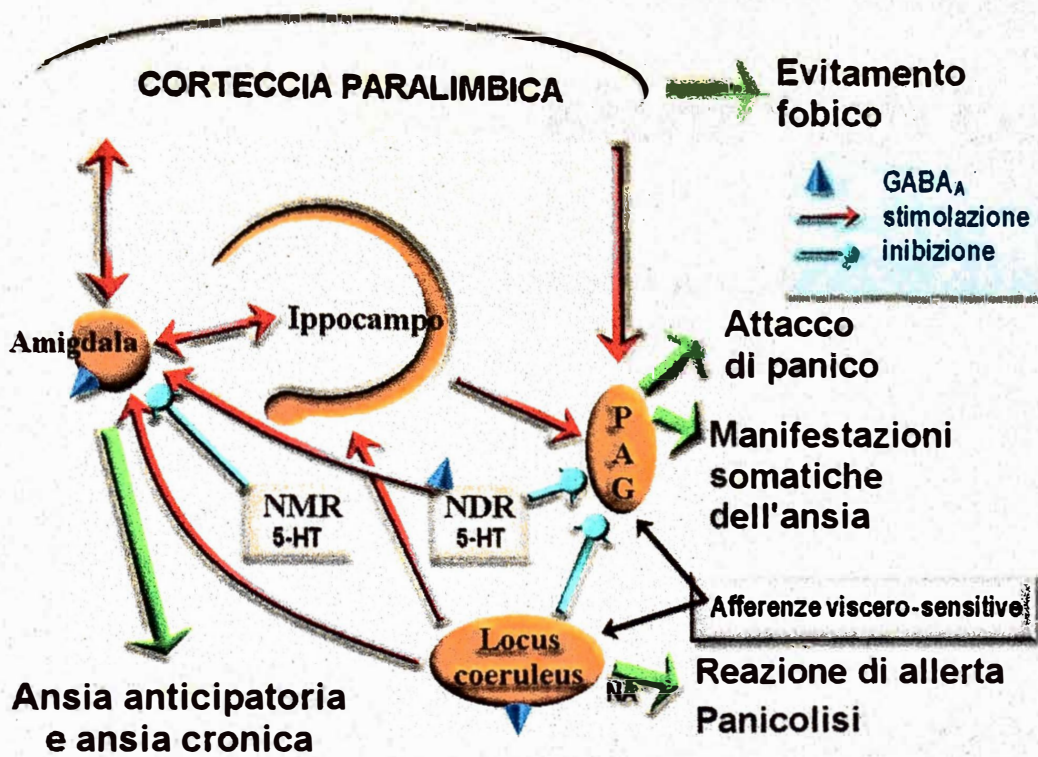


# Disturbo d'ansia

- Nella pratica odontoiatrica è frequente il riscontro di manifestazioni ansiose esagerate del paziente che, se non adeguatamente controllate, possono ostacolare o compromettere il normale svolgersi dell'intervento terapeutico



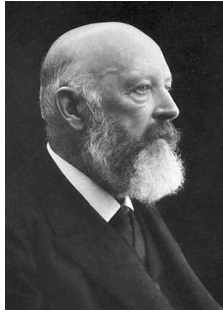
Neurobiologia dell'ansiolisi e della sedazione. PAG = sostanza grigia periacqueduttale contenente neuroni noradrenergici; NA = noradrenalina; NMR e NDR = nuclei mediali e dorsali del raphe da cui si originano vie serotoninergiche (5-HT) dirette all'amigdala e al PAG. Neuroni GABAergici inibiscono, attraverso recettori GABA<sub>A</sub>, l'attività dell'amigdala, del locus coeruleus e del nucleo dorsale del raphe (NDR).

# Ansiolitici e ipnotici

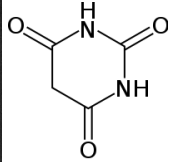
- Sono tra i farmaci più frequentemente prescritti
- Nei paesi sviluppati sono utilizzati regolarmente da più del 10% della popolazione



**Circa 9000 AC**  
Sumeri  
Bevande  
fermentate



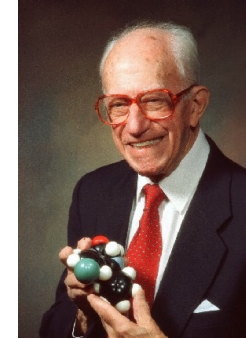
**1864**  
Adolf von  
Baeyer  
sintetizza  
l'acido  
barbiturico



