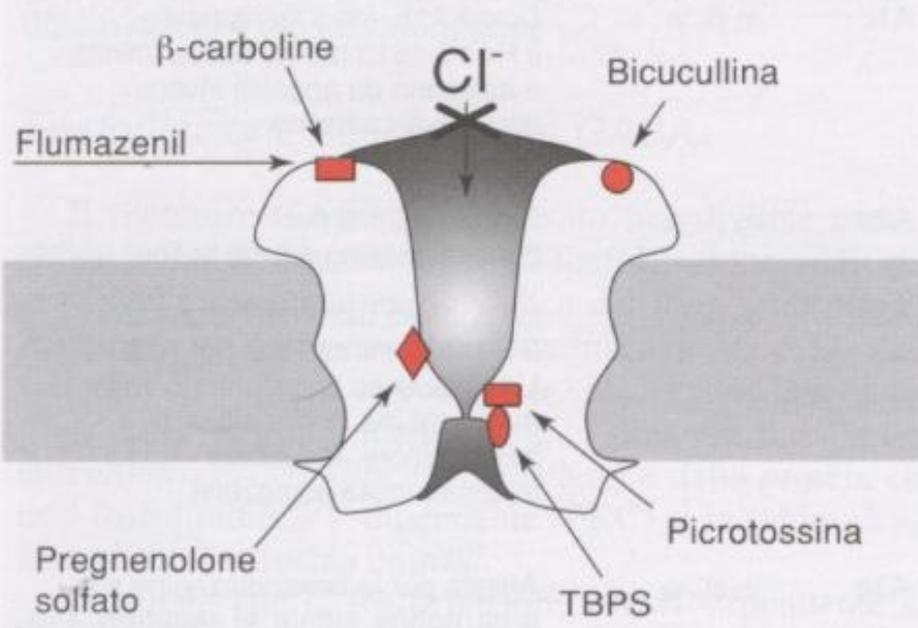
Agonista endogeno: acido gamma-aminobutirrico (GABA)



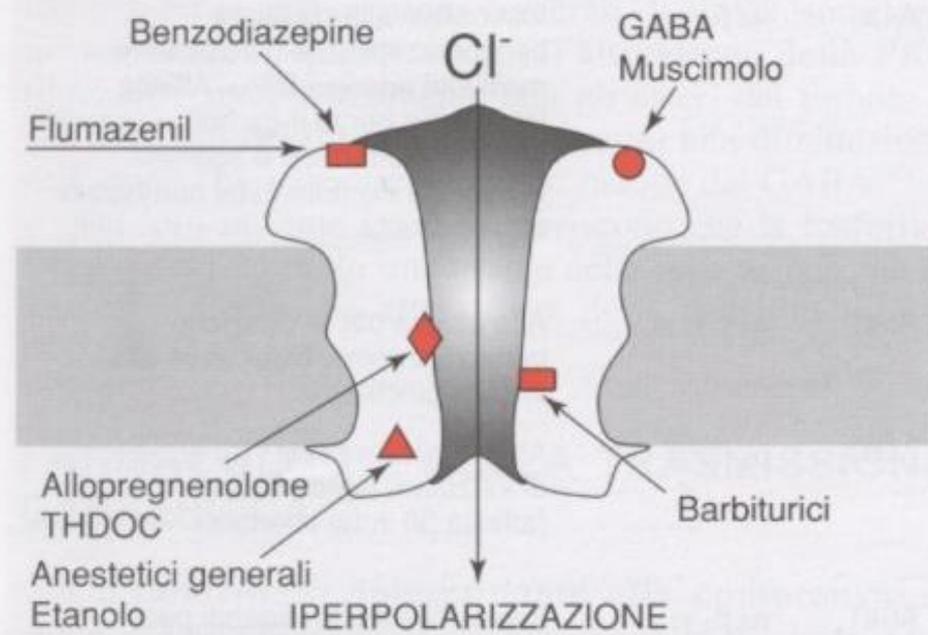
Il recettore GABA_A presenta diversi siti di legame:

- 1) Sito di legame per GABA, muscimolo (agonista) e bicucullina (antagonista)
- 2) Sito di legame per le benzodiazepine (modulatori allosterici), per le β -carboline (agonisti inversi) e per il flumazenil (antagonista privo di attività intrinseca)
- 3) Sito di legame per i barbiturici (agonisti), picrotossina (antagonista) organofosforici (t-butilbicciclofosforotionato TBPS, antagonista allosterico)
- 4) Siti di legame per etanolo, neurosteroidi, anestetici generali

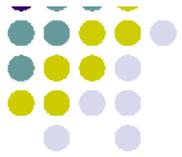
B) Antagonisti e modulatori negativi



C) Agonisti e modulatori positivi



RECETTORE GABA_A



Sito di legame per le benzodiazepine

Ligando del GABA

Subunità del recettore

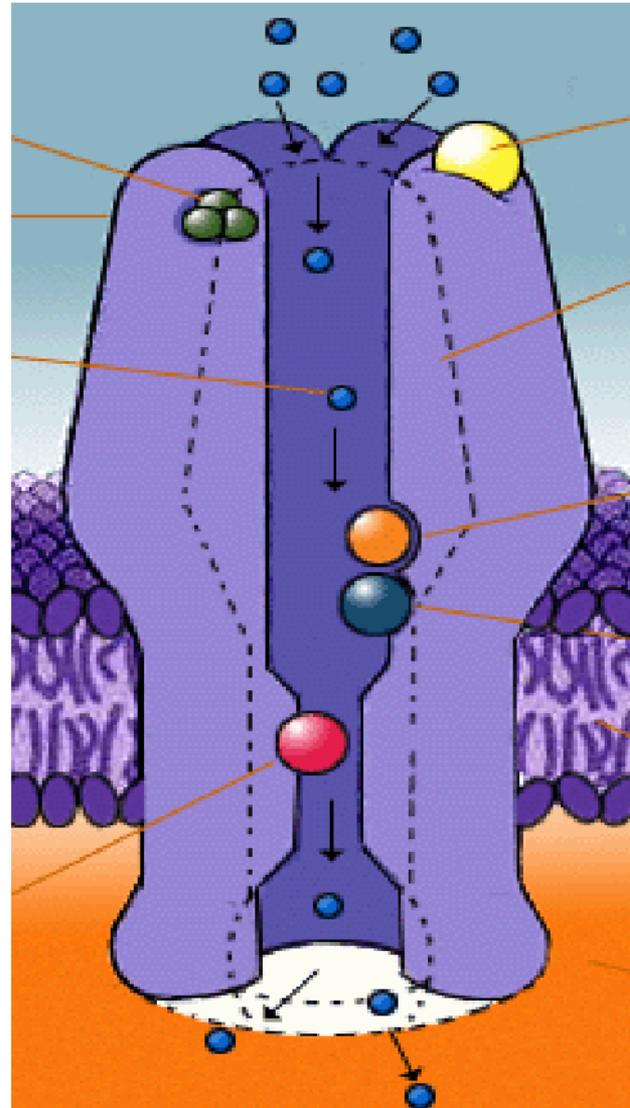
Canale per gli ioni Cl⁻

Sito di legame per i barbiturici

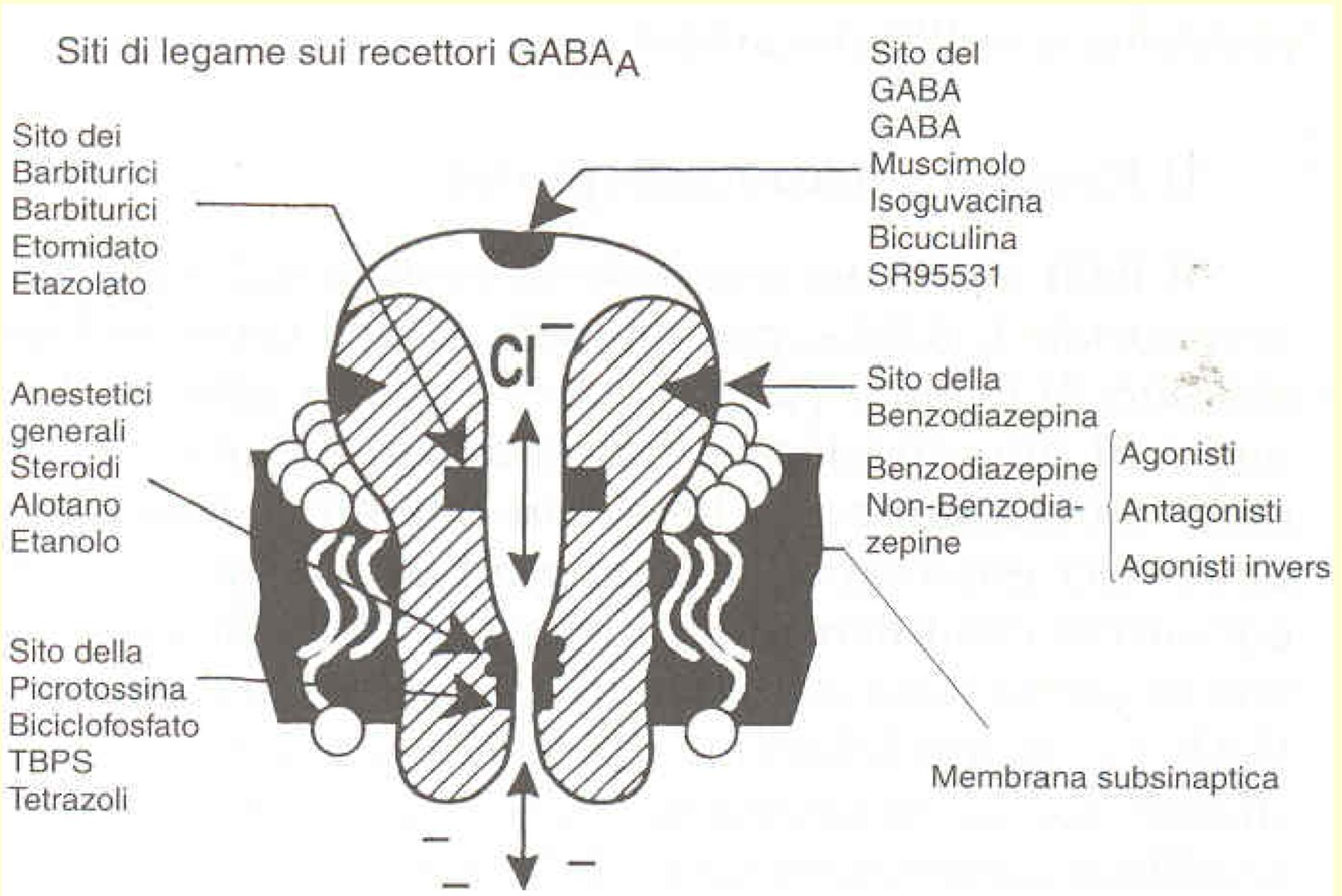
Sito di legame per gli steroidi

Sito di legame per la picrotossina

Ioni Cloruro



Recettore GABA_A



Farmaci usati per trattare l'ansia

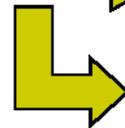
Benzodiazepine

β -carboline (abecarnil)



