

# 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.

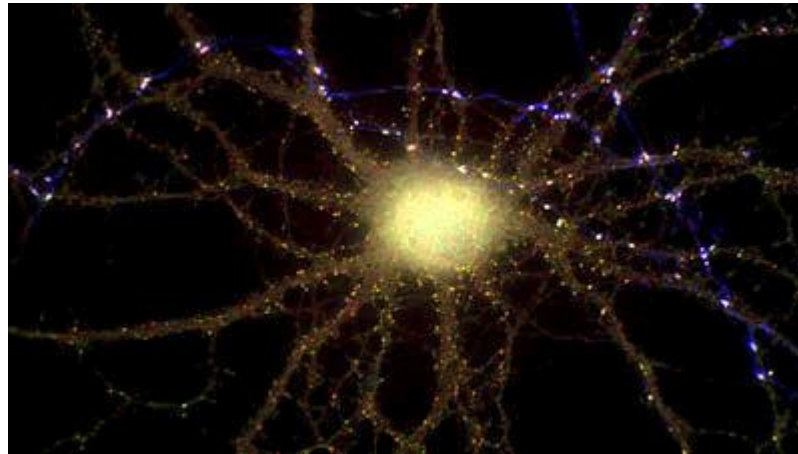
DIAGNOSI	ETA' D'ESORDIO
Disturbo d'Ansia di Separazione	Più frequente prima dei 18 anni, ma può avere esordio negli adulti
Mutismo Selettivo	Tipicamente prima dei 5 anni di età
Fobia Specifica	Picco tra i 7 e gli 11 anni di età
Disturbo d'Ansia Sociale	Età media 13 anni (75% età d'esordio tra gli 8 ed 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  $\gamma$ -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

---

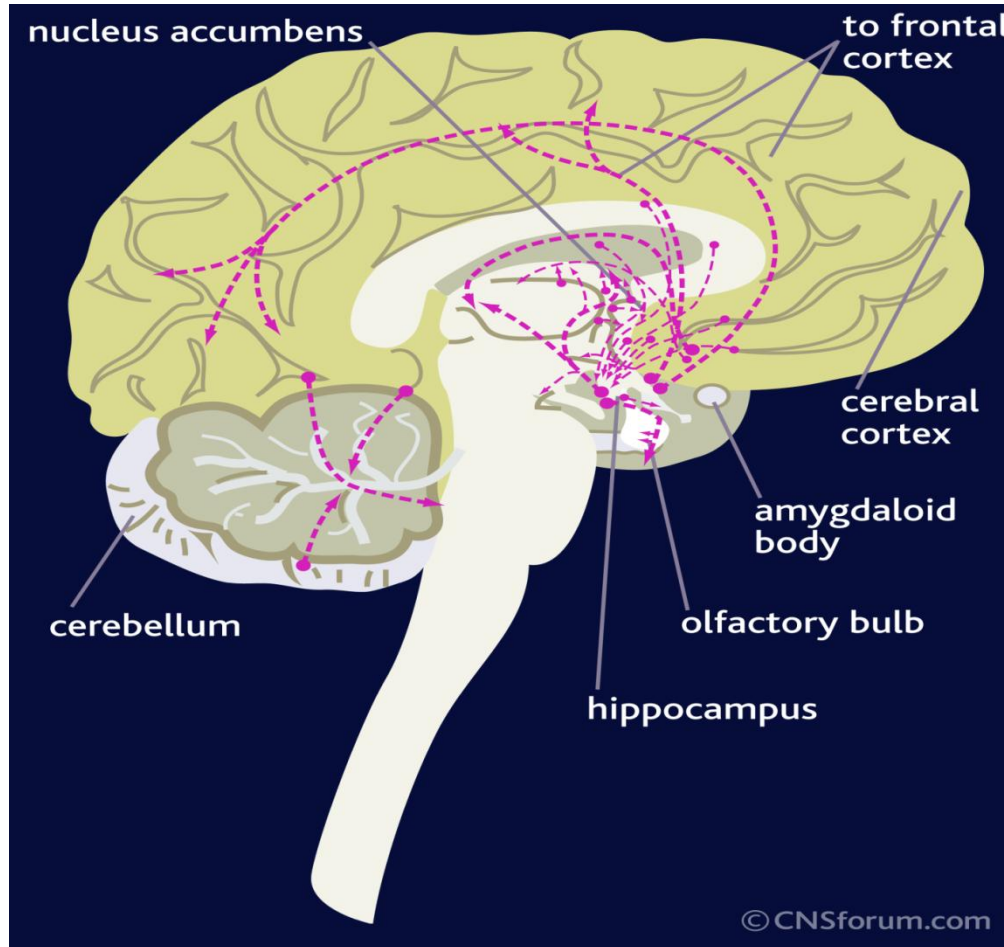


- **Acido gamma-aminobutirrico (GABA)**
- Serotonina
- Norepinefrina
- Fattore di rilascio della corticotropina



# IL SISTEMA GABAergico

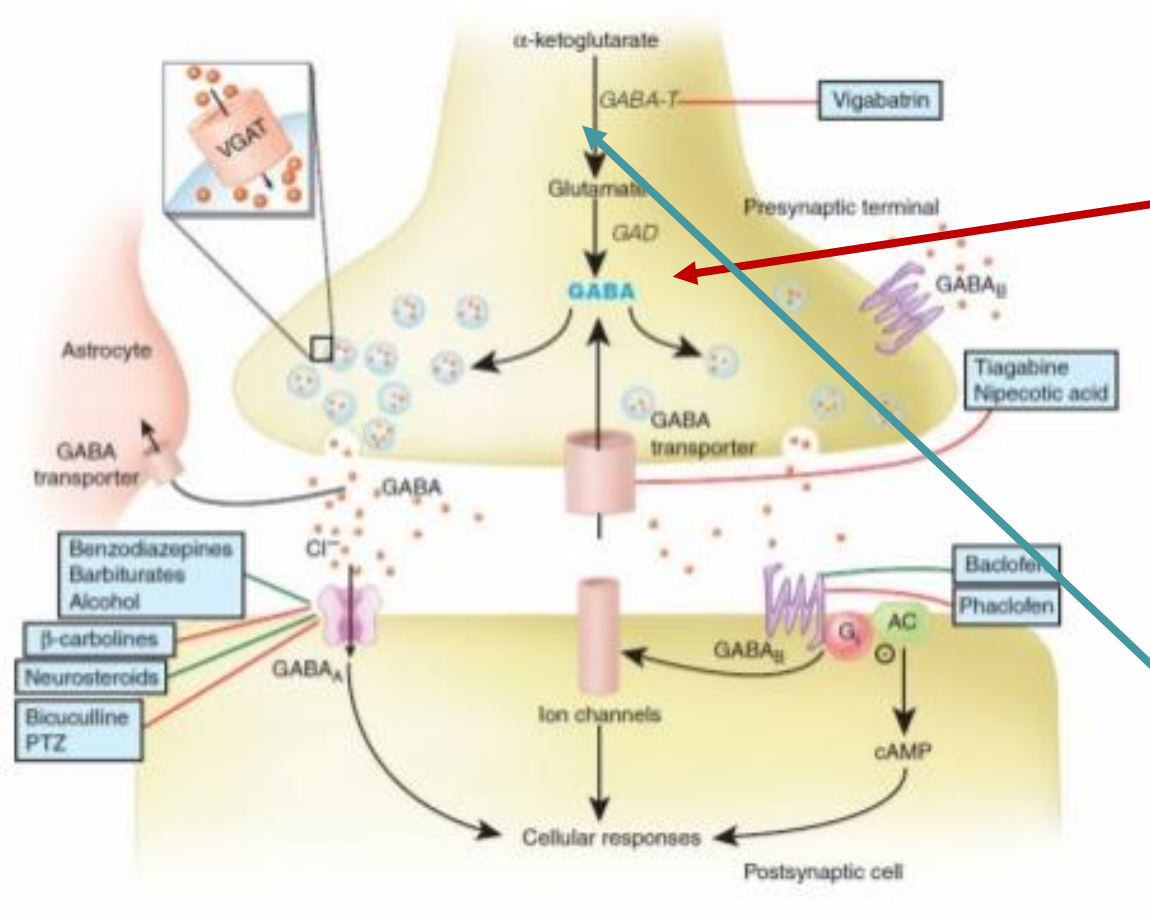
È il principale sistema inibitorio nella regolazione delle attività del SNC