**1902**  
Emil Fischer e  
Joseph von Mering  
sintetizzano il  
Barbital (Veronal®)

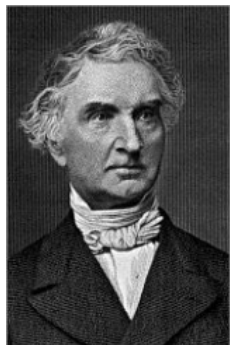


**1955**  
Leo Sternbach  
sintetizza il  
clordiazepossido  
(Librium®), nell'ambito  
di ricerche presso la  
Hoffmann-La Roche  
sullo sviluppo di  
tranquillanti



**Anni '80**  
Si comprende il  
rischio di  
dipendenza da  
benzodiazepine

**1832**  
Sintesi del  
cloralio idrato



Justus von Liebig

Bromuri e  
cloralio idrato  
**1869**  
Il cloralio  
idrato viene  
utilizzato come  
sedativo



ANDY WARHOL

**1960**  
Viene  
commercializzato il  
Librium®

**1963**  
Viene  
commercializzato il  
diazepam (Valium®)

**Anni '50**  
Si comprendono gli  
effetti negativi dei  
barbiturici (disturbi del  
comportamento e  
dipendenza)

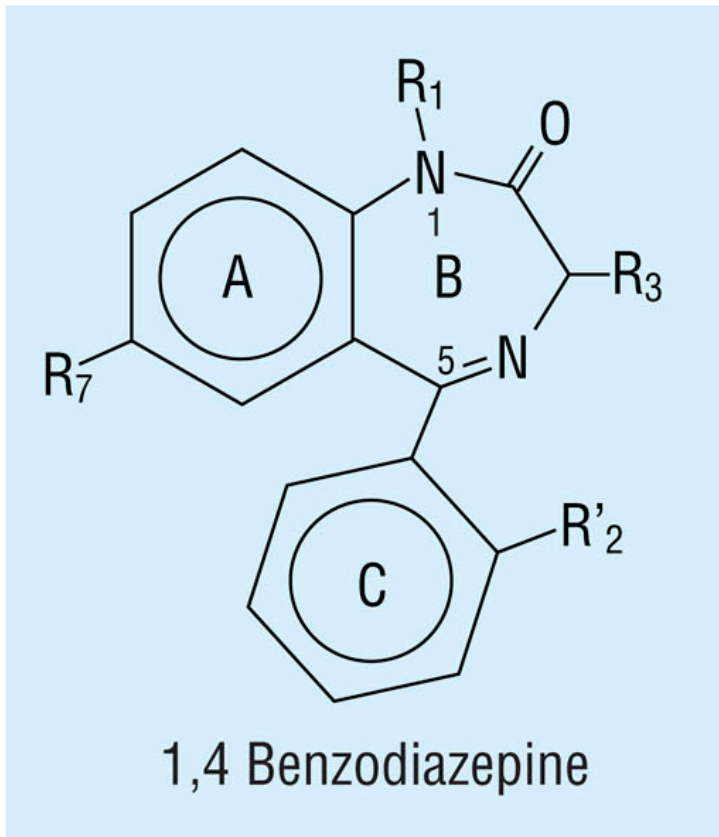
**Fine anni '80**  
Z compounds  
(zopiclone,  
zaleplon,  
zolpidem)  
ansiolitici ipnotici  
non  
benzodiazepinici

**1970**  
I barbiturici vengono  
completamente  
abbandonati per l'uso  
come ansiolitici ipnotici

# Ansiolitici e ipnotici

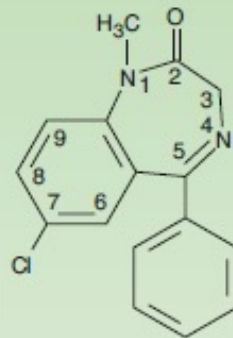
- Benzodiazepine
- Z compounds
- Buspirone (agonista dei recettori 5-HT<sub>1A</sub>)
- $\beta$ -bloccanti (riducono alcuni sintomi somatici dell'ansia, sudore, tremore, tachicardia...)
- (Barbiturici)

# BENZODIAZEPINE

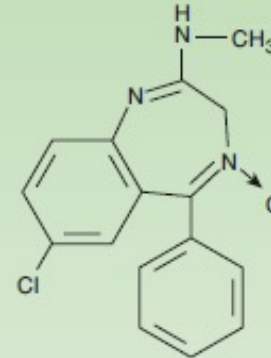


B: anello diazepinico

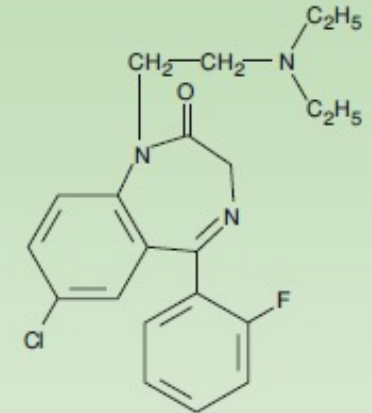
R<sub>7</sub>: alogeno o nitrogruppo



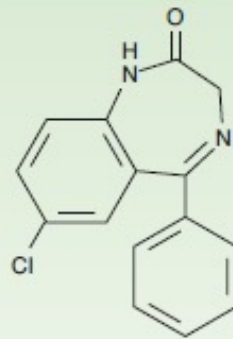
**Diazepam** (Valium..)