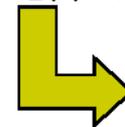
Recettore $GABA_A$

Barbiturici



attività sedativa associata

Agonisti del recettore $5HT_{1A}$ (buspirone)



attività sedativa assente
latenza d'azione

Antidepressivi

- antidepressivi triciclici
- MAO inibitori
- inibitori selettivi del re-uptake di serotonina

Farmaci usati per trattare l'insonnia



Benzodiazepine
Barbiturici

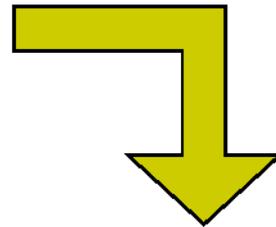


Recettore $GABA_A$

Imidazopiridine (zolpiden)

Ciclopirroloni (zopiclone)

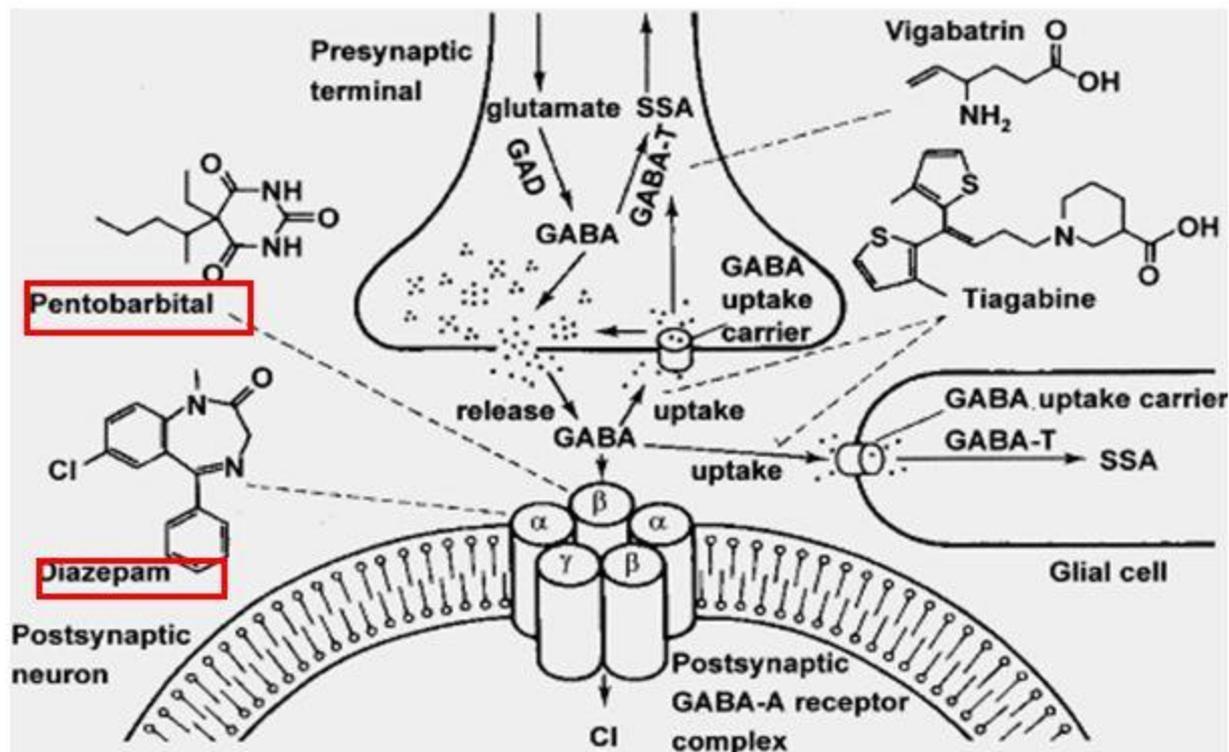
Pirazolopirimidine (zaleplon)



Sottotipi del recettore $GABA_A$

BENZODIAZEPINE E BARBITURICI:

farmaci ansiolitici e ipnotici piu' usati



BENZODIAZEPINE

Diazepam (Valium)
Nitrazepam
Lorazepam
Oxazepam



Si legano al complesso recettore GABA/canale ionico e modulano allostericamente la sua attivita'

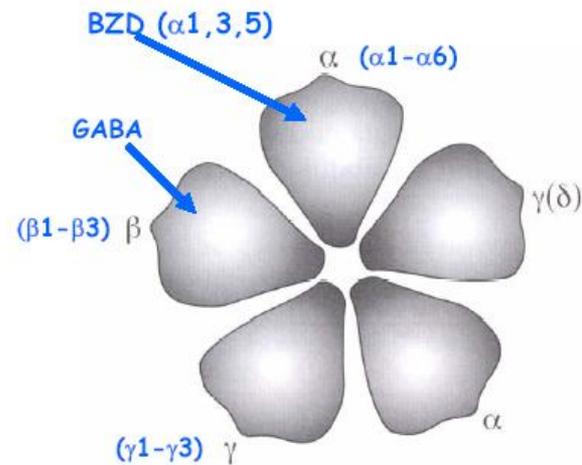
BARBITURICI: facilitano l'azione inibitoria del GABA, effetto GABA-mimetico

FARMACI ANSIOLITICI
BENZODIAZEPINE

FARMACI SEDATIVO-IPNOTICI
BENZODIAZEPINE - BARBITURICI

BENZODIAZEPINE (BZD)

Alprazolam
Clordiazepossido
Clonazepam
Diazepam
Lorazepam
Oxazepam
Prazepam
.....



- Le BZD sono dei ***modulatori allosterici positivi*** del recettore GABA_A
- Il loro meccanismo rende necessaria presenza del GABA per l'attivazione del recettore GABA_Aergico
- La necessità del mediatore endogeno per esplicare l'effetto farmacologico rappresenta anche il principale fattore autolimitante protettivo delle BZD

Meccanismo d'azione benzodiazepine

La modulazione avviene mediante il legame sul recettore GABA-A.

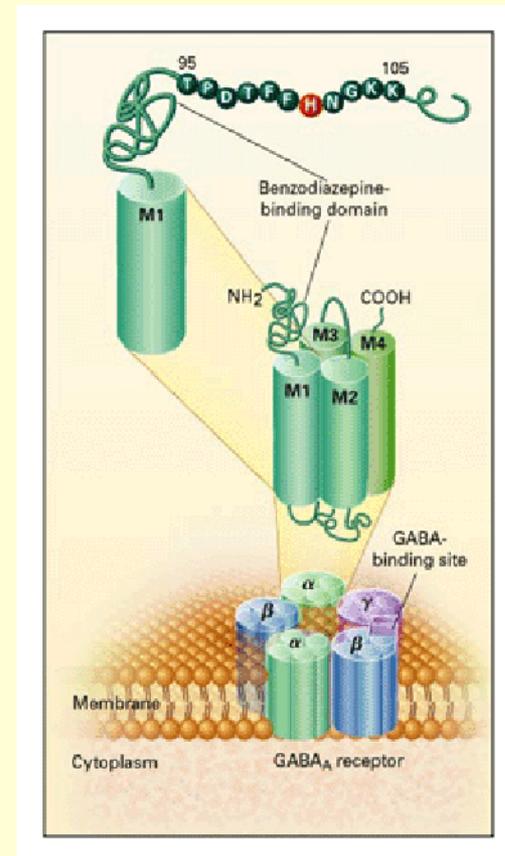
Le Benzodiazepine si legano nell'interfaccia tra la subunità γ e la α determinando un aumento di frequenza di apertura del canale e un aumento dell'affinità del GABA al suo sito di legame, portando a **incremento della trasmissione**

GABAergica

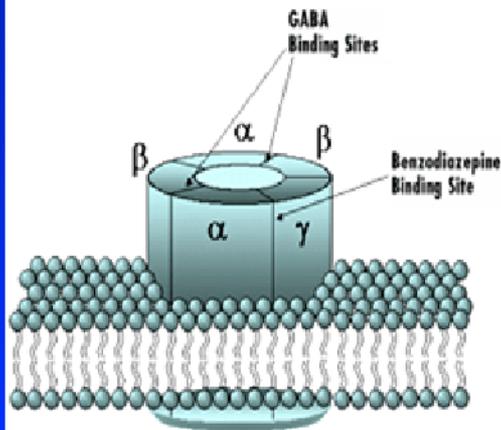
La prima benzodiazepina, il clordiazepossido (**Librium**), è stata scoperta casualmente da Leo Sternbach nel 1955, e reso disponibile nel 1960 da Hoffmann-La Roche, che ha anche commercializzato il diazepam (**Valium**) dal 1963. A partire dagli anni sessanta e settanta le benzodiazepine hanno iniziato ad essere largamente prescritte clinicamente.

Recettore GABA_A-benzodiazepine

- Struttura pentamerica
 - subunità α , β , γ
 - selettività di effetti
 - $\alpha 1$, sedativo, ipnotico
 - $\alpha 2$, ansiolitico
 - modulazione allosterica recettore GABA_A
 - aumento frequenza apertura canali Cl⁻
 - no effetto in assenza di GABA



Il recettore GABA_A è formato da piú subunitá



Recettore	Composizione	Profilo farmacologico
A1a	$\alpha_1 \beta_n \gamma_2$	elevata affinitá per benzodiazepine e β -carboline
A1b	$\alpha_1 \beta_n \gamma_2$	
A1c	$\alpha_1 \beta_n \gamma_1$	
A2a	$\alpha_2 \beta_n \gamma_2$	elevata affinitá per benzodiazepine e β -carboline
A2c	$\alpha_2 \beta_n \gamma_1$	
A3a	$\alpha_3 \beta_n \gamma_2$	
A4a	$\alpha_4 \beta_n \gamma_2$	insensibile alle benzodiazepine, il flumazenil è agonista
A5a1	$\alpha_5 \beta_{1/3} \gamma_2$	
A5a3	$\alpha_5 \beta_3 \gamma_3$	
A6a1	$\alpha_6 \beta_1 \gamma_2$	insensibile a tutti i ligandi per i recettori per le benzodiazepine, il flumazenil diventa agonista parziale e alcune β -carboline diventano antagonisti
A6a2	$\alpha_6 \beta_{2/3} \gamma_2$	come $\alpha_6 \beta_1 \gamma_2$ e selettivamente antagonizzato dalla furosemide

Subunitá:

α_{1-6}

β_{1-4}

γ_{1-3}

δ

ϵ

ETEROGENEITÀ DEL RECETTORE DELLE BDZ

Esistono diversi sottotipi di recettori per le BDZ:

BZ1 ($\omega 1$): effetto sedativo -ipnotico

BZ2 ($\omega 2$) : effetto ansiolitico -anticonvulsivante

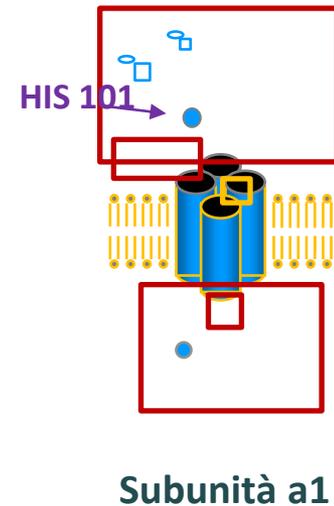
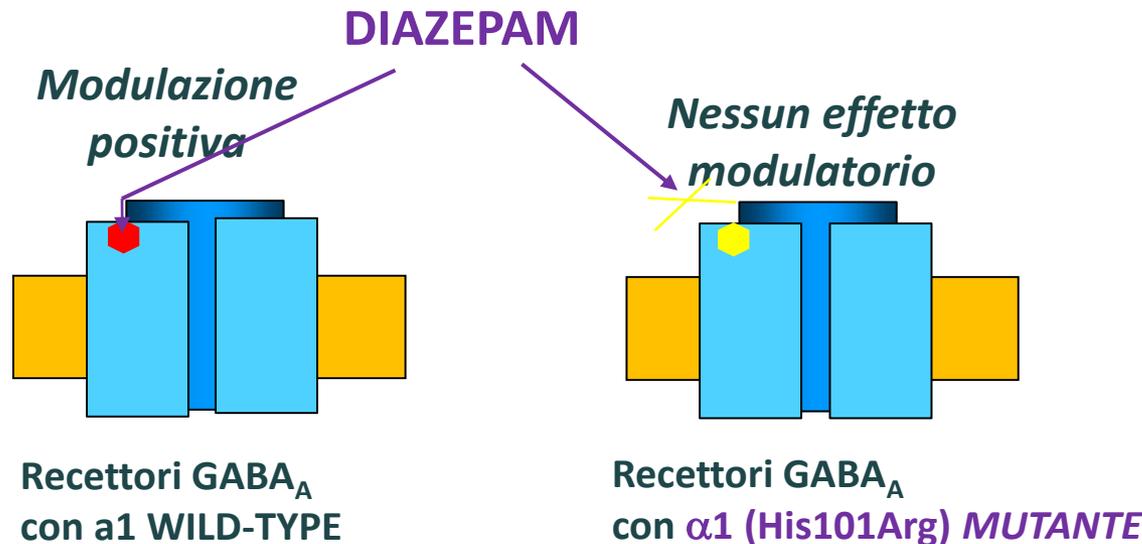
BZ3 ($\omega 3$) : periferico (corteccia surrenale, reni, polmoni, testicoli, fegato) la sua funzione è sconosciuta.

Gli studi nei topi transgenici e nei primati hanno dimostrato che:

- La subunità α_1 media gli effetti sedativi, amnestici e anticonvulsivanti delle BDZ
- La subunità α_2 media gli effetti ansiolitici delle BDZ
- La subunità α_3 e α_5 sono responsabili degli effetti miorilassanti delle BDZ ed in particolare degli effetti cognitivi (α_5)

I RECETTORI CONTENENTI LA SUBUNITA' $\alpha 1$ SEMBRANO MEDIARE L'AZIONE SEDATIVO-IPNOTICA, MENTRE QUELLI CONTENENTI LA SUBUNITA' $\alpha 2$ SEMBRANO COINVOLTI NELLA ATTIVITA' ANSIOLITICA

Animali con $\alpha 1$ (His101Arg) **MUTANTE** resistenza all'effetto *SEDATIVO ed AMNESICO* del diazepam; ridotta risposta all'effetto *ANTICONVULSIVANTE*.



Low et al., 2000, Science, 290:131

Rudolph et al., 1999, Nature, 401:796

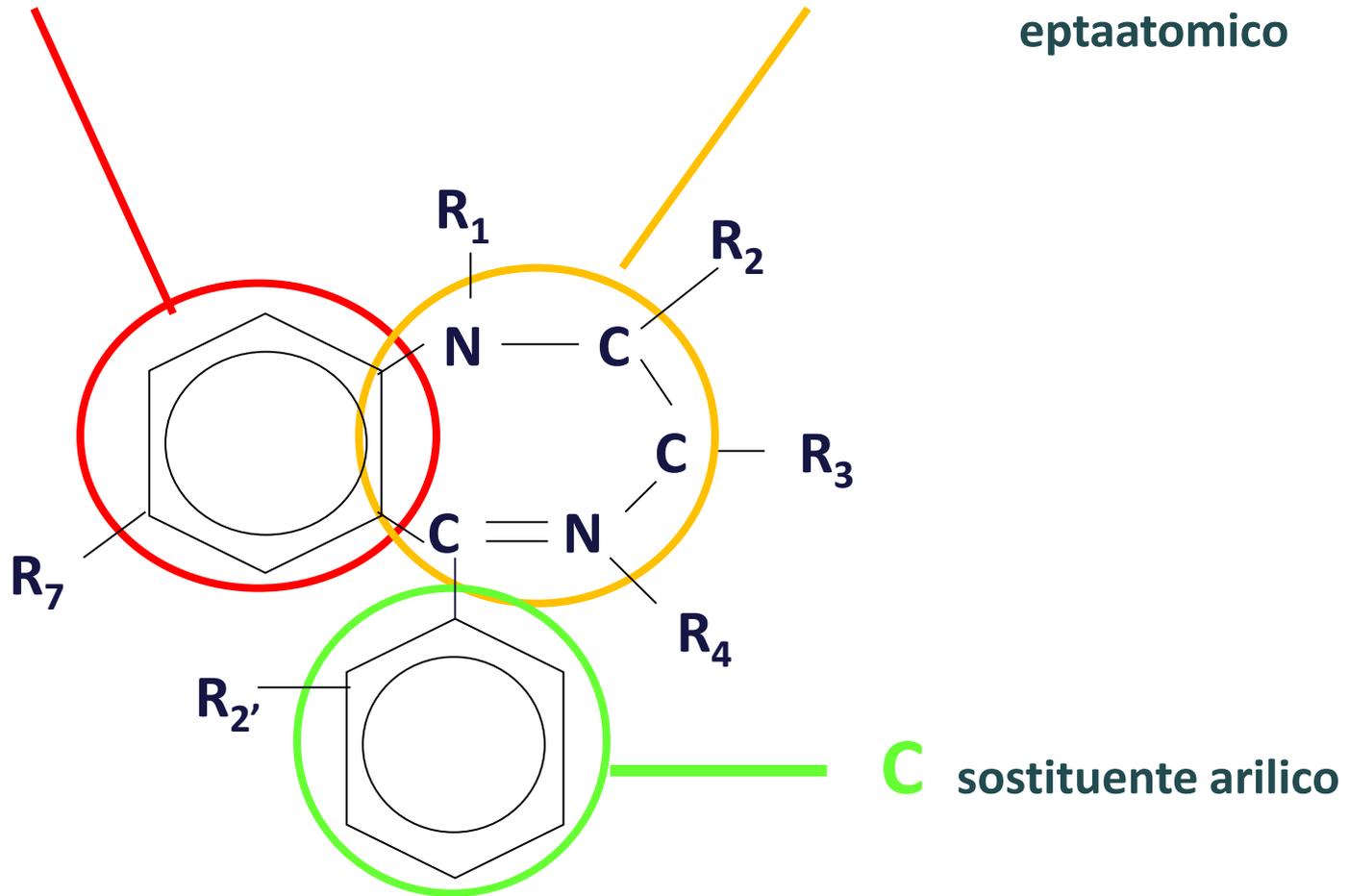
RECETTORI PER LE ENZODIAZEPINE

- ● TIPO 1: **BZ1**
 - -Molto comune nel SNC,
 - media la SEDAZIONE : TOLLERANZA
- ● TIPO 2: **BZ2**
 - -ippocampo, corpo striato, midollo spinale,
 - media l'effetto ANSIOLITICO
- ● TIPO 3: **BZ3**
 - -cellule granulari del cervelletto, glia
 - -cellule non neuronali: sito di legame
 - periferico per le BZ

BENZODIAZEPINE - *Caratteristiche chimiche*

A - anello aromatico

B anello diazepinico
eptatomico



5-aryl-1,4-benzodiazepina

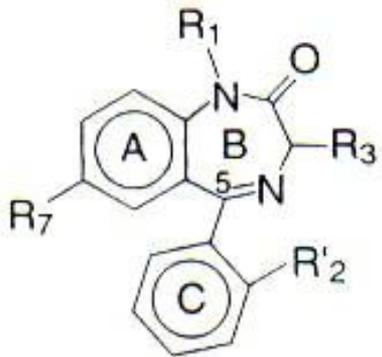
BENZODIAZEPINE – Classificazione chimica

• 1- 4 benzodiazepine :

- 2-chetobenzodiazepine diazepam, clordesmetildiazepam
- 3-idrossibenzodiazepine lorazepam, oxazepam, temazepam
- 7-nitrobenzodiazepine clonazepam, flunitrazepam, nitrazepam