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

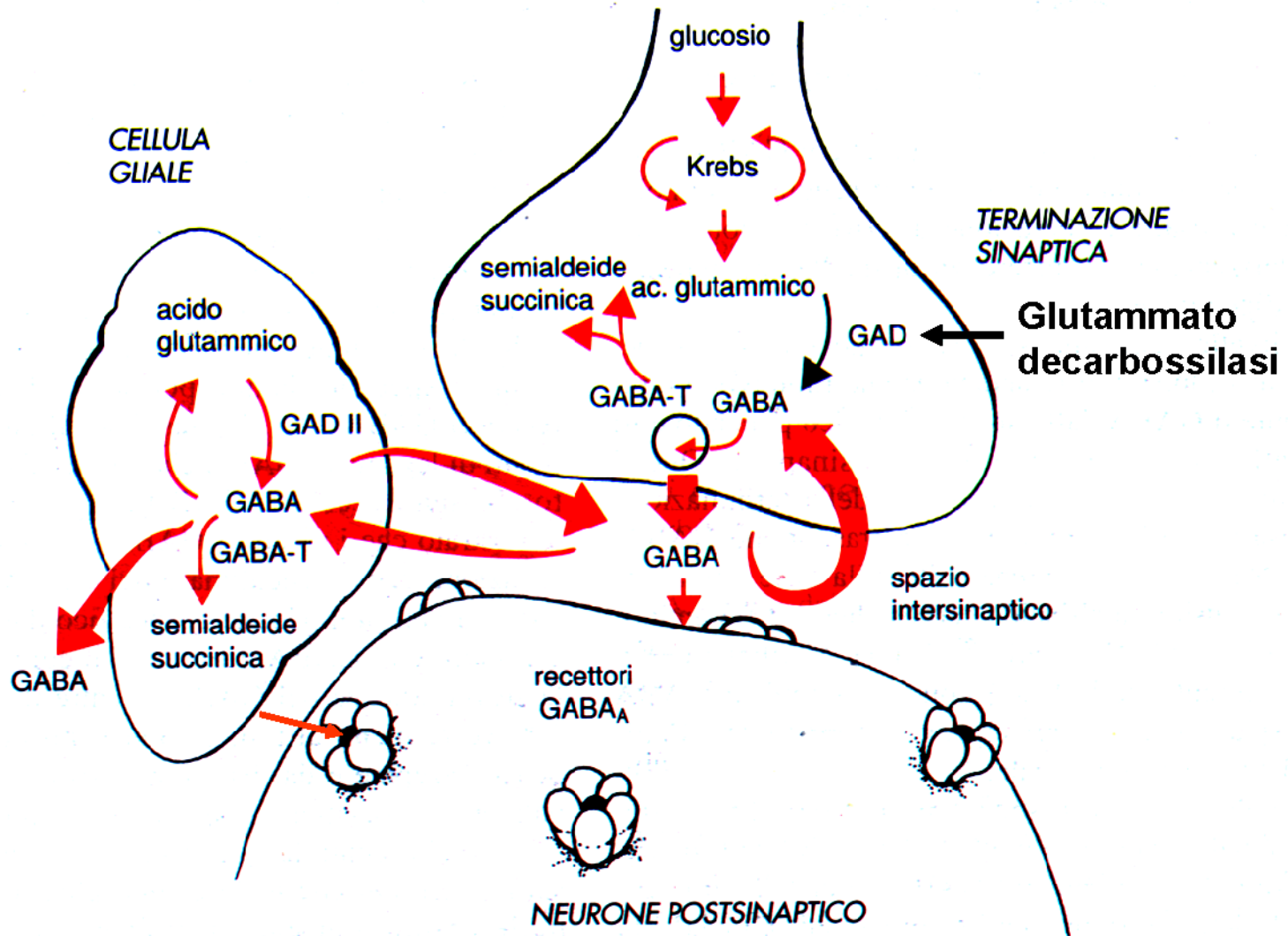


- Il GABA viene sintetizzato per decarbossilazione **dell'acido glutammico** ad opera dell'enzima **acido glutammico decarbossilasi (GAD)**.

- 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

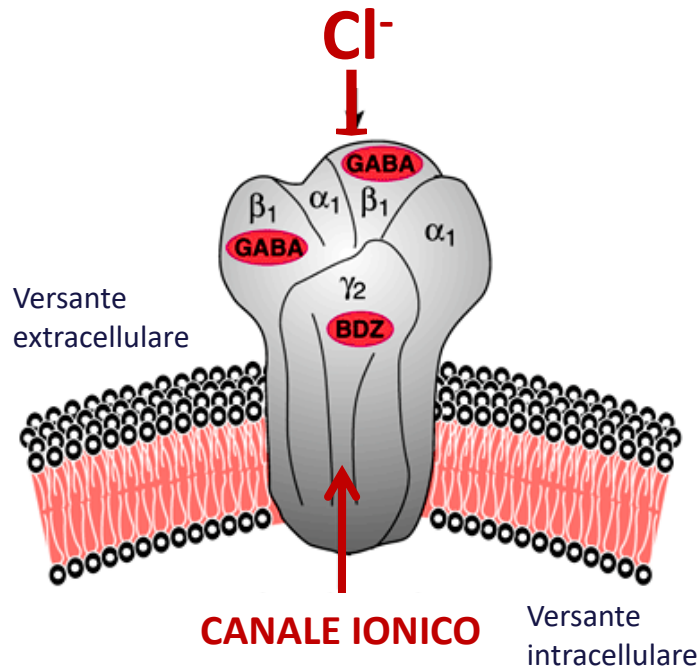


# IL SISTEMA RECETTORIALE GABAergico

- GABA<sub>A</sub>**
- Recettore-canale
  - Permeabile allo ione Cl<sup>-</sup>
  - Sensibile a:
    - Bicucullina (antagonista)
    - Muscimolo (agonista)

**GABA<sub>A</sub>**

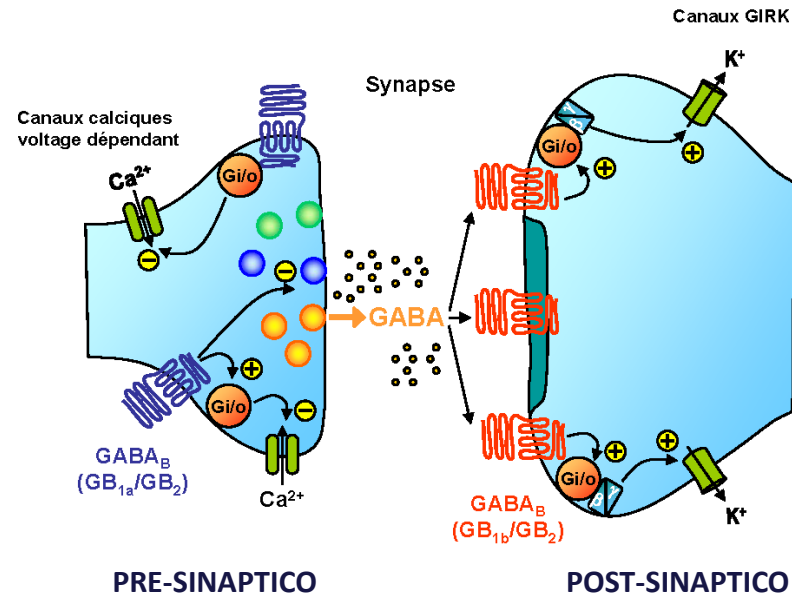
## RECETTORE IONOTROPO



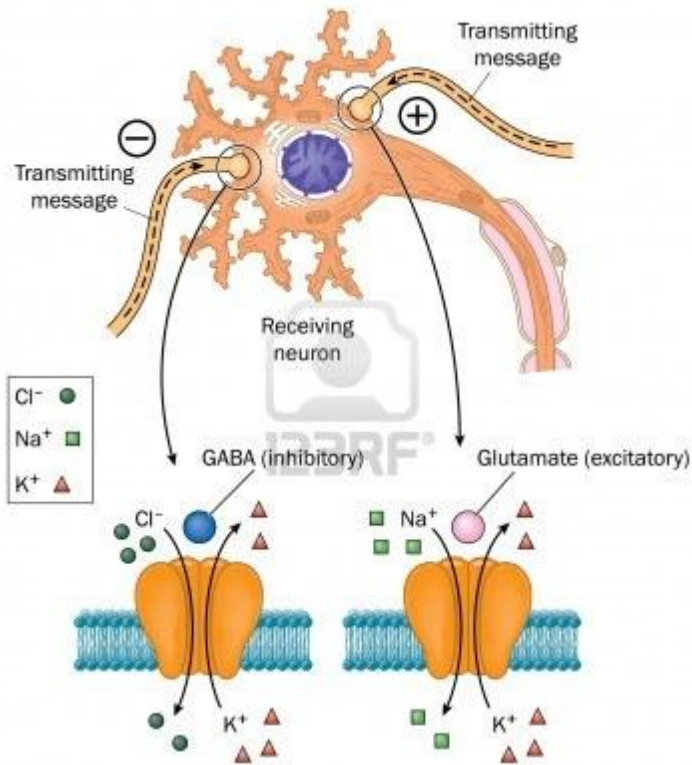
- GABA<sub>B</sub>**
- Recettore metabotropico
  - Accoppiato a proteine Gi
  - Attivati dal baclofen

**GABA<sub>B</sub>**

## RECETTORE METABOTROPO

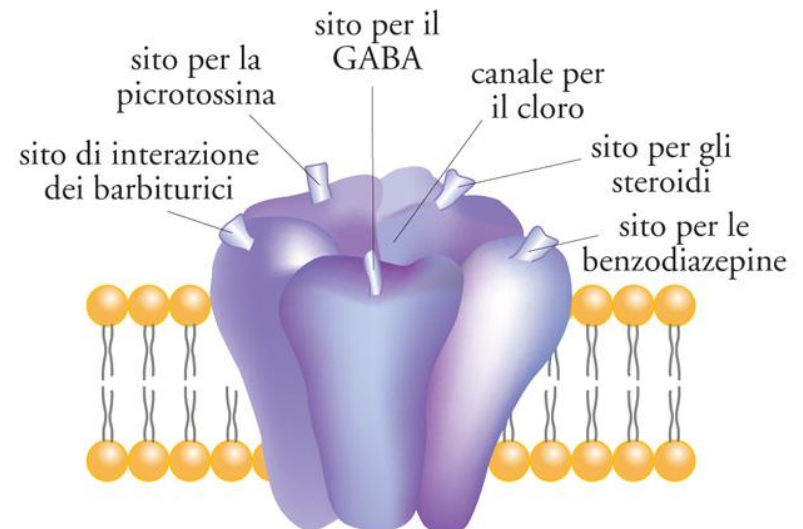


# IL RECETTORE GABA A



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

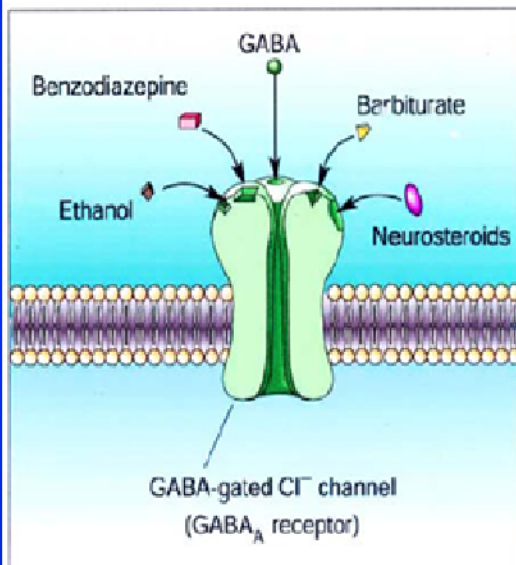
La stimolazione del sistema GABAergico con farmaci comporta un progressivo e generalizzato aumento della attività inibitoria su tutti i circuiti neuronali a livello centrale



# Recettore GABA<sub>A</sub>

I recettori GABA<sub>A</sub> sono recettori-canale permeabili allo ione Cl<sup>-</sup>. L'attivazione di questo recettore determina iperpolarizzazione e riduzione dell'eccitabilità cellulare.