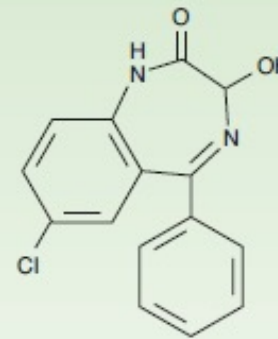
**Clordiazepossido** (Librium..)



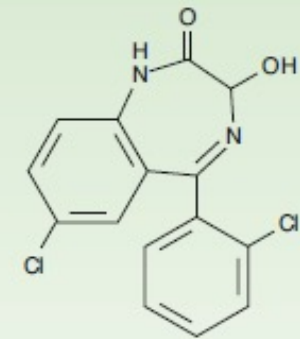
**Flurazepam** (Dalmadorm..)



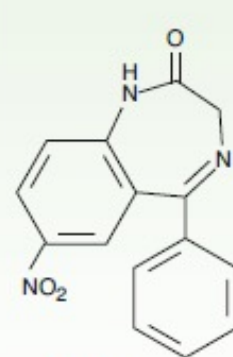
**Desmetildiazepam**



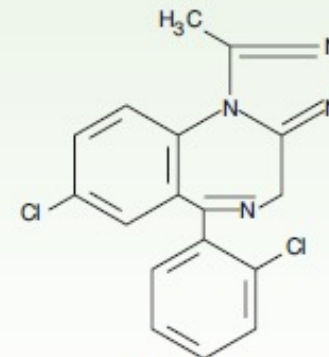
**Oxazepam** (Serpax..)



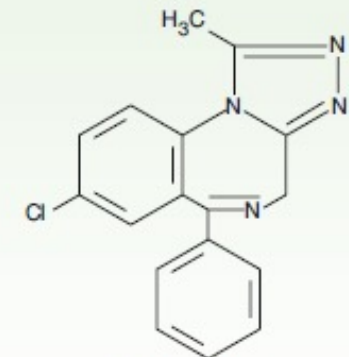
**Lorazepam** (Tavor..)