• 1- 5 benzodiazepine : clobazam

• Triazolobenzodiazepine : triazolam, alprazolam, estazolam



1,4 Benzodiazepine

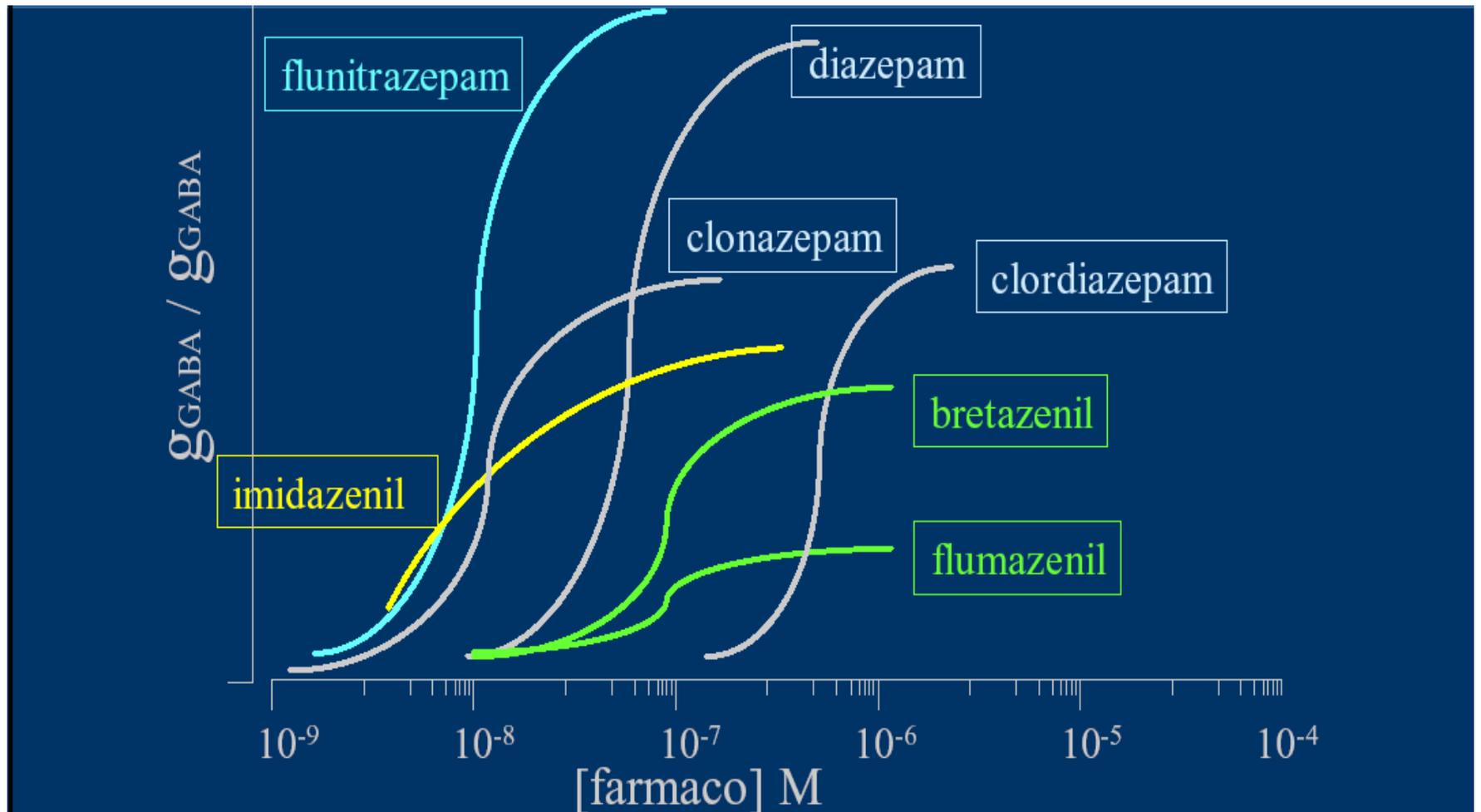


1,5 Benzodiazepine



Triazolobenzodiazepine

DIFFERENTE EFFICACIA DELLE BZD NEL POTENZIARE LA CONDUTTANZA AL CLORO

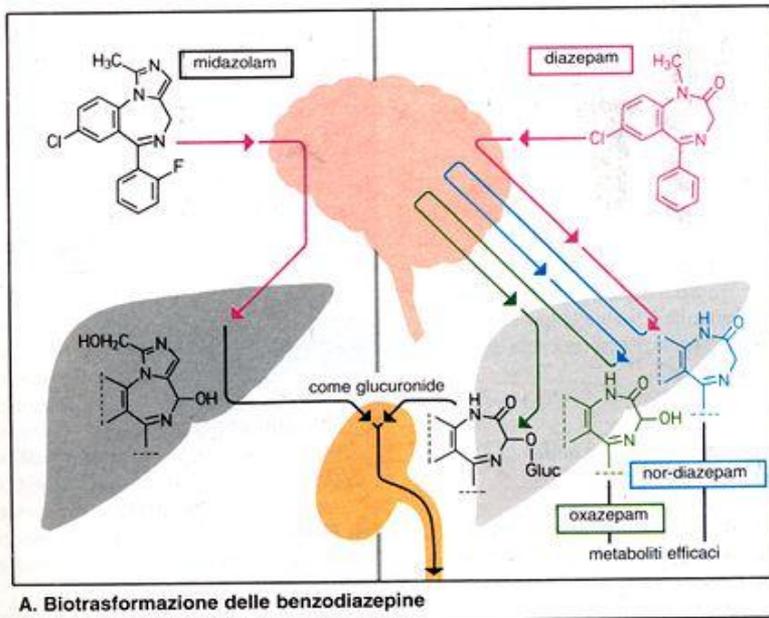


CLASSIFICAZIONE DELLE BDZ IN BASE ALLA LORO EMIVITA

- **BDZ a lunga durata d'azione :** emivita > 48 h
- **BDZ a durata d'azione intermedia :** emivita 24-48h
- **BDZ a breve durata d'azione :** emivita <24 h
- **BDZ a durata d'azione brevissima :** emivita 1-7 h

1-7 h	<24 h	24-48h	> 48 h
Triazolam Midazolam Brotizolam	lorazepam oxazepam alprazolam temazepam lormazepam	flunitrazepam nitrazepam bromazepam estazolam	diazepam prazepam clordiazepossido flurazepam desmetildiazepam

Diversi derivati delle benzodiazepine hanno diverse proprietà farmacocinetiche



Permangono nell'organismo per tempi diversi e vengono eliminate con una biotrasformazione

Prodotti intermedi sono attivi farmacologicamente e sono eliminati più lentamente della sostanza di partenza

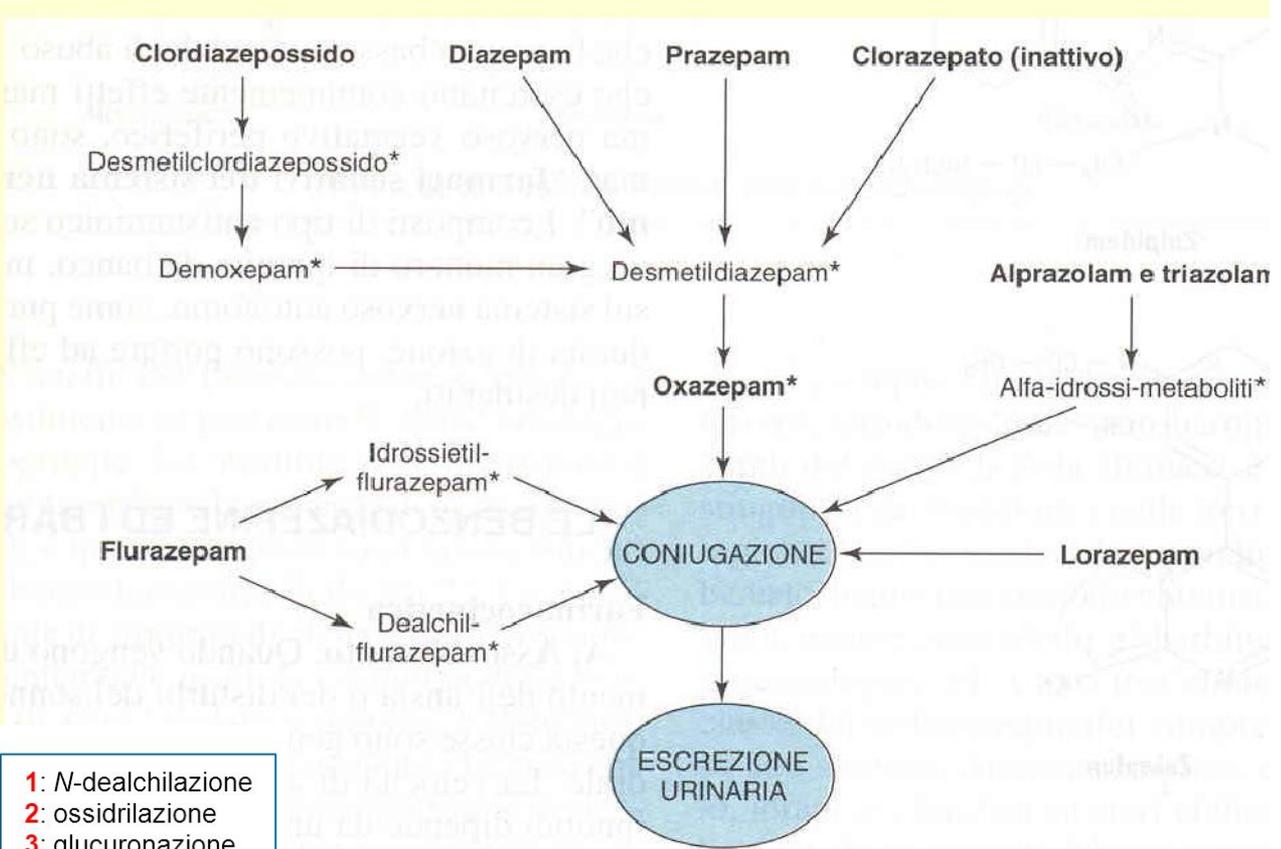
Metaboliti possono accumularsi e partecipare in modo significativo all'effetto desiderato

(es. DIAZEPAM)

Sostanze con emivita lunga: preferibili per il trattamento ansiolitico a lungo termine

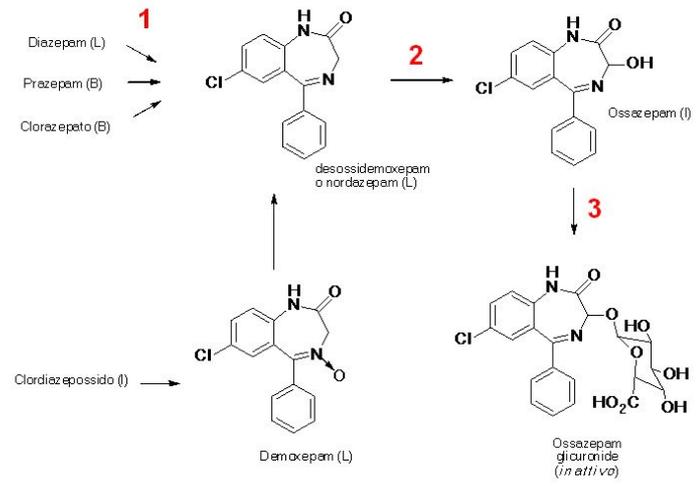
Sostanze con emivita breve, che non formano metaboliti attivi: per indurre o mantenere il sonno

- metaboliti attivi
 - N-dealchilati
 - 3-idrossilati
- metaboliti inattivi
 - 3-OH-coniugati