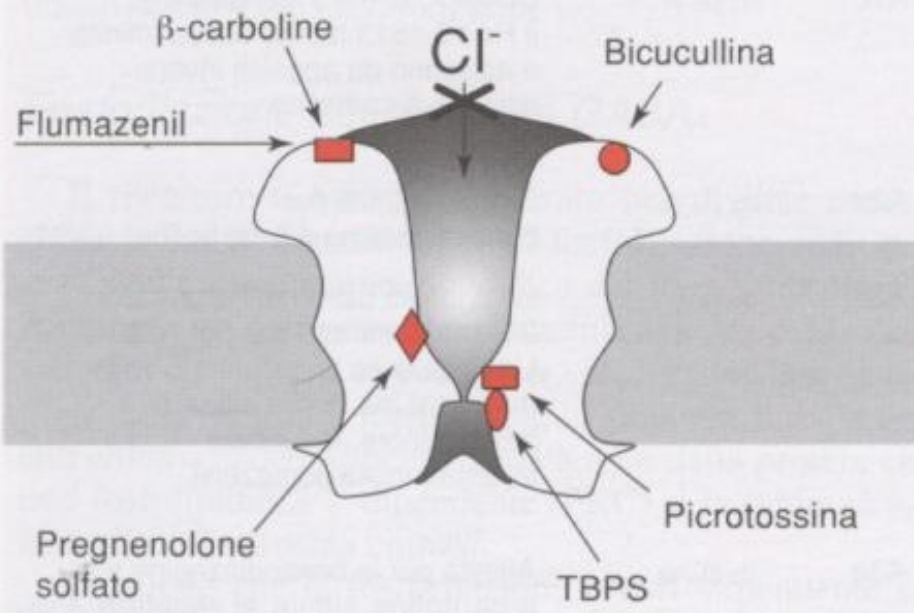
Agonista endogeno: acido gamma-aminobutirrico (GABA)



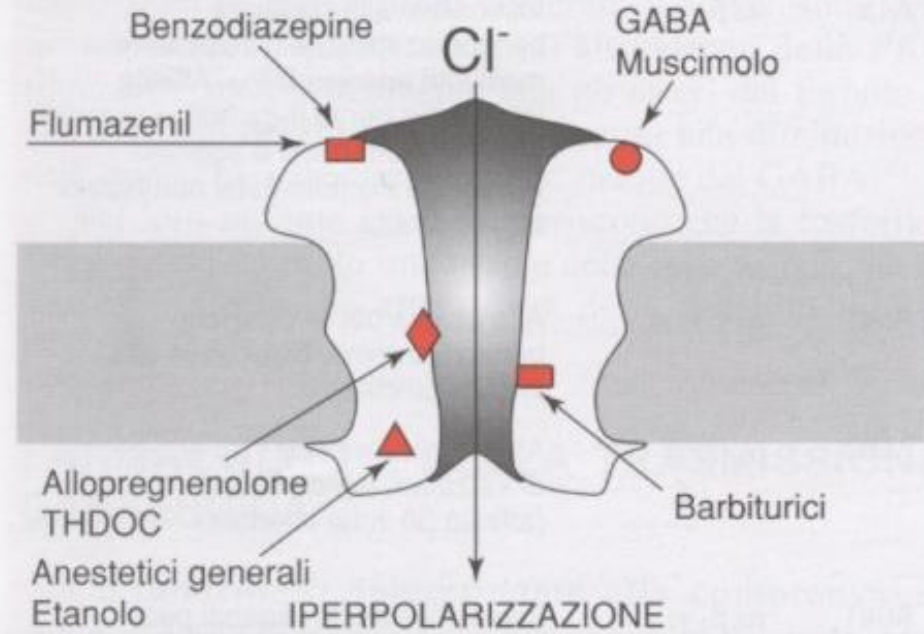
Il recettore GABA<sub>A</sub> presenta diversi siti di legame:

- 1) Sito di legame per GABA, muscimolo (agonista) e bicucullina (antagonista)
- 2) Sito di legame per le benzodiazepine (modulatori allosterici), per le  $\beta$ -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<sub>A</sub>



Sito di legame per le benzodiazepine

Ligando del GABA

Subunità del recettore

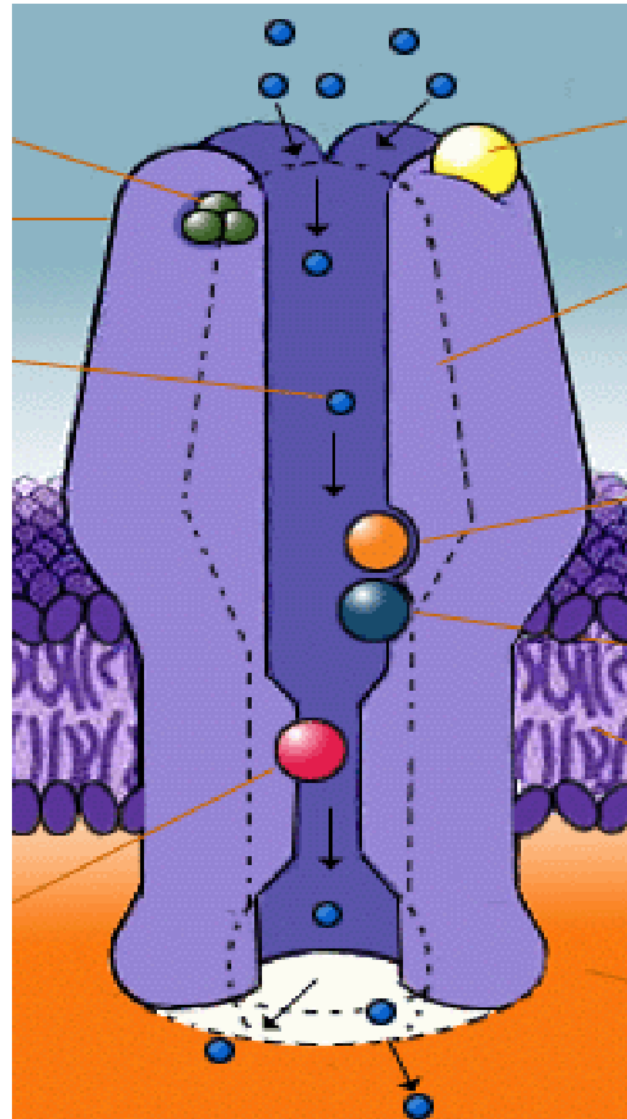
Canale per gli ioni Cl<sup>-</sup>

Sito di legame per i barbiturici

Sito di legame per gli steroidi

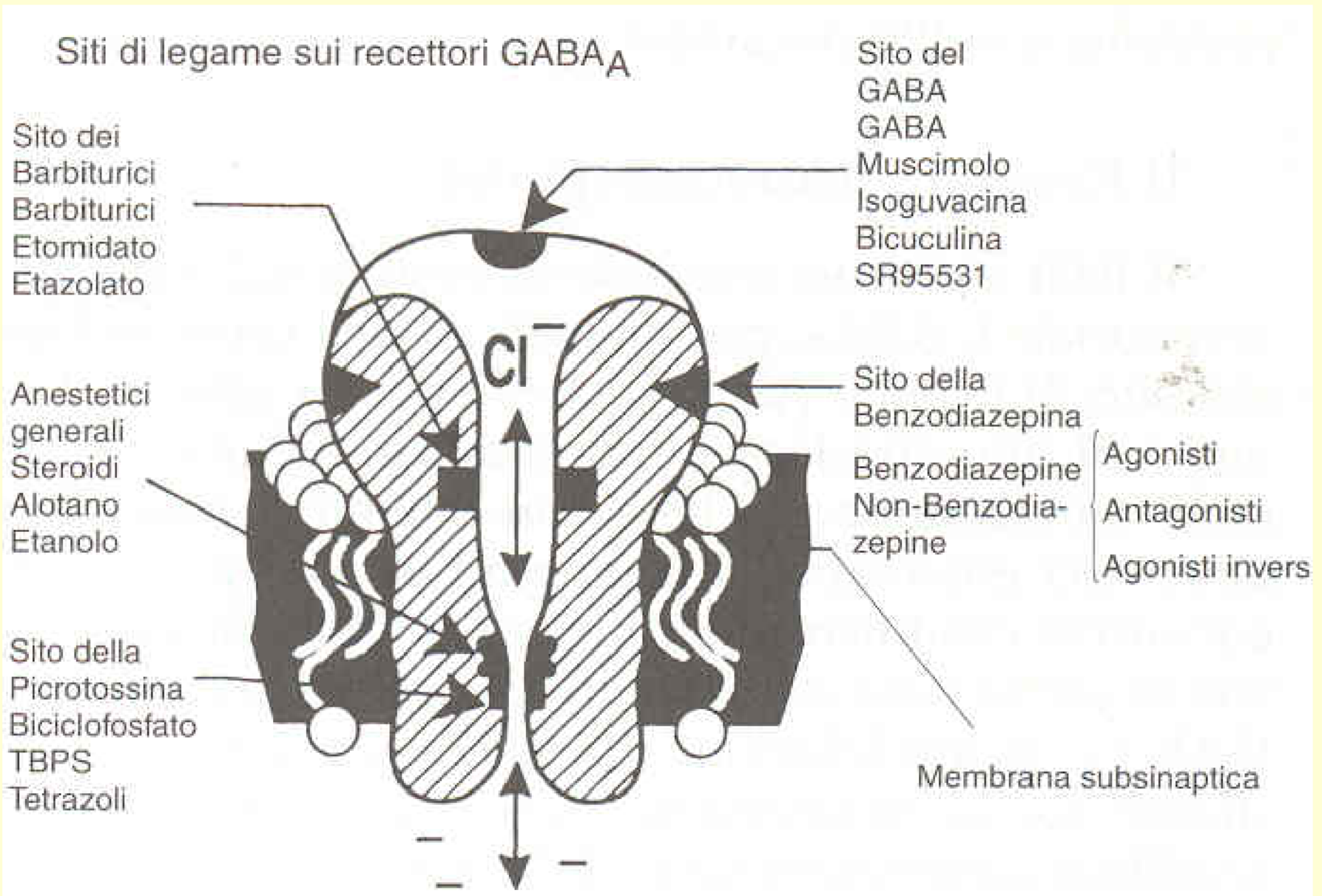
Sito di legame per la picrotossina

Ioni Cloruro





# Recettore GABA<sub>A</sub>



# Farmaci usati per trattare l'ansia

## Benzodiazepine

$\beta$ -carboline (abecarnil)