**Nitrazepam** (Mogadon..)



**Triazolam** (Halcion..)

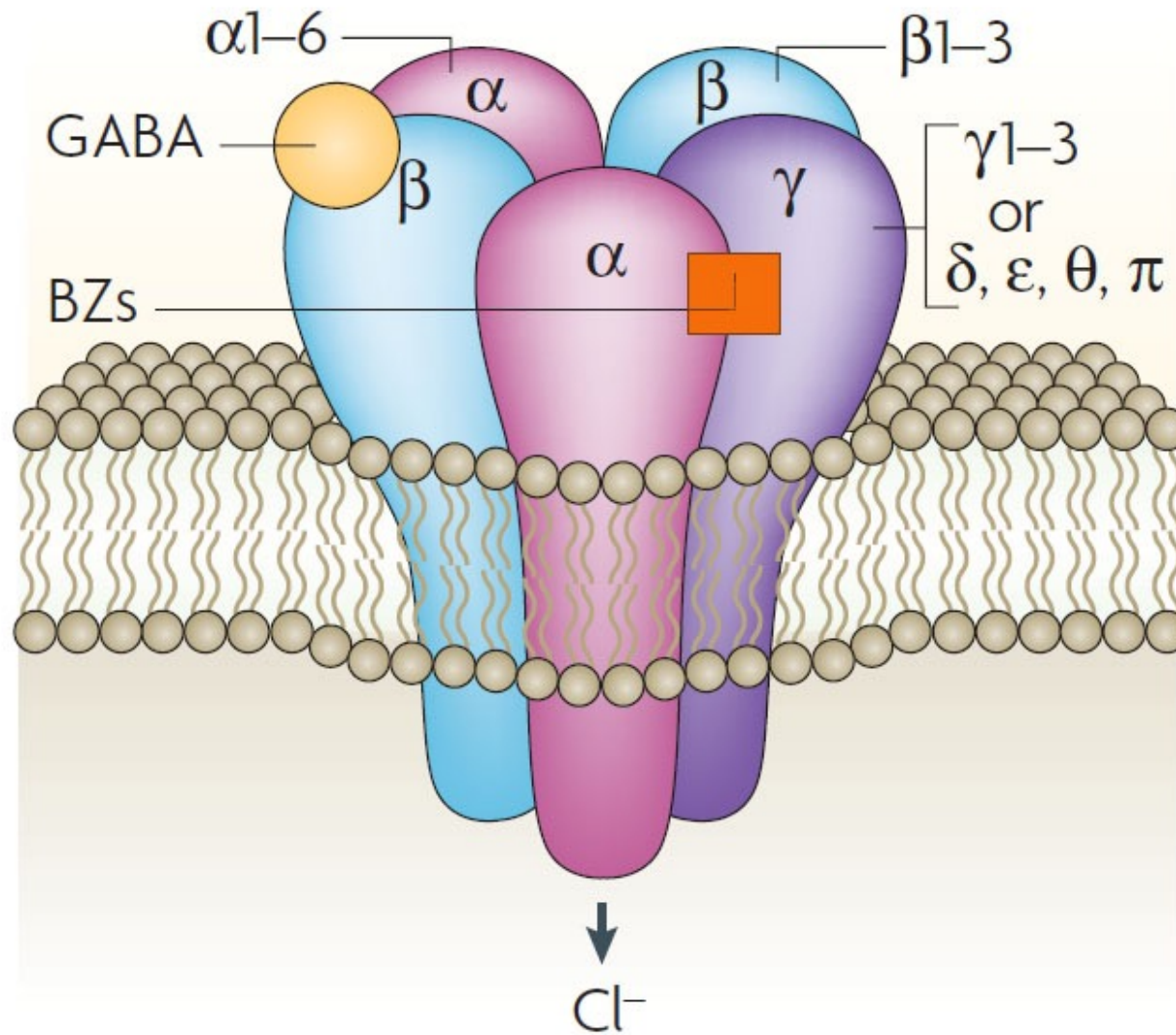


**Alprazolam** (Xanax..)

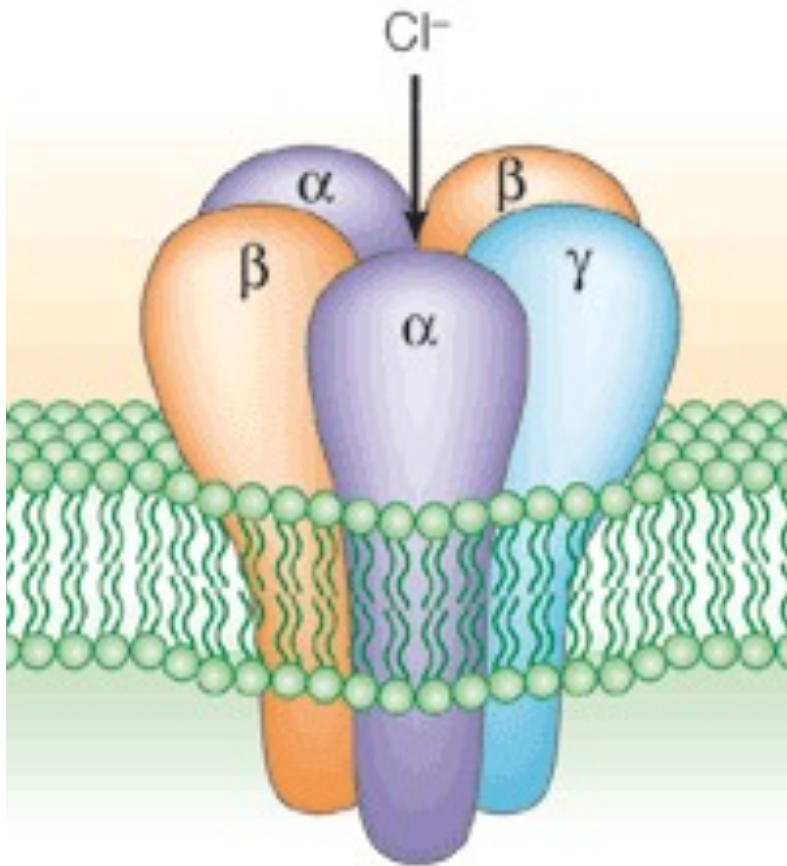
# Benzodiazepine in commercio in Italia

lorazepam flunitrazepam ketazolam  
diazepam alprazolam midazolam  
oxazepam clobazam  
nordazepam triazolam clonazepam  
nitrazepam clorazepato  
clordiazepossido lormetazepam  
estazolam prazepam  
flurazepam brotizolam delorazepam