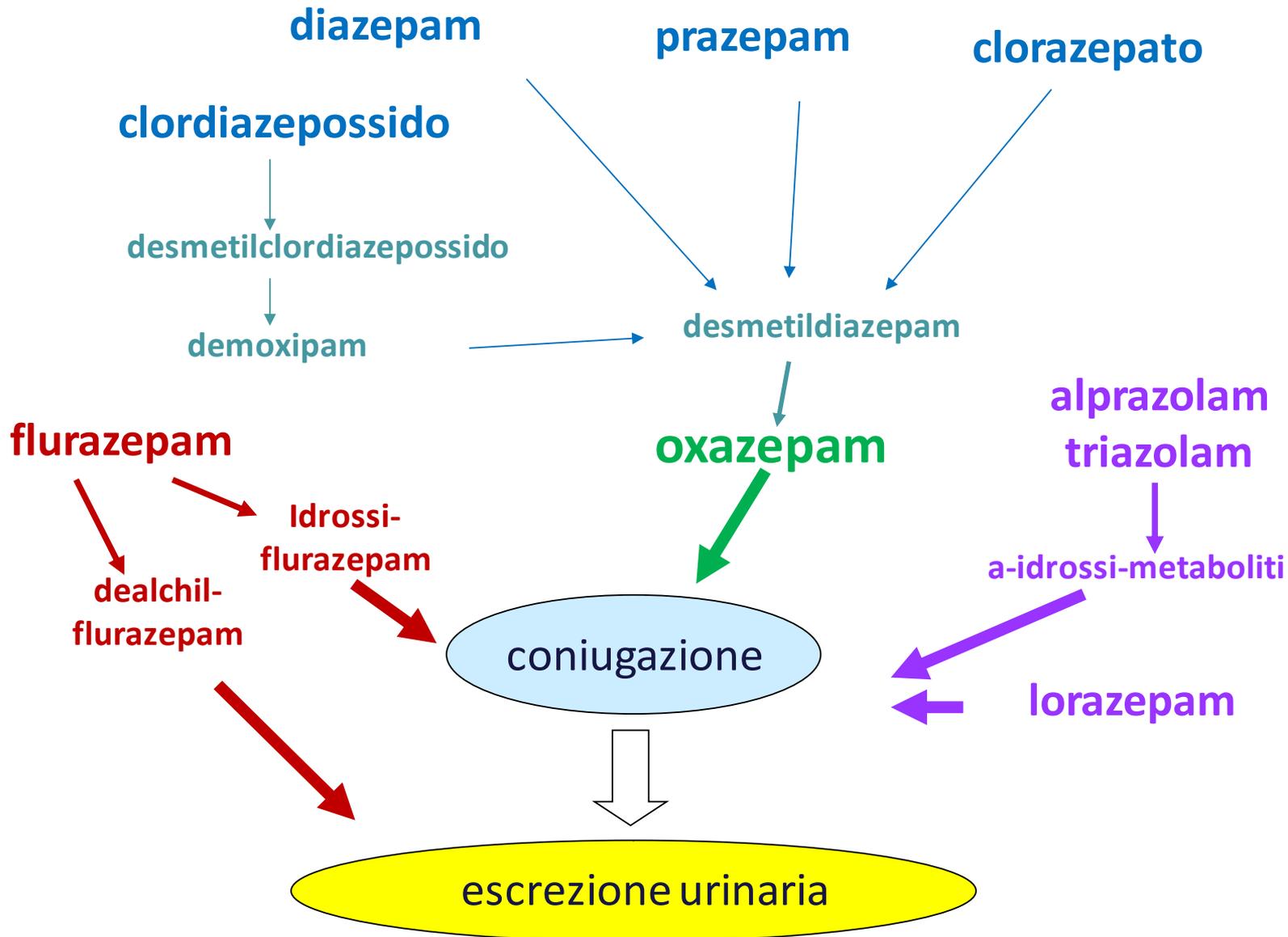


Schema generale del metabolismo della BDZ

- 1: N-dealchilazione
- 2: ossidilazione
- 3: glucuronazione



BENZODIAZEPINE - *metabolismo*



BENZODIAZEPINE - *farmacocinetica*

- **buon assorbimento orale**
- **emivita variabile** (2-3 h triazolam 20-80 h diazepam)
- **distribuzione multicompartimentale**
rapida captazione cerebrale ridistribuzione muscolo e adipe
- **metabolismo epatico**
 - metaboliti attivi N-dealchilati 3-idrossilati
CYP3A4, CYP2C19 inibiti da macrolidi, chetoconazolo,
cimetidina, etinilestradiolo, succo di pompelmo
 - metaboliti inattivi 3-OH-glicuronoconiugazione
- **Eliminazione renale**

BENZODIAZEPINE - Effetti farmacologici

La somministrazione delle BZD determina tutti i seguenti effetti, con intensità crescente al crescere della potenza della molecola somministrata

- **effetto ansiolitico** (con possibile iniziale disinibizione comportamentale)
- **effetto amnesico anterogrado**
- **effetto sedativo-ipnotico** (con alterazione dei cicli del sonno: riduzione fasi 1, 3, 4, REM - aumento fase 2)
- **effetto miorilassante**
- **effetto anticonvulsivamente**



Effetti non GABA-mediati

- Alte dosi
 - inibizione ricaptazione adenosina
 - inibizione canali del Ca^{2+}
 - inibizione esocitosi Ca^{2+} -dipendente
 - inibizione canali del Na^{+}

BENZODIAZEPINE – *Indicazioni terapeutiche*

- **Terapia dei disturbi d'ansia**
- Terapia dell'insonnia
- Terapia dello stato di male epilettico
- Premedicazione in anestesia
- Sedazione (esecuzione di manovre terapeutiche e/o diagnostiche)
- Induzione e mantenimento dell'anestesia bilanciata (midazolam)
- Controllo dell'astinenza da alcool
- Rilasciamento della muscolatura nella spasticità di origine centrale

Composto	Via di somministrazione*	Esempi di usi terapeutici	Commenti	$T_{1/2}$, ore	Dosaggio sedativo-ipnotico usuale, mg
Alprazolam (xanax)	Orale	Disordini dell'ansia, agorafobia	I sintomi da astinenza possono essere specialmente severi	12 ± 2	
Clordiazepossido (librium)	Orale, IM, IV	Disordini dell'ansia, gestione dell'astinenza da alcool, premedicazione anestetica	A lunga azione a causa dei metaboliti attivi	10 ± 3.4	50-100 1-4 volte/giorno
Clonazepam (klonopin)	Orale	Disordini epilettici, trattamento adiuvante nella mania acuta e in alcuni disordini del movimento	Si sviluppa tolleranza all'effetto anticonvulsivo	23 ± 5	
Clorazepato (tranxene)	Orale	Disordini d'ansia, disordini epilettici	Profarmaco; l'attività è dovuta alla formazione di nordazepam durante l'assorbimento	2.0 ± 0.9	3.75-20 2-4 volte/giorno
Diazepam (valium)	Orale, IM, IV, rettale	Disordini d'ansia, stato epilettico, rilassamento muscolatura scheletrica, premedicazione anestetica	Benzodiazepina prototipica	43 ± 13	5-10 4 volte/giorno
Estazolam (Prosom)	Orale	Insonnia	Contiene un anello triazolico; gli effetti avversi possono essere simili a quelli del triazolam	10-24	1-2
Flurazepam (dalmene)	Orale	Insonnia	Si possono accumulare metaboliti attivi durante l'uso cronico	74 ± 24	15-30

Benzodiazepine

Effetti

- ✓ **Ansiolitico**
- ✓ **Ipnoinducente**
- ✓ **Antiepilettico**
- ✓ **Miorilassante**

Nel 2020, ha avvertito il direttore generale dell'**Agenzia del farmaco** (Aifa), **Luca Pani**, "la depressione, dopo le malattie cardiovascolari, sarà la patologia responsabile della perdita del più elevato numero di anni di vita attiva e in buona salute".



BENZODIAZEPINE

Trattamento dell'ansia



Attualmente le benzodiazepine sono i farmaci più utilizzati nella maggior parte dei disturbi che inducono ansia

- a) Buon indice terapeutico (se non associati ad altri farmaci deprimenti centrali)
- b) Migliore separazione fra effetti ansiolitici e sedativo-ipnotici rispetto ad altri farmaci

Trattamento dell'ansia



Bromazepam, a lunga emivita

Di prima scelta per il trattamento a breve termine degli stati ansiosi dal momento che riduce l'ansia e la tensione senza diminuire la vigilanza (scarso effetto ipnotico)

Lorazepam, a media emivita

Talvolta utilizzato anche come ipnotico

Alprazolam, a media emivita

Di prima scelta per il trattamento degli attacchi di panico e negli stati ansiosi accompagnati da leggera depressione (ansiolitico/antidepressivo). Minor sonnolenza rispetto al Diazepam.

Clordiazepossido, a media emivita

Di prima scelta per il controllo dell'astinenza da alcol

EFFETTI INDESIDERATI delle BZD

- ridotta performance di tipo cognitivo e psicomotorio (aumento del tempo di reazione, incoordinazione dei movimenti)
- **aumentata ostilità ed irritabilità**,
- incubi, paradossale **accentuazione dello stato ansioso**,
- **stato confusionale** negli anziani,
- **sedazione residua diurna** (hangover),
- **amnesia anterograda**, 
- esantemi cutanei,
- nausea, cefalea, vertigini,
- ridotta performance sessuale,
- agranulocitosi, raramente irregolarità mestruali.

Flunitrazepam (*Rohypnol*), droga dello stupro

Quando utilizzate per il trattamento dell'ansia, le BZD sono efficaci per un tempo limitato. L'indicazione al loro impiego prevede quindi la comprensione delle cause dello stato ansioso;

Se l'ansia è una manifestazione associata ad un disturbo del tono affettivo ed è necessario provvedere alla somministrazione di antidepressivi, le BZD vengono utilizzate in associazione nelle fasi iniziali del trattamento data la lentezza nell'insorgenza dell'effetto terapeutico degli antidepressivi.

TOLLERANZA e DIPENDENZA

L'uso *prolungato (cronico)* di BDZ comporta la comparsa di **tolleranza**, che necessita il frequente aumento del dosaggio.

Le BZD a breve tempo di eliminazione come ad esempio triazolam e lorazepam inducono più facilmente **dipendenza**. Il rischio della comparsa di una *sindrome d'astinenza* è maggiore in quei pazienti che fanno uso di BZD per più di 3 mesi. La comparsa di una *sindrome d'astinenza* può essere evitata con una diminuzione progressiva della terapia

SINDROME DA ASTINENZA

- **segni neurologici:** convulsioni, incoordinazione motoria, atassia, disturbi dell'equilibrio.
- **disturbi psichici:** recrudescenza di ansia e insonnia, sentimenti di spersonalizzazione o di irrealtà, allucinazioni, confusione.
- **distorsioni sensorie:** iperosmia, sensazione di gusto metallico, reazione accresciuta all'udito, iperestesia cutanea, parestesia, fotofobia.
- **segni muscolari:** mialgia, crampi, fascicolazioni, tremori.
- **segni digestivi:** anoressia, nausea, vomito, dolori addominali
- **dolori diffusi:** cefalee.

BENZODIAZEPINE

Tolleranza e dipendenza fisica



In genere dopo assunzione protratta si sviluppa tolleranza agli effetti sedativo-ipnotici ed anticonvulsivanti (anche ansiolitici?), mentre l'effetto amnesico rimane

La possibilità che si sviluppi dipendenza fisica dopo uso prolungato va seriamente considerata:

Durata della terapia 3 settimane \Rightarrow dipendenza 10%

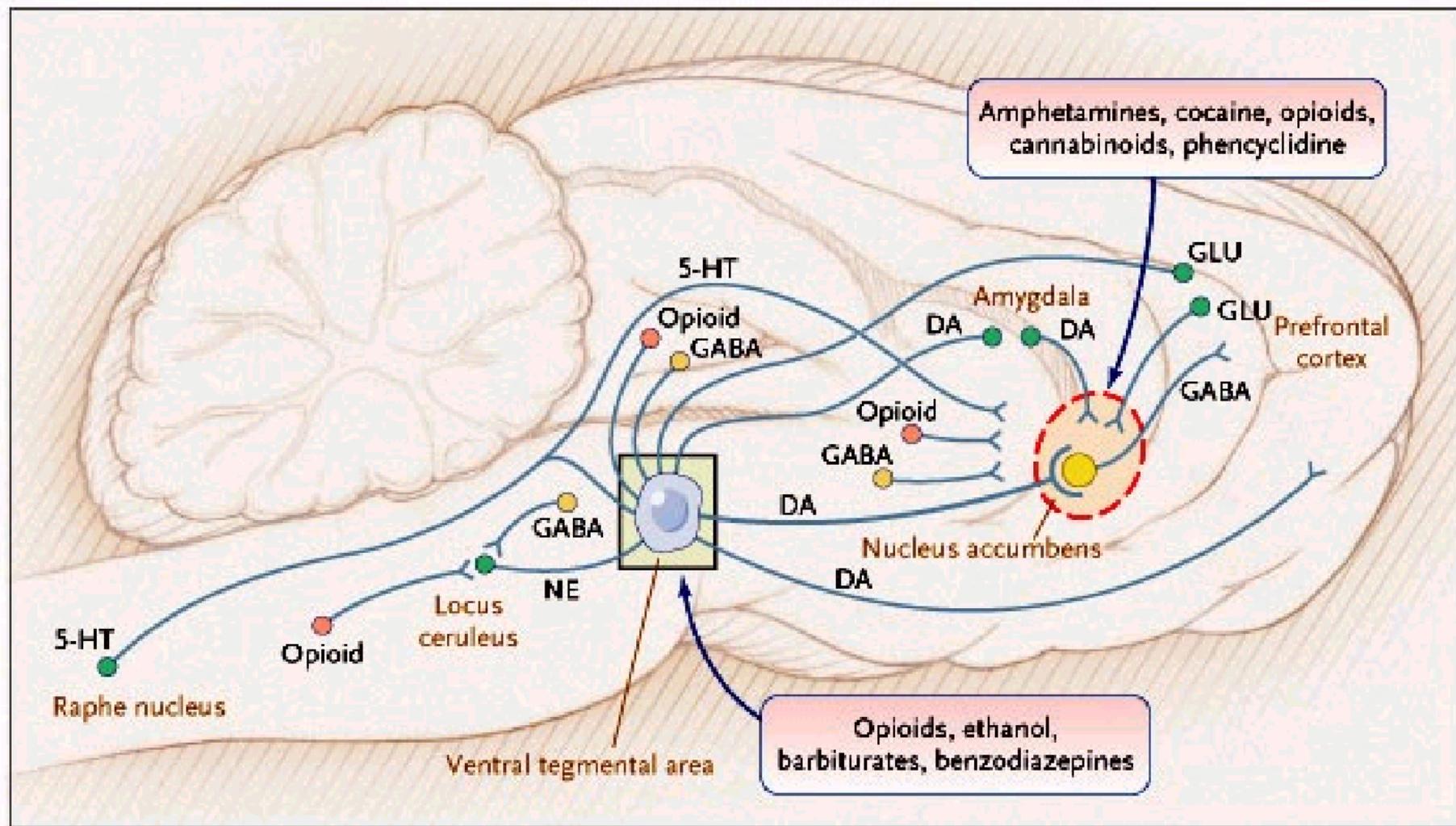
Durata della terapia 6 mesi \Rightarrow dipendenza 30%