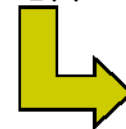
Recettore  $GABA_A$

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**

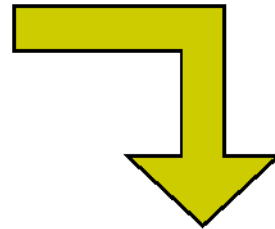


Recettore  $GABA_A$

**Imidazopiridine (zolpiden)**

**Ciclopirroloni (zopiclone)**

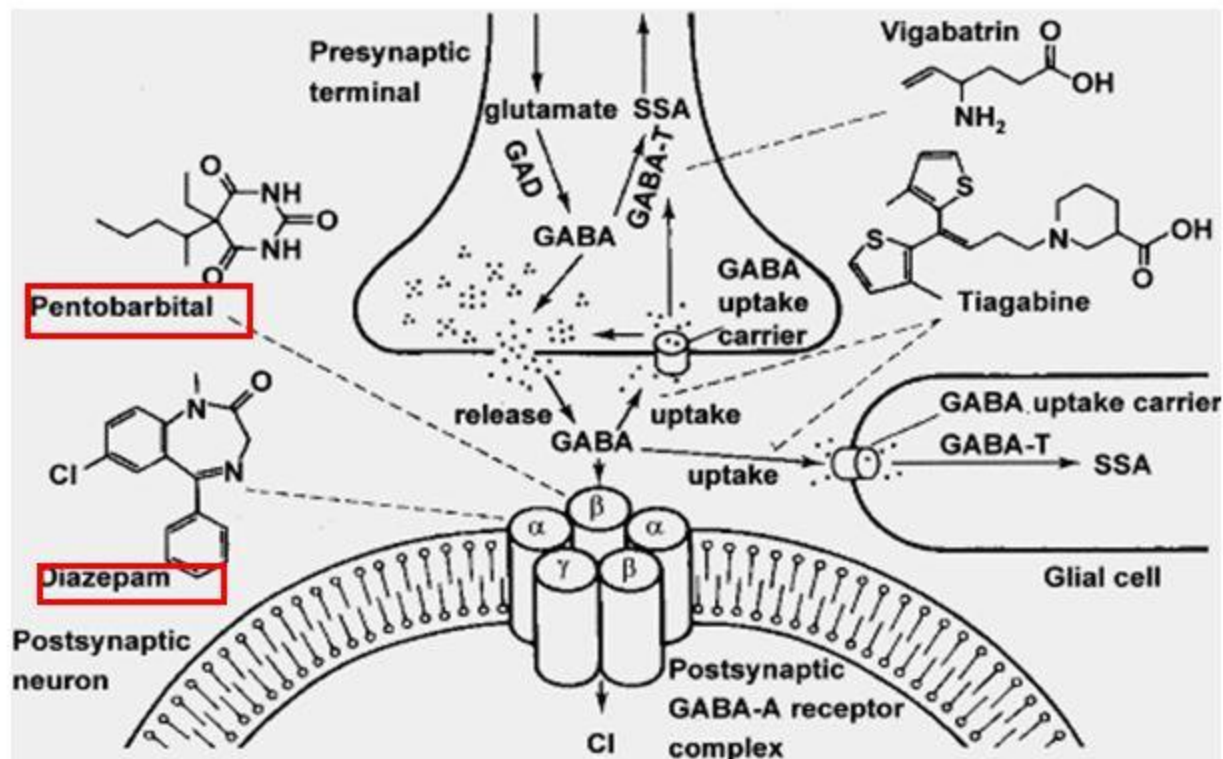
**Pirazolopirimidine (zaleplon)**



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'

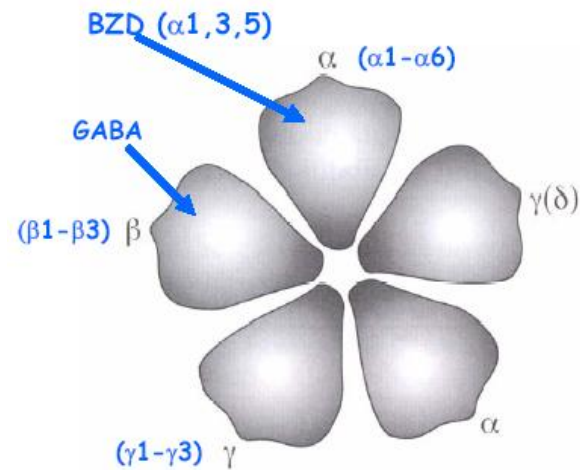
**BARBITURICI:** facilitano l'azione inibitoria del GABA, effetto GABA-mimetico

**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<sub>A</sub>
- Il loro meccanismo rende necessaria presenza del GABA per l'attivazione del recettore GABA<sub>A</sub>ergico
- 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.

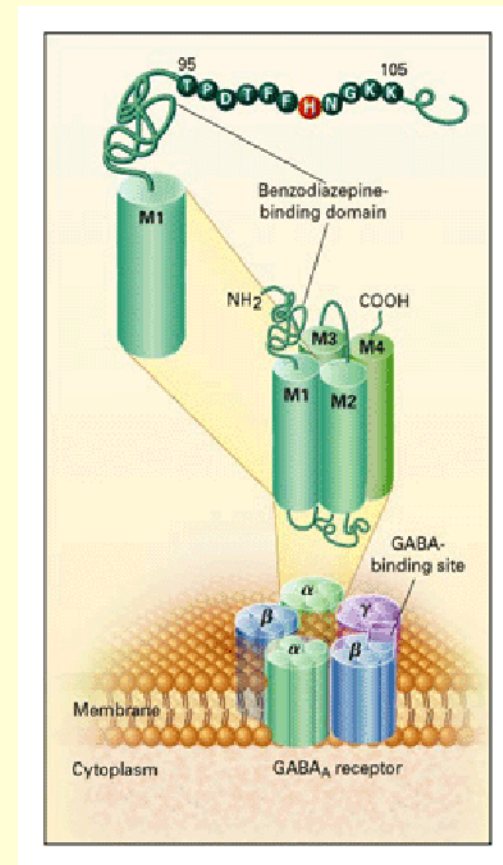
Le Benzodiazepine si legano nell'interfaccia tra la subunità  $\gamma$  e la  $\alpha$  determinando un aumento di frequenza di apertura del canale e un aumento dell'affinità del GABA al suo sito di legame, portando a **incremento della trasmissione**

## **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.

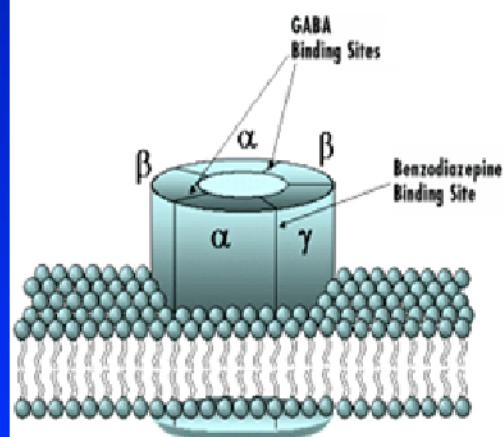
# Recettore GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine

- Struttura pentamerica
  - subunità  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$
  - selettività di effetti
    - $\alpha 1$ , sedativo, ipnotico
    - $\alpha 2$ , ansiolitico
  - modulazione allosterica recettore GABA<sub>A</sub>
    - aumento frequenza apertura canali Cl<sup>-</sup>
    - no effetto in assenza di GABA