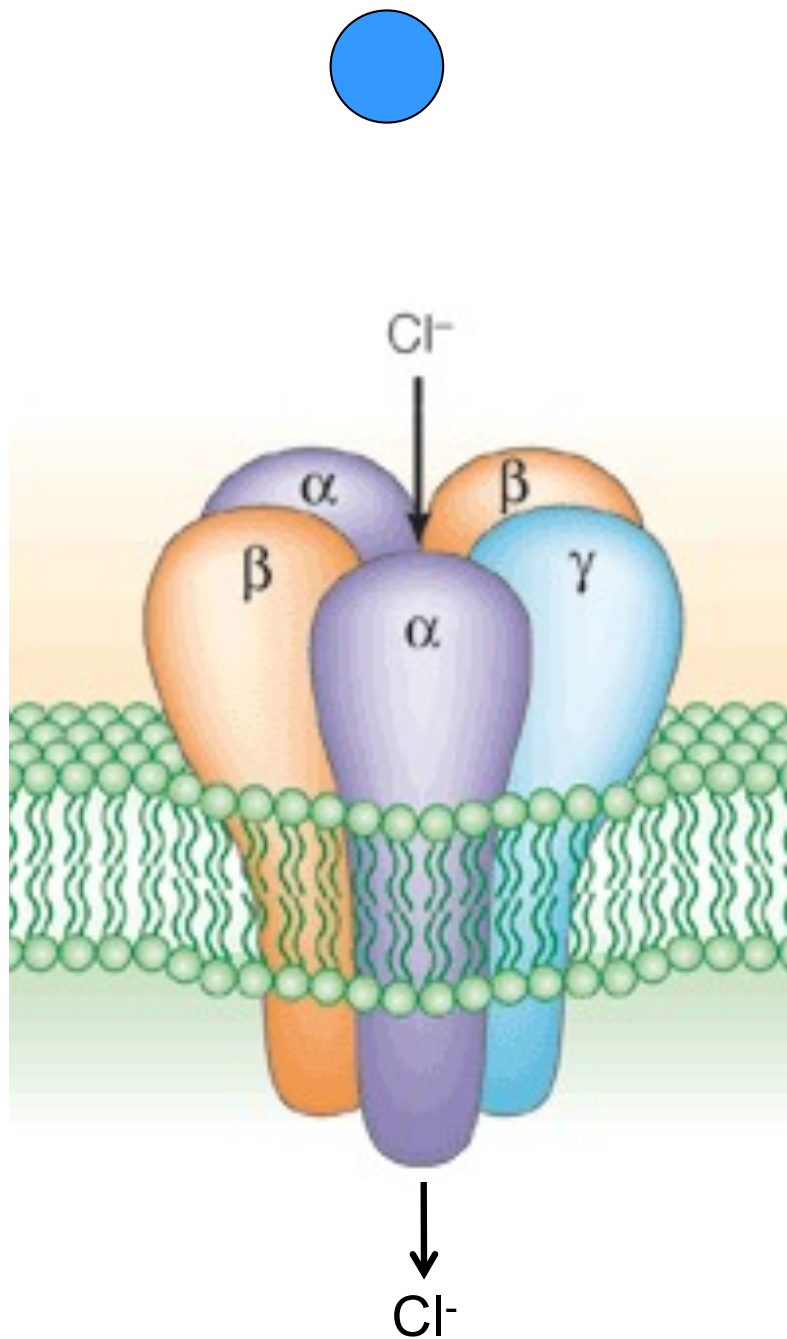
# Recettore GABA<sub>A</sub>





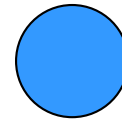
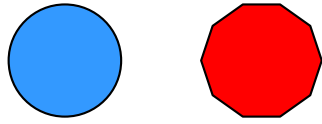