Durata della terapia 2 anni \Rightarrow dipendenza 60%

La dipendenza e la gravità dei sintomi di astinenza dipendono da:

- Durata del trattamento
- Dosi usate
- Caratteristiche farmacocinetiche (emivita e durata d'azione) e farmacodinamiche (potenza)
- Fattori non farmacologici: personalità del paziente, gravità del quadro clinico, concomitante assunzione di sostanze d'abuso.

Farmaci d'abuso e vie nervose



BENZODIAZEPINE

Crisi d'astinenza



Stato di ansia, insonnia, irritabilità, nausea, cefalea, cardiopalmo, tremori, sudorazione

I sintomi compaiono 3-7 giorni dopo l'interruzione del trattamento (in funzione del tipo di farmaco) e tendono a regredire spontaneamente dopo alcune settimane.

Raramente si ha comportamento compulsivo di ricerca del farmaco.

Incidenza: nel 15-44% degli individui che assumono cronicamente le benzodiazepine

Sindrome d'astinenza o da sospensione

Fattori di rischio

- durata del trattamento
- dosaggi elevati
- storia di dipendenza da altre sostanze
- fattori non farmacologici (personalità, stile di vita, ecc.)

Prevenzione

- limitare nel tempo la durata del trattamento
- utilizzare la dose minima efficace
- evitare la prescrizione di BDZ in pazienti già dipendenti da altre sostanze
- in caso di interruzione del trattamento, ridurre progressivamente la dose

Disassuefazione

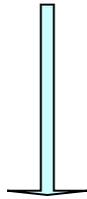
- Benzodiazepine a lunga durata d'azione
 - diazepam, clorazepato
- Fenobarbital
- Carbamazepina
- Buspirone

Flumazenil

- Antagonista recettoriale
 - blocco effetti benzodiazepine e β -carboline
 - inefficace verso barbiturici, etanolo
- Sovradosaggio di benzodiazepine
 - emivita 1 h
 - somministrazione e.v.
- Effetti sfavorevoli
 - crisi da astinenza
 - convulsioni
 - antidepressivi triciclici
 - tolleranza a benzodiazepine

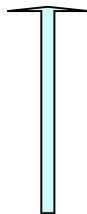
EFFETTI TOSSICI DELLE BZD NEGLI ANZIANI

Incidenti della strada più frequenti negli anziani che assumono BZD
(*Hemmelgarn, JAMA 1997*)



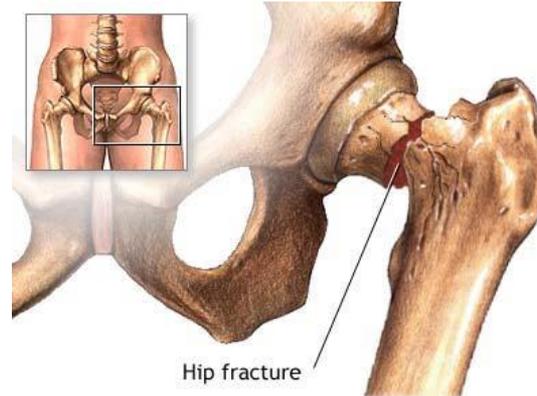
Atassia, disartria, incoordinazione motoria

Cadute più frequenti negli anziani che assumono BZD (*Ray, JAGS 2000*)



Effetti indesiderati più frequenti nella popolazione anziana

- Sedazione eccessiva
- Tossicità cerebellare
- Riduzione delle prestazioni psicomotorie
- Riduzione delle prestazioni cognitive
- Rischio di cadute con fratture del femore



ADAM.

Farmaci sedativo-ipnotici ed ansiolitici

- Farmaci ipnotici provocano **sedazione** e facilitano l'insorgenza ed il mantenimento del **sonno**
- Farmacia ansiolitici riducono l'**ansia** (*stato emozionale caratterizzato da inquietudine della mente e da anticipazione piena di paura di eventi sfavorevoli*).

Ipnotico ideale

- Determina un passaggio graduale dallo stato di coscienza al sonno
- Promuove un “sonno” identico al “sonno naturale”
- Non causa sedazione indesiderata durante il giorno o intontimento
- Non è pericoloso in caso di sovradosaggio (non ha effetti deprimenti sulla respirazione)
- Non provoca *induzione enzimatica*
- Non determina abuso, assuefazione, tolleranza, dipendenza

Trattamento dell'insonnia



La scelta del farmaco va effettuata tenendo conto che l'agente ideale dovrebbe avere:

- Rapida insorgenza d'azione
- Effetto sufficientemente prolungato
- Assenza di azioni residue al mattino

L'uso protratto, alti dosaggi o agenti particolari possono causare insonnia reattiva alla sospensione

Benzodiazepine ansiolitiche

- Alprazolam
- Bromazepam
- Clordesmetildiazepam
- Diazepam
- Lorazepam
- Oxazepam
- Prazepam

Benzodiazepine ipnoinducenti

- Brotizolam
- Etizolam
- Flunitrazepam
- Flurazepam
- Quazepam
- Temazepam
- Triazolam

BENZODIAZEPINE

Trattamento dell'insonnia



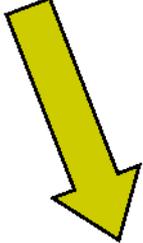
Con l'aumentare della dose l'effetto ansiolitico progredisce a sedazione e quindi a ipnosi

Effetti sul sonno:

- Diminuzione della latenza
- Diminuzione del numero dei risvegli
- Diminuzione della fase REM e della fase non REM a onde lente



Aumento del tempo
totale di sonno



Diminuita qualità del
sonno ?

PER INSONNIA COME SCEGLIERE LA BENZODIAZEPINA?

Benzodiazepine a emivita lunga: Utilizzata nei soggetti relativamente giovani, negli ansiosi e per coloro che si lamentano particolarmente di insonnia dell'ultima parte della notte. Sfruttare effetto antiansia durante il gg

- **Benzodiazepine a emivita breve: Negli anziani e** in coloro che svolgono lavori che richiedono attenzione e prontezza di riflessi. Indicati nell'insonnia da addormentamento e nelle insonnie transitorie a da alterazione del ritmo sonno-veglia (fuso orario)

BENZODIAZEPINE

Trattamento dell'insonnia



Triazolam, a breve emivita

Di prima scelta per il trattamento dell'insonnia (nessun effetto collaterale al risveglio, soprattutto nell'anziano)
Grave effetto rimbalzo al termine improvviso del trattamento.

Temazepam, a media emivita

Flurazepam, a lunga emivita

DIAZEPAM (Valium[®], Tranquirit[®], Noan[®], Ansiolin[®])

Sistema Nervoso Centrale

Ansiolitico, sedativo, ipnotico, amnesico, anticonvulsivante, miorilassante



Sistema Cardiocircolatorio

RPT ridotte, GC ridotta, PA ridotta. FC normale. Vasodilatazione coronarica

Sistema Respiratorio

Minimo effetto depressivo. TV ridotto, FR ridotta, V/min ridotto. Apnea

Sistema muscolare

Effetto rilassante per azione su neuroni spinali internunciali (inibizione canali Na)

Uso a breve termine nell'ansia o nell'insonnia, terapia di supporto nell'astinenza acuta da alcol; stato di male epilettico; convulsioni febbrili; spasmo muscolare; uso perioperatorio. Somministrato endovena per il controllo degli attacchi di panico

MIDAZOLAM (Dormicur®)



Sistema Nervoso Centrale

Ansiolitico, sedativo, ipnotico, amnesico, anticonvulsivante, miorilassante

Sistema Cardiocircolatorio

RPT ridotte, GC ridotta, PA ridotta. FC normale.

Sistema Respiratorio

Minimo effetto depressivo.