# Il recettore GABA<sub>A</sub> è formato da piú subunitá



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

## Subunitá:

$\alpha_{1-6}$

$\beta_{1-4}$

$\gamma_{1-3}$

$\delta$

$\epsilon$

# 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.

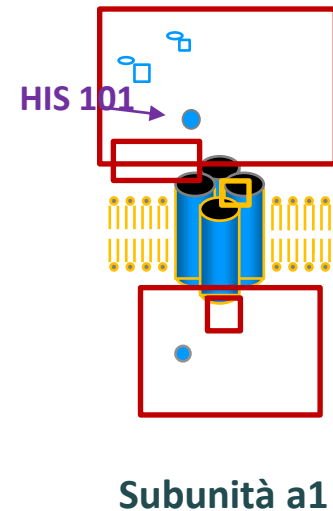
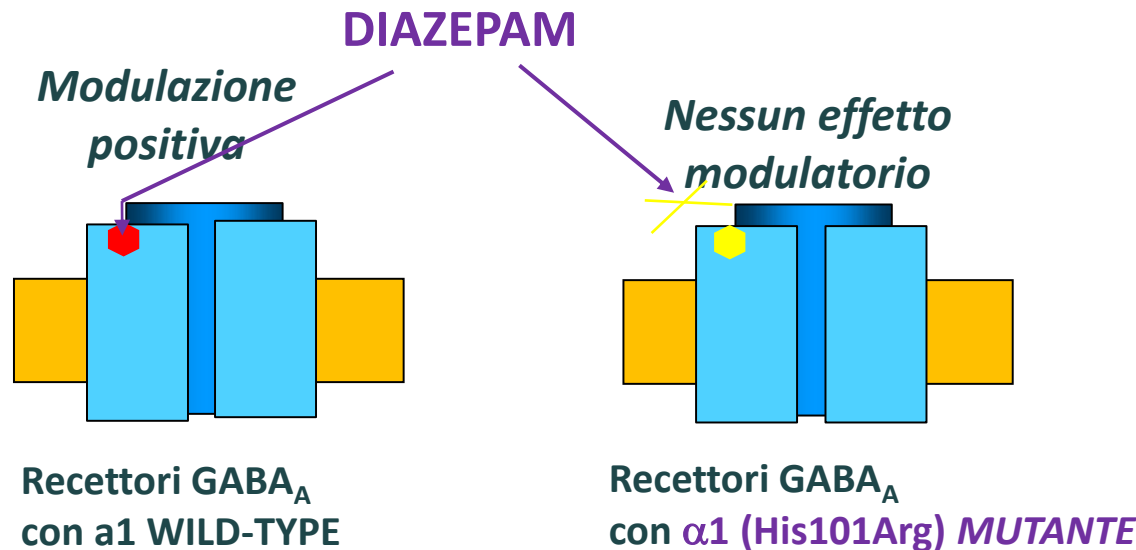
Gli studi nei topi transgenici e nei primati hanno dimostrato che:

- La subunità  $\alpha_1$  media gli effetti sedativi, amnestici e anticonvulsivanti delle BDZ
- La subunità  $\alpha_2$  media gli effetti ansiolitici delle BDZ
- La subunità  $\alpha_3$  e  $\alpha_5$  sono responsabili degli effetti miorilassanti delle BDZ ed in particolare degli effetti cognitivi ( $\alpha_5$ )

# 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

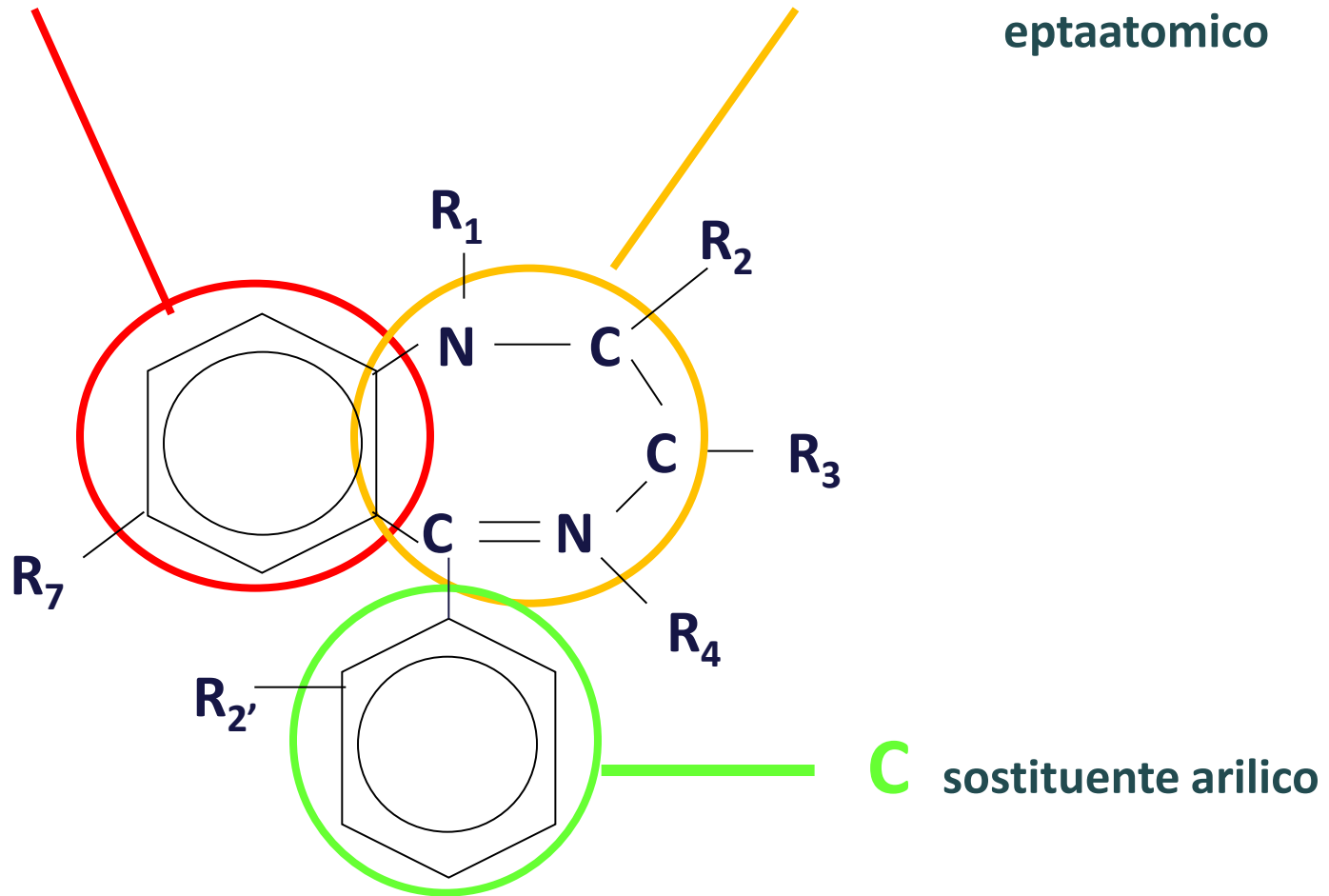
## RECETTORI PER LE ENZODIAZEPINE

- ● 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**

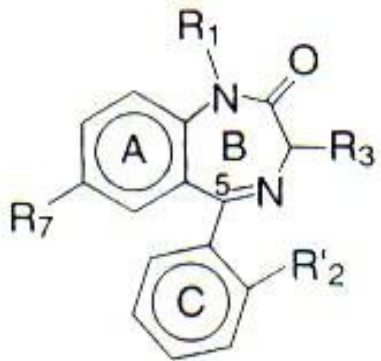
# BENZODIAZEPINE – Classificazione chimica

## • 1- 4 benzodiazepine :

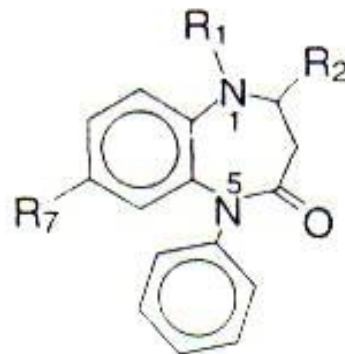
- 2-chetobenzodiazepine diazepam, clordesmetildiazepam
- 3-idrossibenzodiazepine lorazepam, oxazepam, temazepam
- 7-nitrobenzodiazepine clonazepam, flunitrazepam, nitrazepam

## • 1- 5 benzodiazepine : clobazam

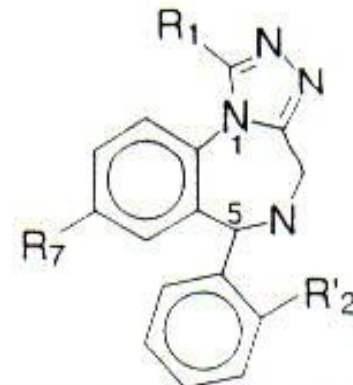
## • Triazolobenzodiazepine : triazolam, alprazolam, estazolam