Recettore  $\text{GABA}_A$  inattivo;  
il canale al cloro è chiuso

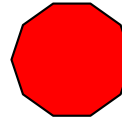


 *GABA*

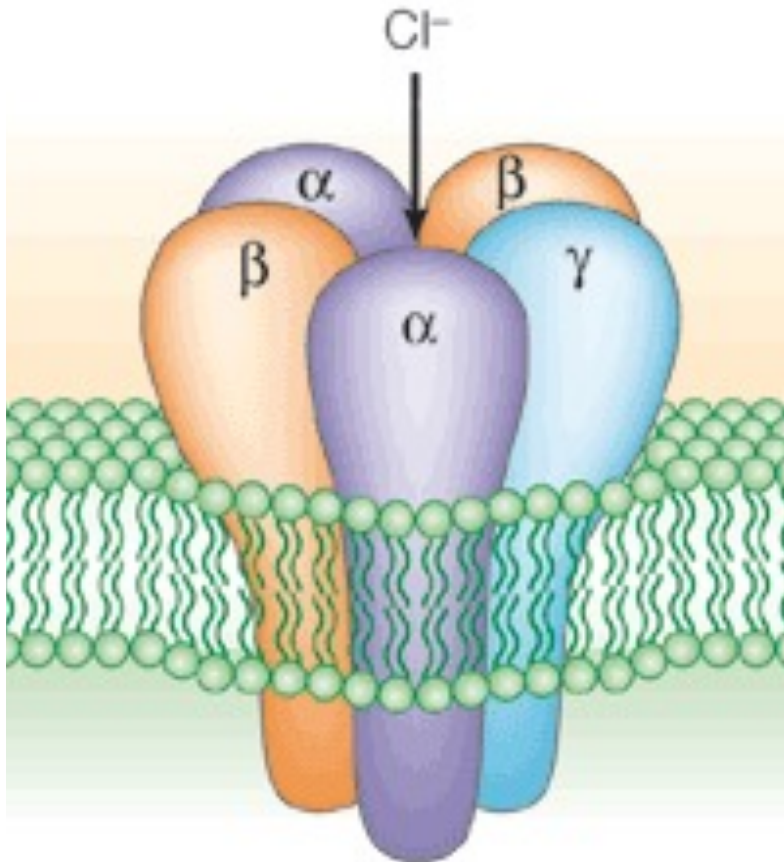
Il legame con il *GABA* causa l'apertura del canale al cloro e provoca iperpolarizzazione della cellula