TV ridotto, FR ridotta, V/min ridotto. Apnea

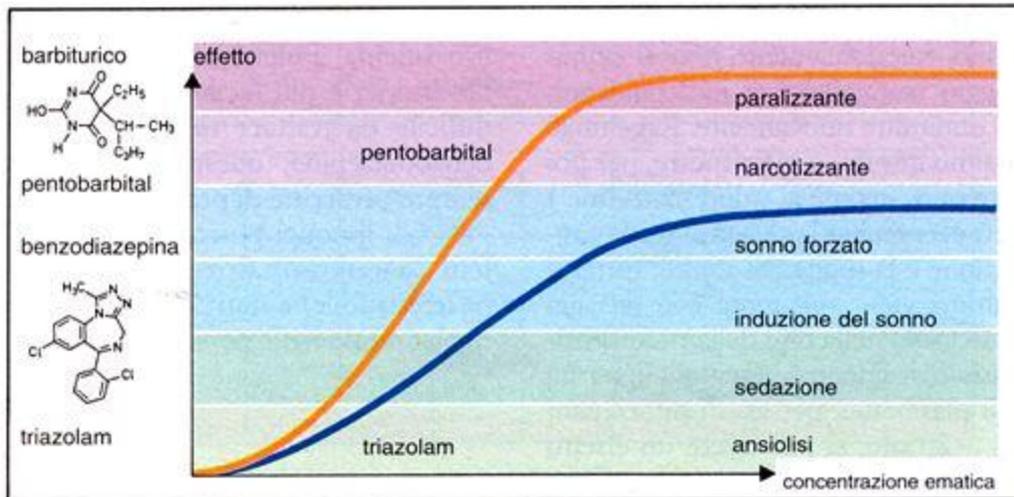
Sistema muscolare

Effetto rilassante per azione su neuroni internunciali

PRINCIPALI DIFFERENZE NEL PROFILO FARMACOCINETICO

	DIAZEPAM	MIDAZOLAM
DOSE MG/KG	0.30-0.50	0.15-0.30
SOLUBILITÀ	Insolubile in acqua	Solubile in acqua
SOLVENTE PER EV	Emulsione. Solvente organico	Soluzione acquosa
PKA	3,4	6,2
LEGAME PROTEICO	97-99	94-98
VOLUME DI DISTRIBUZIONE (L/KG)	0.7-1.6	0.8-1.6
EMIVITA (H)	20-70	1.5-5
METABOLITI	Desmetildiazepam, oxazepam, temazepam (attivi, a lunga emivita)	α -idrossimidazolam (attivo, rapidamente coniugato a forma inattiva)
SECONDO PICCO PLASMATICO	A 6-8 ore (ricircolo enteroepatico di significato clinico)	Molto lieve e non clinicamente significativo

Dosi elevate di farmaci sedativo-ipnotici inducono depressione del SNC che puo' giungere fino al III stadio dell'anestesia generale



C. Dipendenza degli effetti dei barbiturici e delle benzodiazepine dalla concentrazione

Al contrario dei barbiturici, i derivati delle benzodiazepine non agiscono come anestetici

Non inibiscono l'attività cerebrale, non danno paralisi respiratoria, e non alterano le funzioni autonome (pressione, frequenza cardiaca, temperatura corporea)

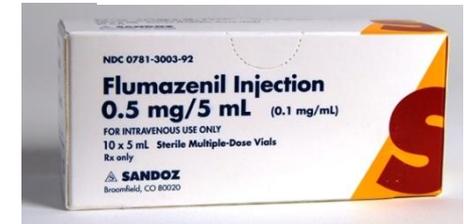
FLUMAZENIL

- Imidazo-BZD ha un azione antagonista sul complesso recettoriale GABA-BZD
- Attività intrinseca di scarsa rilevanza clinica
- Non interferisce con farmaci e sostanze diversi dalle BZD



FARMACOCINETICA

- Disponibile solo per somministrazione ev
- Distribuzione rapida (1-2 min)
- Metabolizzato quasi interamente a livello epatico
- Scarso legame alle proteine plasmatiche
- Emivita di 1 circa (la più bassa tra le BZD usate nella pratica anestesiológica)
- Effetti clinici di 60 min. (max 2 ore)



EFFETTI COLLATERALI

Nausea e vomito, agitazione psicomotoria.

Più raramente convulsioni, ipotensione ed aritmia, attacchi di panico

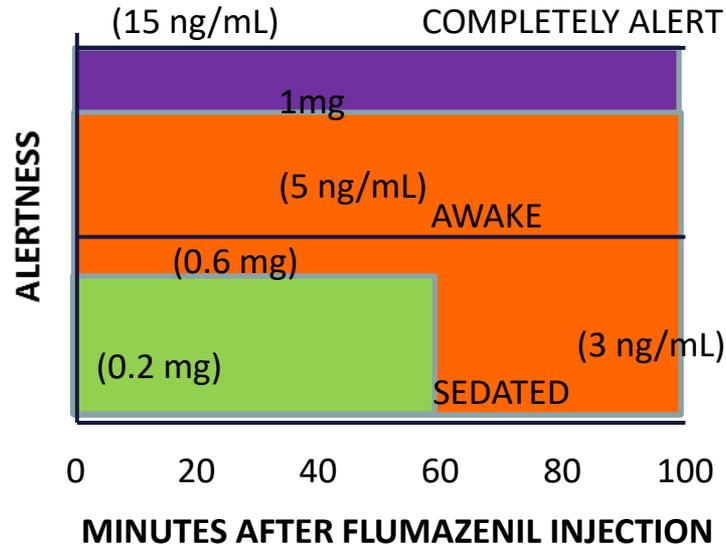
Uso clinico:

- risveglio dall'anestesia generale (nel caso siano state utilizzate anche le benzodiazepine)
- terapia d'emergenza dell'intossicazione da benzodiazepine

INDICAZIONI D'USO DEL FLUMAZENIL

•Annullamento delle azioni promosse da BZD:

0,1-0,2 mg ripetuti fino a 3 mg



NOTA BENE:

- La dose richiesta per annullare ciascuna BZD dipende dalla BZD residua e dalla particolare BZD. Per le BZD più potenti sono richieste dosi più alte.
- Il grado di annullamento dovrebbe essere titolato ripetendo somministrazioni di 0,2 mg ogni 1-2 min., finché si raggiunge il livello desiderato di annullamento.

FARMACI IPNOINDUCENTI NON BENZODIAZEPINICI

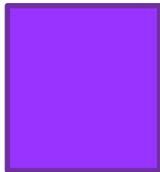


ZALEPLON
Pirazolopirimidina



ZOLPIDEM
Imidazopiridina

Potente effetto ipnotico
Ridotti effetti collaterali



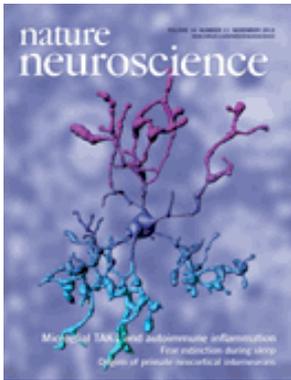
Elevata selettività per BZ1/ ω 1 ?

Gli ansiolitici non benzodiazepinici (attivi su alcuni sottotipi di recettore $GABA_A$) possono essere utilizzati in alternativa e presentano alcuni vantaggi (assenza modifiche della ipnoarchitettura e effetti residui minimi)

Zopiclone, Zolpidem, Zaleplon

- struttura non benzodiazepinica
- brevissima emivita
 - zolpidem 2 h, zaleplon 1 ora
 - metabolismo CYP 450
- agonisti recettore benzodiazepine
 - sottotipo α_1
 - azione ipnotica
 - antagonizzati da flumazenil
- tolleranza e dipendenza minori di benzodiazepine

NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE PER L'ANSIA.....?



Daniel J Hermanson, et al.,

Substrate-selective COX-2 inhibition decreases anxiety via endocannabinoid activation

Nature Neuroscience 16, 1291–1298 (2013) Published online 04 August 2013

- I preparati della cannabis causano ben noti effetti sull'umore, sul ciclo veglia-sonno, sulla circolazione sanguigna, sul sistema immunitario e sul metabolismo. Su queste basi è stata ipotizzata una funzione degli endocannabinoidi come mediatori per il recupero da stress (la stessa parola anandamide deriva dal sanscrito *ananda*, «stato di grazia») e per l'adattamento a nuove condizioni esterne.
- Secondo questo paradigma, situazioni che inducono stress di tipo omotipico (stesso stimolo ripetuto in maniera prevedibile) o eterotipico (con stimoli stressori sempre diversi), sono in grado di modulare l'espressione del recettore CB1 e le concentrazioni tissutali degli endocannabinoidi, con la funzione di riportare a valori omeostatici i livelli di cortisolo, elevati durante situazioni di stress.
- Il sistema endocannabinoide, pertanto, verrebbe attivato per consentire l'adattamento allo stress, contrastando quelle conseguenze che contribuiscono, nell'uomo, a far precipitare i sintomi di malattie mentali affettive quali la depressione, i disordini da stress posttraumatico e i disturbi ossessivo-compulsivi.

Barbiturici

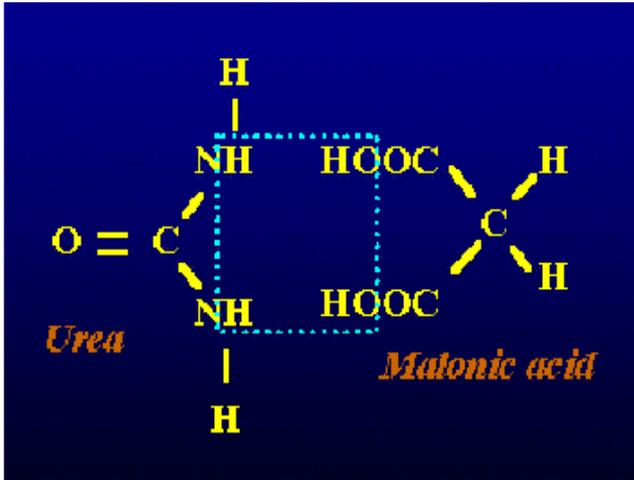
In gran parte sostituiti dalle Bdz.

Attualmente impiegati solo come antiepilettici e come pre-anestetici.

Il declino giustificato dal fatto che essi sono

- privi di **specificità** d'effetto a livello del SNC
- hanno un basso **indice terapeutico** rispetto alle Bdz
- Inducono forte **tolleranza e dipendenza** (anche fisica).

BARBITURICI



- Il 4 dicembre 1863 Adolf von Baeyer sintetizzò un composto di condensazione tra urea e acido malico che chiamò **acido barbiturico** in ossequio alla sua compagna Barbara.

- Nel 1903 Fischer e von Mering prepararono il primo vero e proprio *barbiturico*, che fu commercializzato con il nome di Veronal.

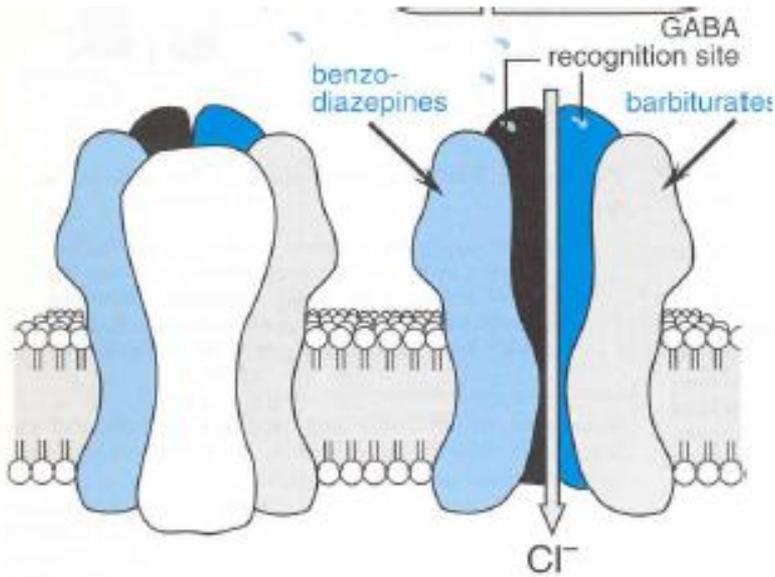


- Nel 1912 fu introdotto nel mercato un nuovo barbiturico ad attività sedativo-ipnotica, il fenobarbital, con il nome commerciale di Luminal

- Tra il 1950 e il 1960 fu dimostrato che i barbiturici causano dipendenza.
- Dal 1970 la prescrizione di tutti i barbiturici è regolata da una apposita normativa.