1,4 Benzodiazepine

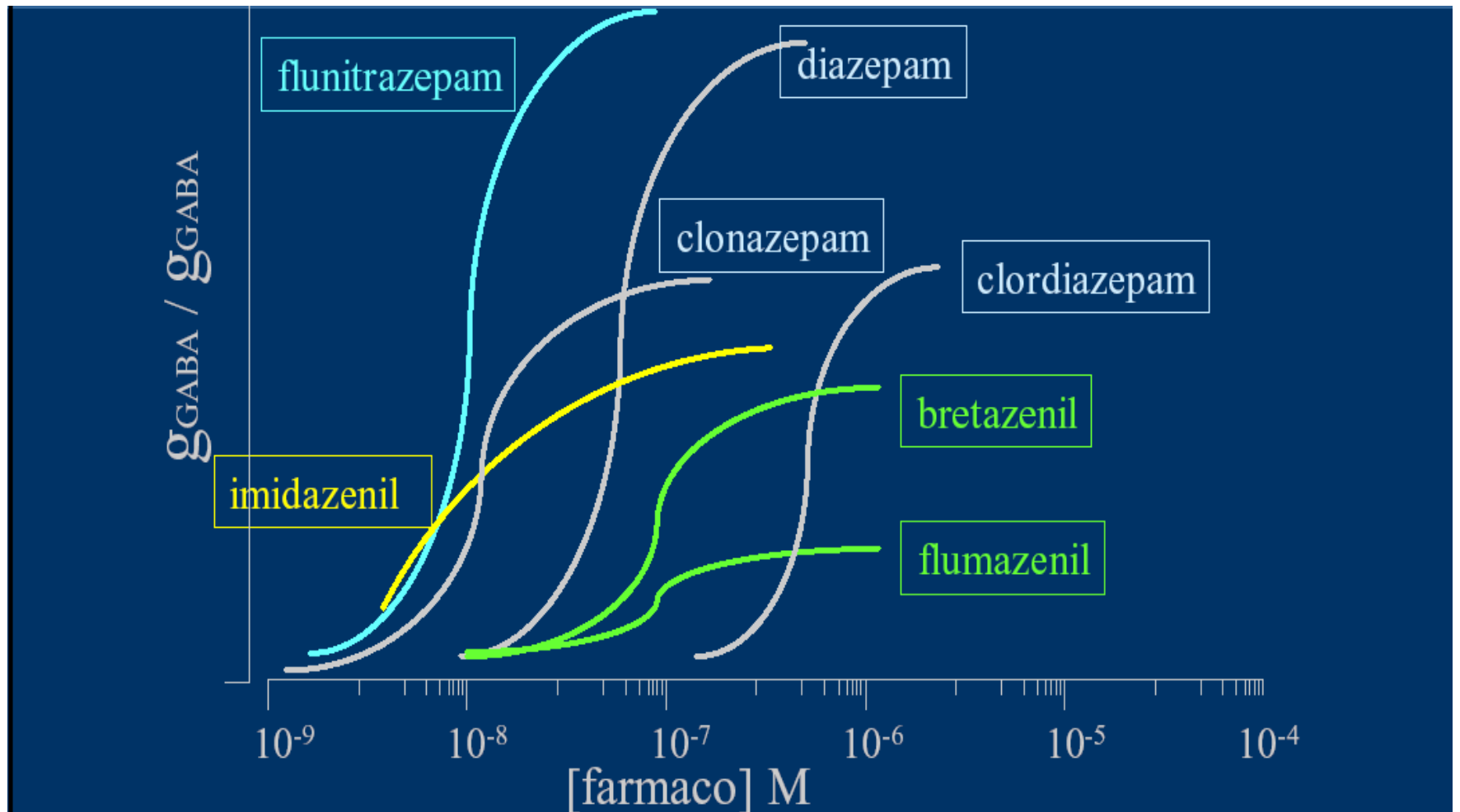


1,5 Benzodiazepine



Triazolobenzodiazepine

# DIFFERENTE EFFICACIA DELLE BZD NEL POTENZIARE LA CONDUTTANZA AL CLORO



# CLASSIFICAZIONE DELLE BDZ IN BASE ALLA LORO EMIVITA

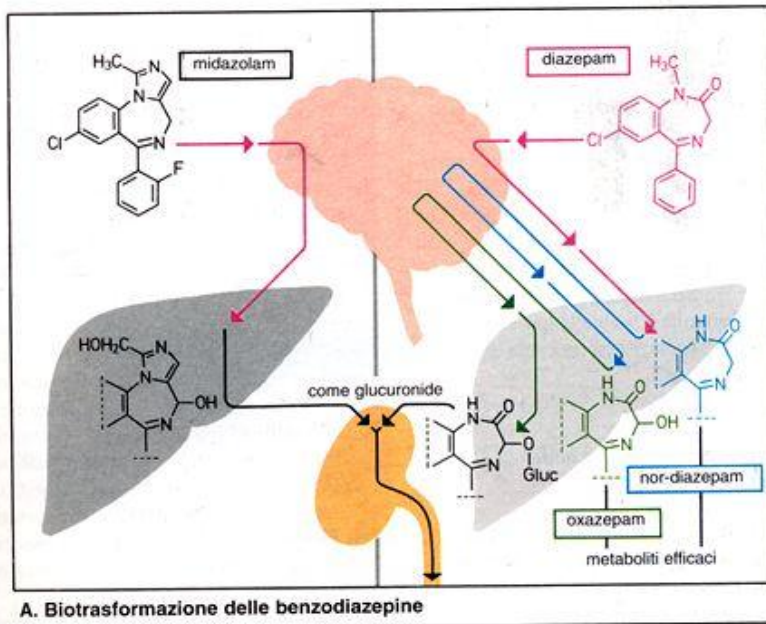
---

- **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

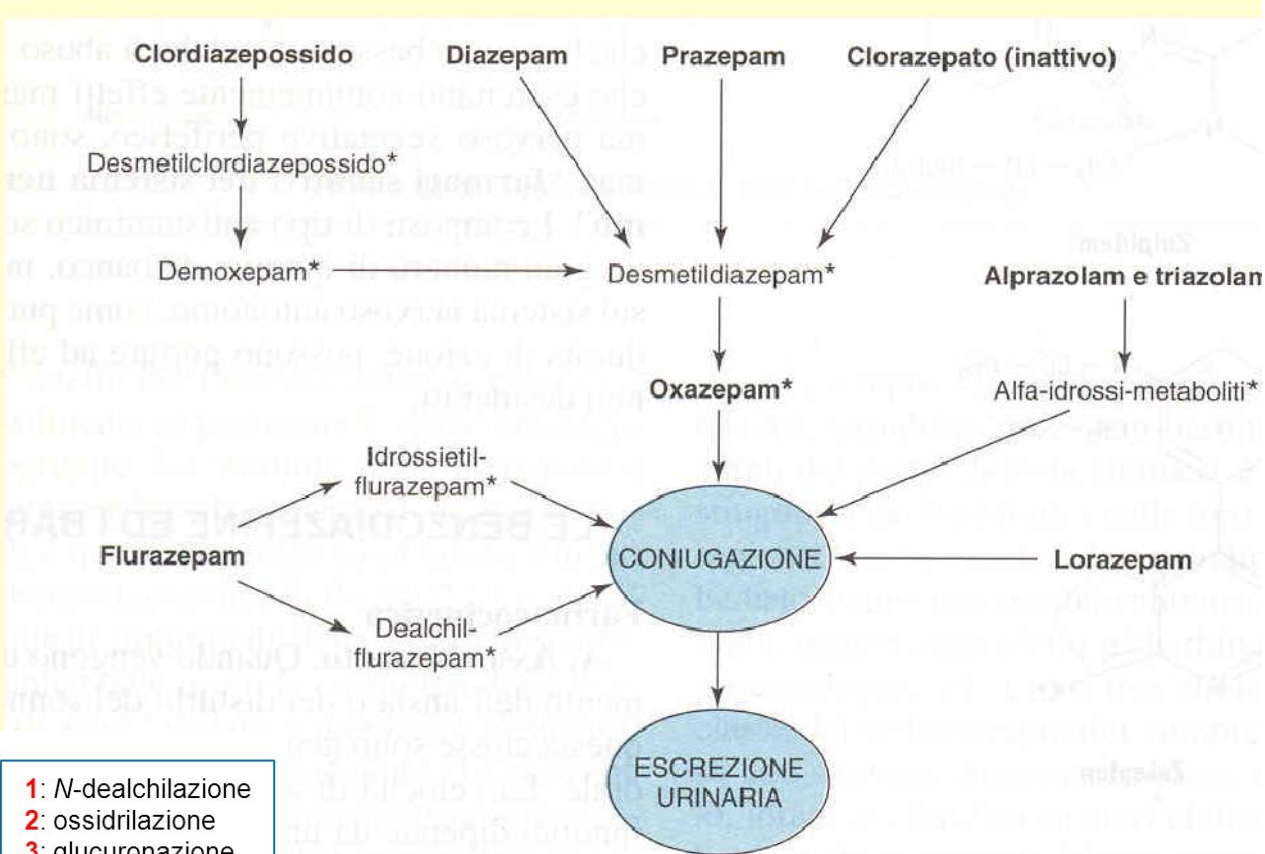
Sostanze con emivita breve, che non formano metaboliti attivi: per indurre o mantenere il sonno