GABA

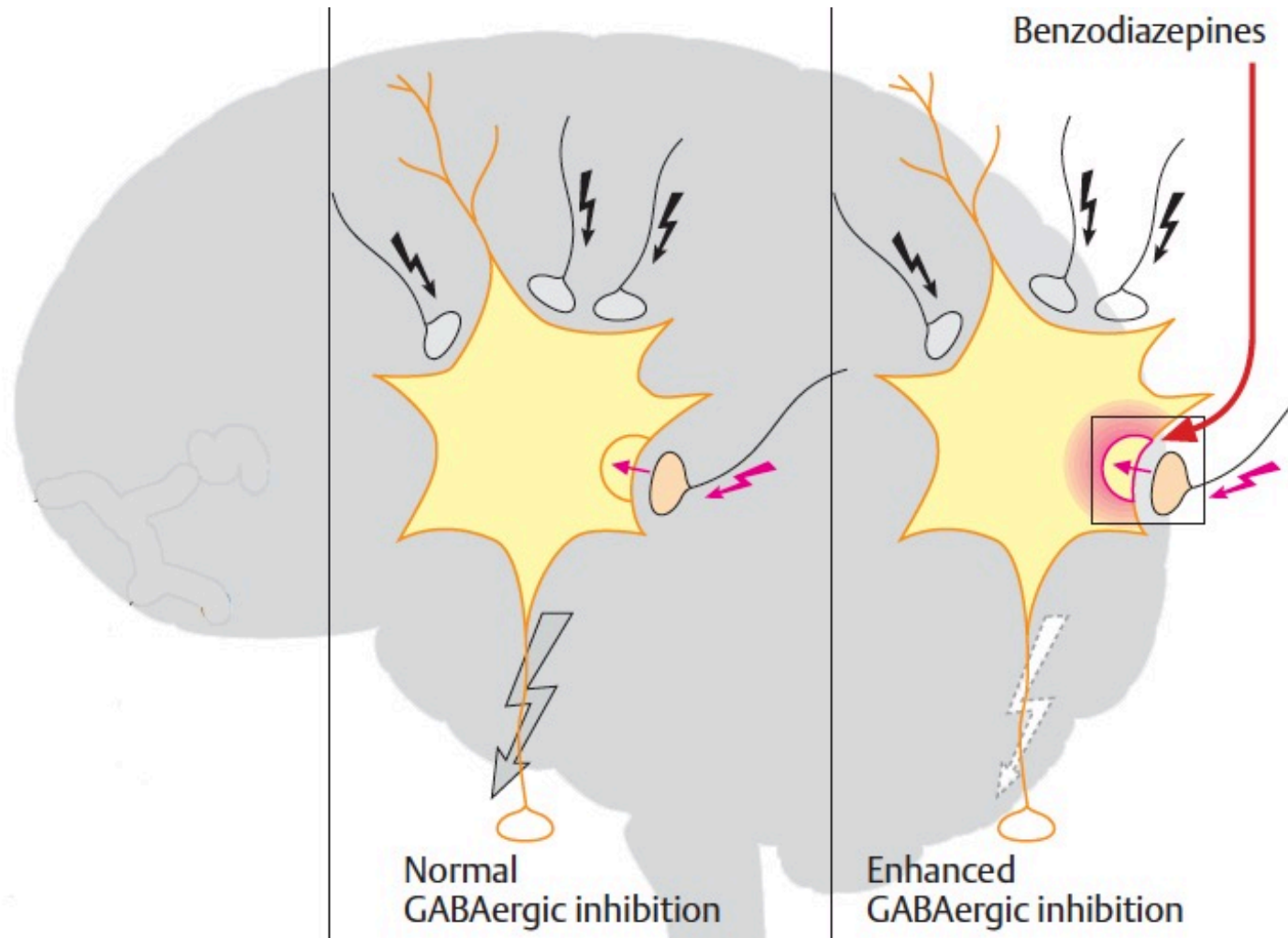


benzodiazepine



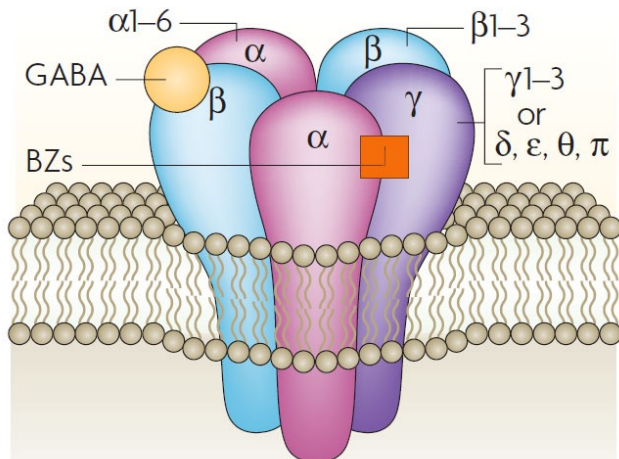
Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup>

Le benzodiazepine potenziano il legame del GABA causando una maggior entrata di ioni cloruro. Si ha una iperpolarizzazione della cellula che rende più difficile la depolarizzazione e riduce l'eccitabilità neuronale.



Le benzodiazepine potenziano l'inibizione *GABA*ergica a tutti i livelli del nevrasso, compresi midollo spinale, ipotalamo, substantia nigra, corteccia cerebellare e corteccia cerebrale.

## GABA<sub>A</sub> receptor



Combinazioni più frequenti nel cervello adulto:  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ ,  $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ ,  $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ .

GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ -subunit Subtypes and Relative Activity of Selected GABA<sub>A</sub>mimetics<sup>3-8</sup>

Alpha Subunit Subtype Function	1 Sleep Anti-epileps <sup>b</sup>	2 Anxiolysis Anti-epileps <sup>b</sup>	3 Anti-epileps <sup>b</sup>	4 <sup>a</sup> Anti-epileps <sup>b</sup>	5 Amnesia	6 <sup>a</sup>
Clonazepam	++	++	++	-	-	-
Diazepam	++	++	++	-	++	-
Flunitrazepam	++	++	++	-	++	-
Midazolam	++	++	++	-	++	-
Zaleplon <sup>c</sup>	++	++/+	++/+	-	++/+	-
Zolpidem <sup>c</sup>	++	++/+	++/+	-	-	-
Zopiclone	++	++	-/+ <sup>c</sup>	-	+	-
Pentobarbital	++	++	++	++	++	-
Ethanol <sup>d</sup>	+	+	+	++	+	-

Activity: ++ high, + low, - negligible or none; blank = no data.

<sup>a</sup>Benzodiazepines do not bind to  $\alpha_4$ - and  $\alpha_6$ -subunits, or to receptors lacking  $\alpha$  and  $\gamma$  subunits (benzodiazepine-insensitive GABA<sub>A</sub> receptors).

<sup>b</sup>Relative importance of subunits varies with different seizure models.

<sup>c</sup>Relative importance of subunits varies with different seizure models.

<sup>d</sup>Relative importance of subunits varies with different seizure models.

it configurations. Prior to cloning, GABA<sub>A</sub> classifications encompassed more than one subunit

g affinity data.

er doses whereas synaptic ( $\alpha$  1, 2 and 3) effects are responsible for severe intoxication. Ethanol

urosteroids.