BARBITURICI – *Meccanismo d'azione*

diminuita dissociazione del GABA dai recettori \Rightarrow aumentata conduttanza al cloro \Rightarrow iperpolarizzazione \Rightarrow inibizione neuroni postsinaptici \Rightarrow **depressione trasmissione simpato-gangliare**



- aumento conduttanza canale Cl⁻
 - effetto in assenza di GABA
 - aumento legame del GABA
 - aumento durata apertura canale Cl⁻
 - aumento legame benzodiazepine
- inibizione canali Ca²⁺ voltaggio dipendenti
- antagonismo glutammato
 - recettori AMPA
- alte dosi
 - blocco canali Na⁺ e K⁺

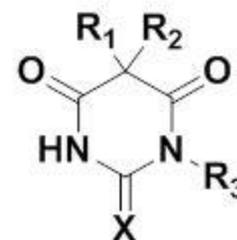
BARBITURICI - *Farmacocinetica*

- buon assorbimento orale
- emivita variabile
- distribuzione multicompartimentale
rapida captazione cerebrale - redistribuzione muscolo e adipe
- metabolismo epatico
induzione citocromo P450
aumento metabolismo barbiturici e altri farmaci
induzione δ -ALA sintetasi - porfiria
- eliminazione
escrezione urinaria glicurono-coniugati immodificati

BARBITURICI - *Indicazioni*

- ANESTETICO ENDOVENOSO
- Trattamento di elevata pressione intracranica (PCI)  (seconda scelta, dopo diuretici, es. mannitolo)
- Protezione cerebrale
- Sedazione
- Ipnosi
- Anticonvulsivante antiepilettico

Classificazione dei barbiturici in base alla durata d'azione



	R ₁	R ₂	R ₃	X
Lunga durata d'azione (più di 6 ore)				
<i>Mefobarbital</i>	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	O
<i>Fenobarbital</i>	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	O
Durata d'azione intermedia (3-6 ore)				
<i>Amobarbital</i>	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	O
<i>Butobarbital</i>	C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	H	O
Durata d'azione breve (meno di 3 ore)				
<i>Pentobarbital</i>	C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH	H	O
<i>Secobarbital</i>	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH	H	O
Durata d'azione ultrabreve (15-60 minuti)				
<i>Tiopentale</i>	C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH	H	S
<i>Esobarbital</i>	CH ₃	C ₆ H ₉	CH ₃	O

TIOPENTALE

utilizzato per via endovenosa per indurre narcosi

EFFETTI

Sistema Cardiocircolatorio

FC aumentata, GC normale, risposta barocettoriale aumentata, PA ridotta

Sistema Respiratorio

TV ridotto, FR ridotta, V/min ridotto

Fegato

Flusso epatico ridotto. Induzione enzimatica

Rene

FER, FG ridotti. Nessun danno renale



Il tiopental sodico è noto con il nome di *Pentothal*, soprattutto grazie al cinema e alla televisione per essere stato usato, a dosaggi subanestetici, come “siero della verità”: ad esempio, Diabolik ne fa largo uso nelle sue avventure.



FENOBARBITALE (Gardenale, Luminale®)

FARMACOCINETICA

Somministrazione:	Orale: 1.3-3.5 mg/kg/die
Assorbimento:	Completo ma lento
Distribuzione:	Legame prot 40-60% Emivita plasm 24-140 ore
Metabolismo:	Epatico: ampio <u>Induzione di enzimi</u>
Eliminazione:	Renale pH-dipendente (aumento a pH alcalino)



USI TERAPEUTICI

- Crisi parziali. Crisi tonico-cloniche generalizzate. Può essere efficace nelle crisi di assenza atipica, atoniche e toniche.
- Stato di male epilettico

EFFETTI COLLATERALI

- Può essere sedativo negli adulti e provocare disturbi del comportamento e ipercinesia nei bambini. Alla sospensione, possono verificarsi crisi di rimbalzo.
- Il controllo delle concentrazioni plasmatiche è meno utile rispetto ad altri farmaci poiché si verifica tolleranza.
- Dermatite esfoliativa. Disordini ematologici.
- **DEPRESSIONE RESPIRATORIA**
- **INIBISCE IL RIFLESSO DEL SUCCHIAMENTO NEL LATTANTE**

BARBITURICI – *Effetti indesiderati*

depressione postuma

- blocco recettori nicotinici gangliari e neuromuscolari
- blocco canali Na⁺ voltaggio dipendenti

depressione cardiocircolatoria (sovradosaggio)

- aritmie cardiache
- shock, insufficienza renale
- Inibizione centro respiratorio bulbare

scarso indice terapeutico

- broncospasmo
- eccitazione paradossa particolarmente in caso di dolore
- aumentato metabolismo steroidi, vit D, vit K
- induzione enzimatica: porfiria
- allergia: 1:30.000
- tromboflebiti. Danno da iniezione intrarteriosa.
- tolleranza farmacocinetica e farmacodinamica
- dipendenza

Effetti sfavorevoli

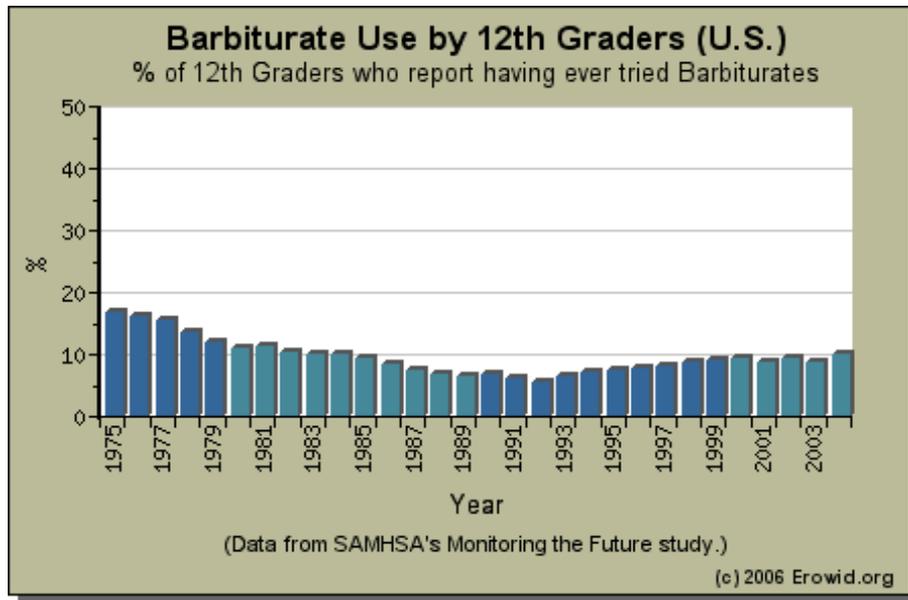
- Depressione postuma
- Blocco recettori nicotinici
 - gangliari e neuromuscolari
 - blocco canali Na^+ voltaggio dipendenti
 - depressione cardiocircolatoria (sovradosaggio)
 - aritmie cardiache
 - shock, insufficienza renale
- Inibizione centro respiratorio bulbare
 - scarso indice terapeutico
 - broncospasmo
- Eccitazione paradossa
 - particolarmente in caso di dolore
- Aumentato metabolismo
 - ormoni steroidi
 - vitamina D, vitamina K

Intossicazione acuta

- 10 x dose ipnotica
 - Depressione respiratoria
 - Collasso cardiocircolatorio
 - Insufficienza renale
 - Edema polmonare, polmonite
- Trattamento di supporto
 - Lavanda gastrica, carbone attivo
 - Diuresi forzata, alcalinizzazione

BARBITURICI – Tolleranza e Dipendenza

TOLLERANZA - sia farmacocinetica che farmacodinamica. Tutti sono potenti induttori di enzimi epatici. In caso di uso cronico, la tolleranza farmacodinamica cresce per settimane o mesi. La tolleranza agli effetti sull'umore si sviluppa prima delle altre.



DIPENDENZA - L'assunzione per più di 30 giorni porta alla sindrome da astinenza alla sospensione del farmaco

Sintomi quali tremore, tachicardia, nausea, vomito, sudorazione, instabilità pressoria, allucinazioni, delirio e convulsioni, compaiono:

- per il pentobarbital nelle 6-12 ore successive alla sospensione del farmaco;

- per il fenobarbital anche diversi giorni dopo l'interruzione del farmaco, a motivo della sua lunga emivita.

BARBITURICI –Tossicità



Cesare Pavese

10 x dose ipnotica

- Depressione respiratoria
- Collasso cardiocircolatorio
 - Insufficienza renale
- Edema polmonare, polmonite

Trattamento di supporto

Lavanda gastrica, carbone attivo
Diuresi forzata, alcalinizzazione



Jimi Hendrix

Amy Winehouse



Marilyn Monroe



TECNICA D'USO

PREMEDICAZIONE: secondo normale consuetudine

+

atropina

INDUZIONE: Barbiturici

Cane: barbiturici → intubazione → miorilassanti

Gatto

Maiale

Cavallo



: barbiturici → miorilassanti → intubazione

I soggetti vengono attaccati al VENTILATORE AUTOMATICO

MANTENIMENTO: O₂/N₂O senza agenti volatili

ANESTESIA GENERALE

- ANESTESIA INALATORIA

- ANESTESIA ENDOVENOSA

- ANESTESIA MISTA

Induzione: farmaco e.v.

+

Mantenimento : gas o vapori anestetici

Dell'anestesia mista fa parte la:

“ ANESTESIA BILANCIATA ”

- **A. generale** : perdita della coscienza oltre che della sensibilità.
 - E' costituita da ipnosi, iporiflessia, analgesia e rilassamento muscolare. Si ottiene con 1 farmaco o con più farmaci.
- **A. chirurgica**: perdita della coscienza e della sensibilità associata a miorilassamento e analgesia di entità tale da permettere l'esecuzione di procedure chirurgiche senza dolore o movimenti da parte del paziente
- **A. bilanciata**: a. chirurgica ottenuta con una combinazione di 2 o più farmaci o tecniche anestetiche, ciascuna delle quali determina un proprio effetto farmacologico (tranquillanti, narcotici, N₂O e miorilassanti).
- **A. dissociativa**: stato del S.N.C. caratterizzato da catalessi, profonda analgesia periferica ed alterazione della coscienza indotto da derivati delle cicloesamine (es. ketamina)

Farmaci di comune impiego in anestesia

ipnoinduttori

barbiturici

propofol

benzodiazepine

ketamina

oppioidi

morfina

fentanest (fentanil)

fentalim (alfentanil)

fentatienil (sufentanil)

ultiva (remifentanil)

An inalatori

O₂/N₂O/aria

isoforane

sevoforane

miorilassanti

b. di vecuronio
(norcuron)

atracurium/cis-
pancuronio

succinilcolina

Anestetici parenterali (via IV)

Rapida e facile induzione dell'anestesia senza l'impiego di una complessa (e costosa) attrezzatura anestesiológica.

Barbiturici: la loro dose è di 10-40 mg, derivano dalla condensazione tra l'acido malonico e l'urea. Sono induttori enzimatici.

Si distinguono dai tiobarbiturici per la presenza nella struttura di questi ultimi di un atomo di S in più derivante dalla condensazione tra acido malonico e tiourea. Si dividono in:

- a) barbiturici ad azione brevissima: tiopentale e tiamilale (induzione 1-2', durata 10-30')
- b) barbiturici ad azione breve: pentobarbitale (durata 30-60', basso indice di sicurezza)
- c) barbiturici ad azione lunga: fenobarbitale.