- metaboliti attivi

- N-dealchilati
- 3-idrossilati

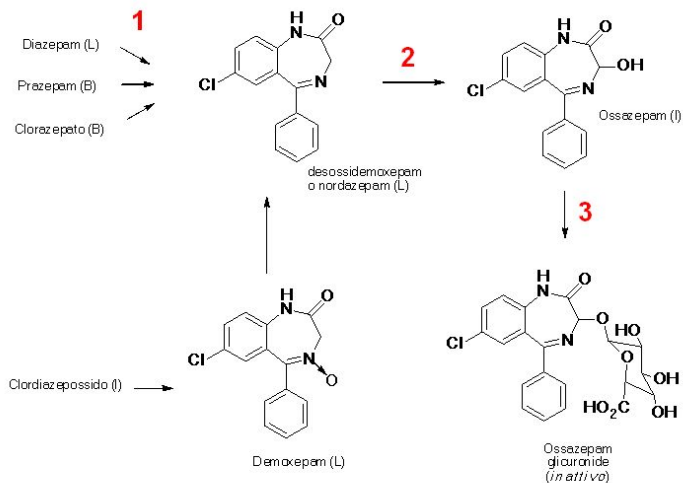
- metaboliti inattivi

- 3-OH-coniugati

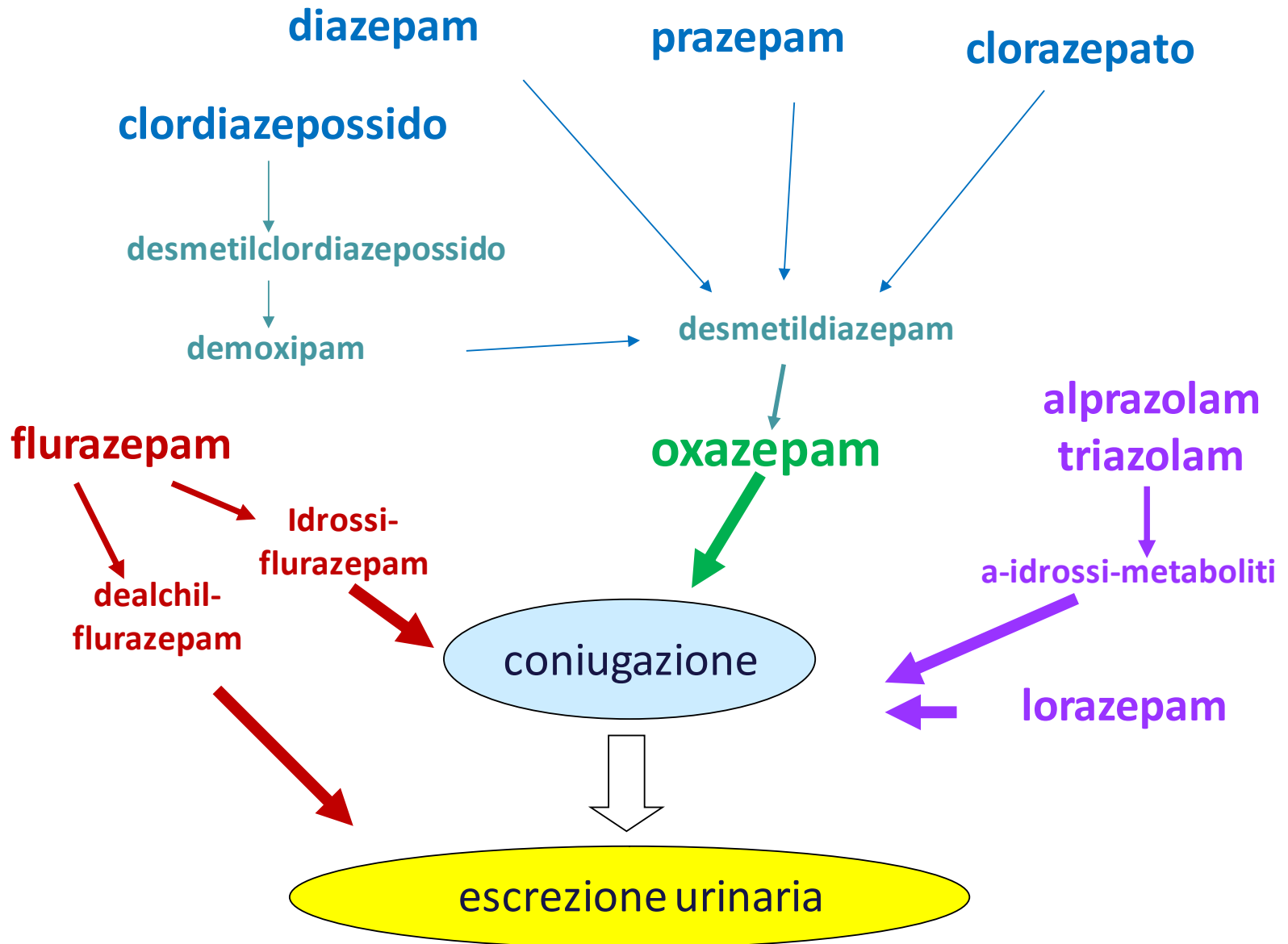


## Schema generale del metabolismo della BDZ

- 1: N-dealchilazione
- 2: ossidrilazione
- 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  $\text{Ca}^{2+}$
  - inibizione esocitosi  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente
  - inibizione canali del  $\text{Na}^{+}$

# 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	$12 \pm 2$	
Clordiazepossido (librium)	Orale, IM, IV	Disordini dell'ansia, gestione dell'astinenza da alcool, premedicazione anestetica	A lunga azione a causa dei metaboliti attivi	$10 \pm 3.4$	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	$23 \pm 5$	
Clorazepato (tranxene)	Orale	Disordini d'ansia, disordini epilettici	Profarmaco; l'attività è dovuta alla formazione di nordazepam durante l'assorbimento	$2.0 \pm 0.9$	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	$43 \pm 13$	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 (dalmane)	Orale	Insonnia	Si possono accumulare metaboliti attivi durante l'uso cronico	$74 \pm 24$	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%

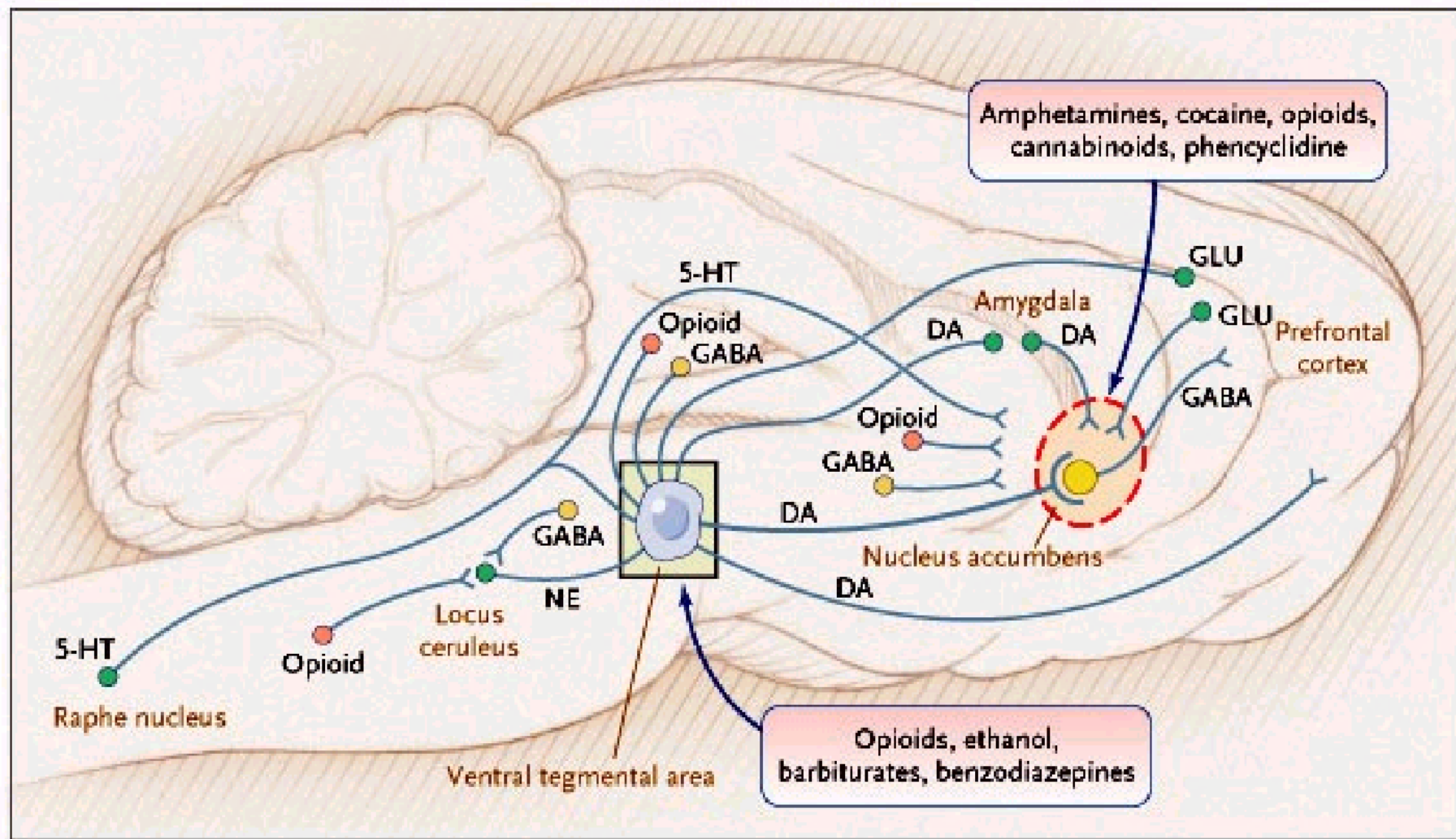
Durata della terapia 6 mesi  $\Rightarrow$  dipendenza 30%

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

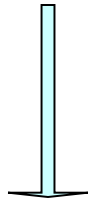
## Flumazenil

- Antagonista recettoriale
  - blocco effetti benzodiazepine e  $\beta$ -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



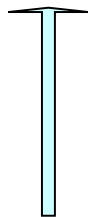
# EFFETTI TOSSICI DELLE BZD NEGLI ANZIANI

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



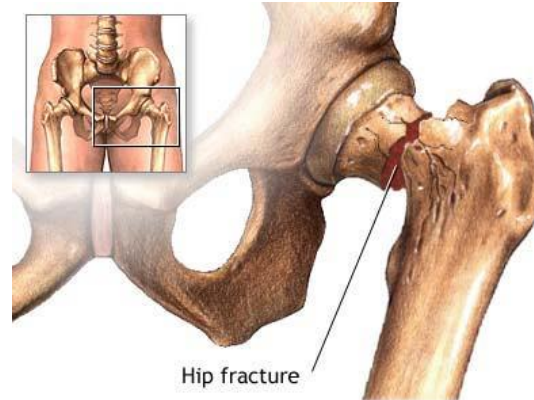
**Atassia, disartria, incoordinazione motoria**

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<sup>®</sup>, Tranquirit<sup>®</sup>, Noan<sup>®</sup>, Ansiolin<sup>®</sup>)

## 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

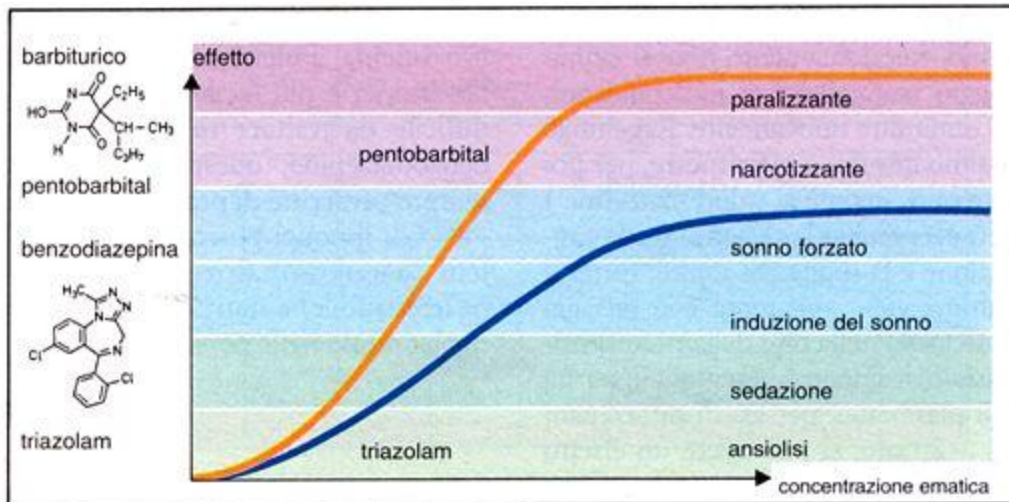
Effetto rilassante per azione su neuroni internunciali

# PRINCIPALI DIFFERENZE NEL PROFILO FARMACOCINETICO

---

	<b>DIAZEPAM</b>	<b>MIDAZOLAM</b>
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
<b>EMIVITA (H)</b>	<b>20-70</b>	<b>1.5-5</b>
METABOLITI	Desmetildiazepam, oxazepam, temazepam (attivi, a lunga emivita)	$\alpha$ -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)

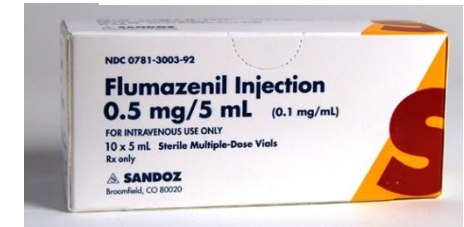
# FLUMAZENIL

- 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

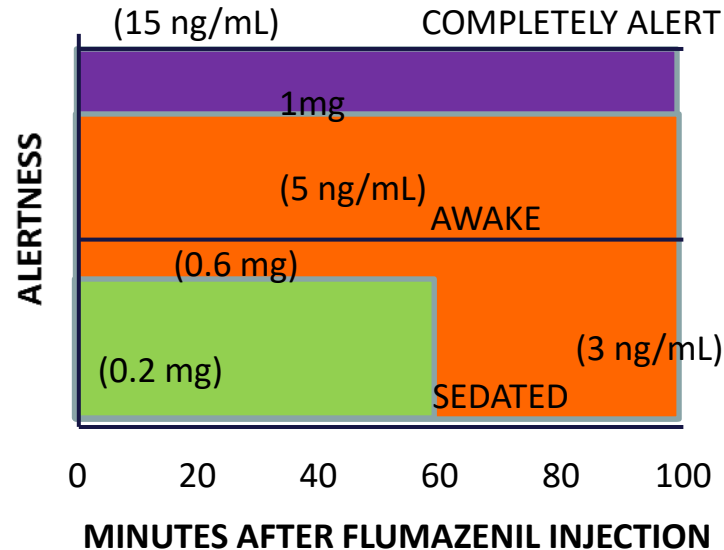
### Uso clinico:

- 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

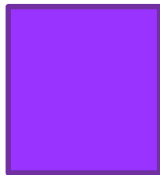


**ZALEPLON**  
Pirazolopirimidina



**ZOLPIDEM**  
Imidazopiridina

**Potente effetto ipnotico**  
**Ridotti effetti collaterali**



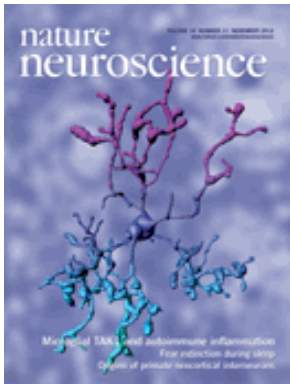
*Elevata selettività per BZ1/ $\omega$ 1 ?*

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  $\alpha_1$ 
    - 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

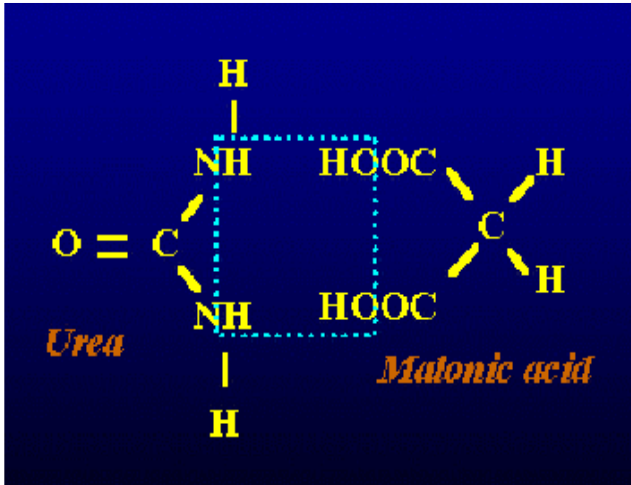
In gran parte sostituiti dalle Bdz.

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.

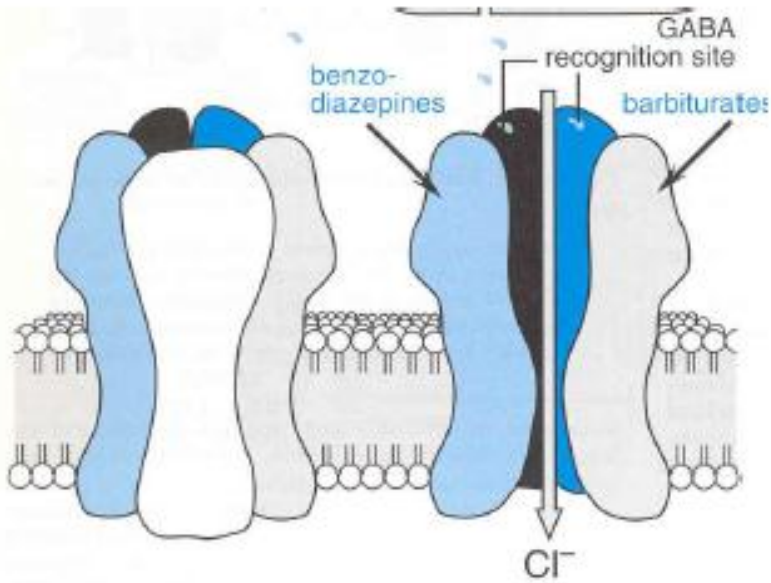


- Nel 1912 fu introdotto nel mercato un nuovo barbiturico ad attività sedativo-ipnotica, il fenobarbital, con il nome commerciale di Luminal

- 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  $\text{Cl}^-$ 
  - effetto in assenza di GABA
  - aumento legame del GABA
    - aumento durata apertura canale  $\text{Cl}^-$
  - aumento legame benzodiazepine
- inibizione canali  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio dipendenti
- antagonismo glutammato
  - recettori AMPA
- alte dosi
  - blocco canali  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$

# BARBITURICI - *Farmacocinetica*

---

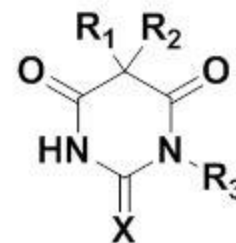
- buon assorbimento orale
- emivita variabile
- distribuzione multicompartimentale  
*rapida captazione cerebrale - redistribuzione muscolo e adipe*
- metabolismo epatico  
***induzione citocromo P450***  
***aumento metabolismo barbiturici e altri farmaci***  
***induzione  $\delta$ -ALA sintetasi - 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 <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X
<b>Lunga durata d'azione (più di 6 ore)</b>				
<i>Mefobarbital</i>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	O
<i>Fenobarbital</i>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	O
<b>Durata d'azione intermedia (3-6 ore)</b>				
<i>Amobarbital</i>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	O
<i>Butobarbital</i>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	H	O
<b>Durata d'azione breve (meno di 3 ore)</b>				
<i>Pentobarbital</i>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	H	O
<i>Secobarbital</i>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	H	O
<b>Durata d'azione ultrabreve (15-60 minuti)</b>				
<i>Tiopentale</i>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	H	S
<i>Esobarbital</i>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	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<sup>+</sup> 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

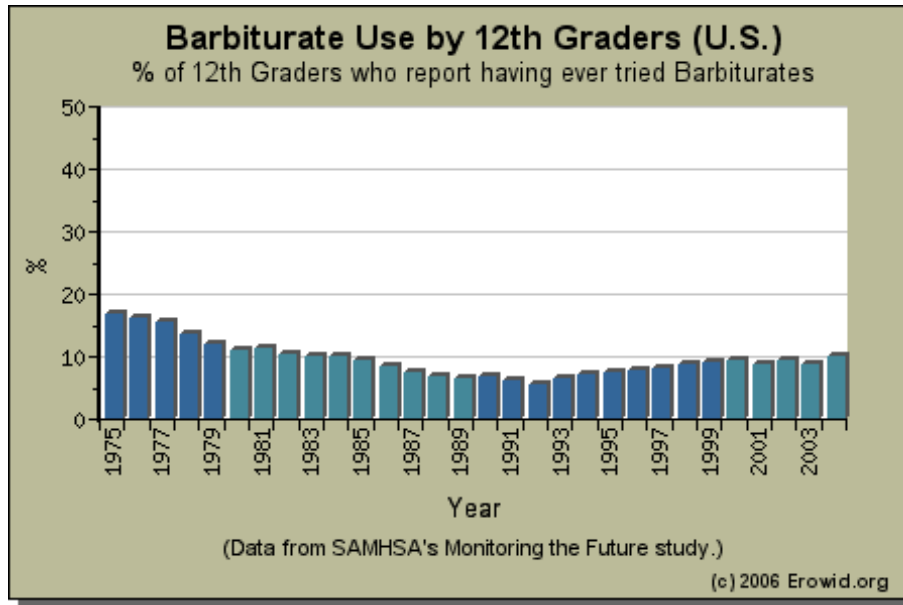
- Depressione postuma
- Blocco recettori nicotinici
  - gangliari e neuromuscolari
    - blocco canali  $\text{Na}^+$  voltaggio dipendenti
  - depressione cardiocircolatoria (sovradosaggio)
    - aritmie cardiache
    - shock, insufficienza renale
- Inibizione centro respiratorio bulbare
  - scarso 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



Marylin 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: O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O 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, N<sub>2</sub>O 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

O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O/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 anestesiologicala.

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.