Howard et al J Pain Sympnt Manag 2014

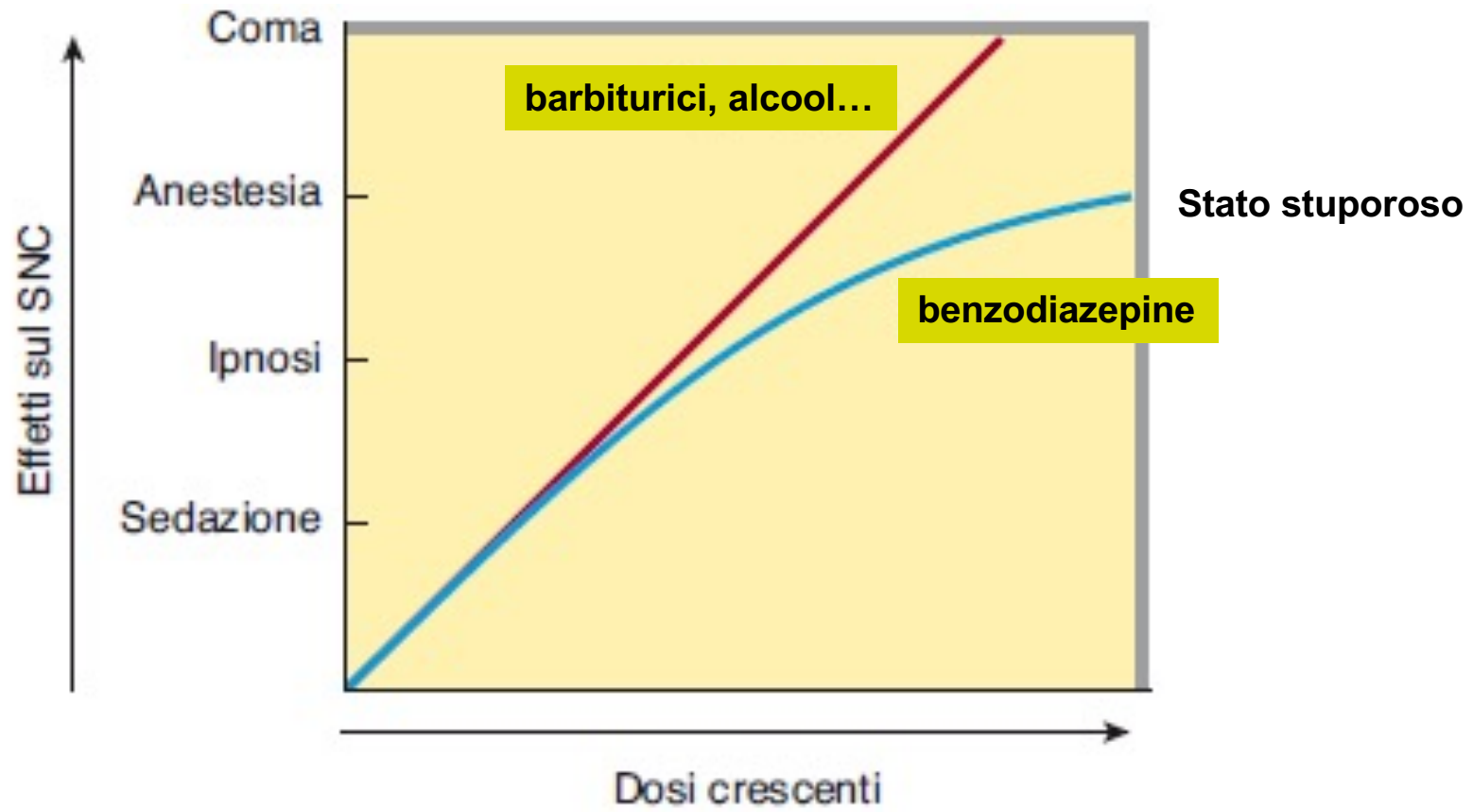


**Fig. 4.** Making the light-dark choice. The anxiolytic effect of diazepam (Valium®) is apparent in the wild-type mice (WT) by the time spent in the lit area. In the  $\alpha_2$ (H101R) mutant mice ( $\alpha_2$  MUT), the  $\alpha_2$ -containing GABA<sub>A</sub> receptor is rendered diazepam insensitive by a point mutation. Diazepam fails to display an anxiolytic effect as shown by the avoidance of the lit area by the mutant. These results demonstrate that the anxiolytic action of diazepam in wild-type mice is mediated by  $\alpha_2$ -containing GABA<sub>A</sub> receptors.

Rudolph U et al TIPS 2001

# Azioni farmacologiche delle benzodiazepine

- Sedazione, riduzione dell'ansia e dell'aggressività accompagnate da una certa depressione delle funzioni psicomotorie e neurocognitive
- Ipnosi (diminuzione del tempo di latenza prima dell'inizio del sonno, aumento della durata dello stadio 2 del sonno NREM, diminuzione della durata del sonno REM)
- Effetto miorilassante
- Amnesia anterograda
- Azione anticonvulsivante (clonazepam e diazepam)



# Azioni farmacologiche delle benzodiazepine

- Sedazione, riduzione dell'ansia e dell'aggressività accompagnate da una certa depressione delle funzioni psicomotorie e neurocognitive
- Ipnosi (diminuzione del tempo di latenza prima dell'inizio del sonno, aumento della durata dello stadio 2 del sonno NREM, diminuzione della durata del sonno REM)
- Effetto miorilassante
- Amnesia anterograda
- Azione anticonvulsivante (clonazepam e diazepam)

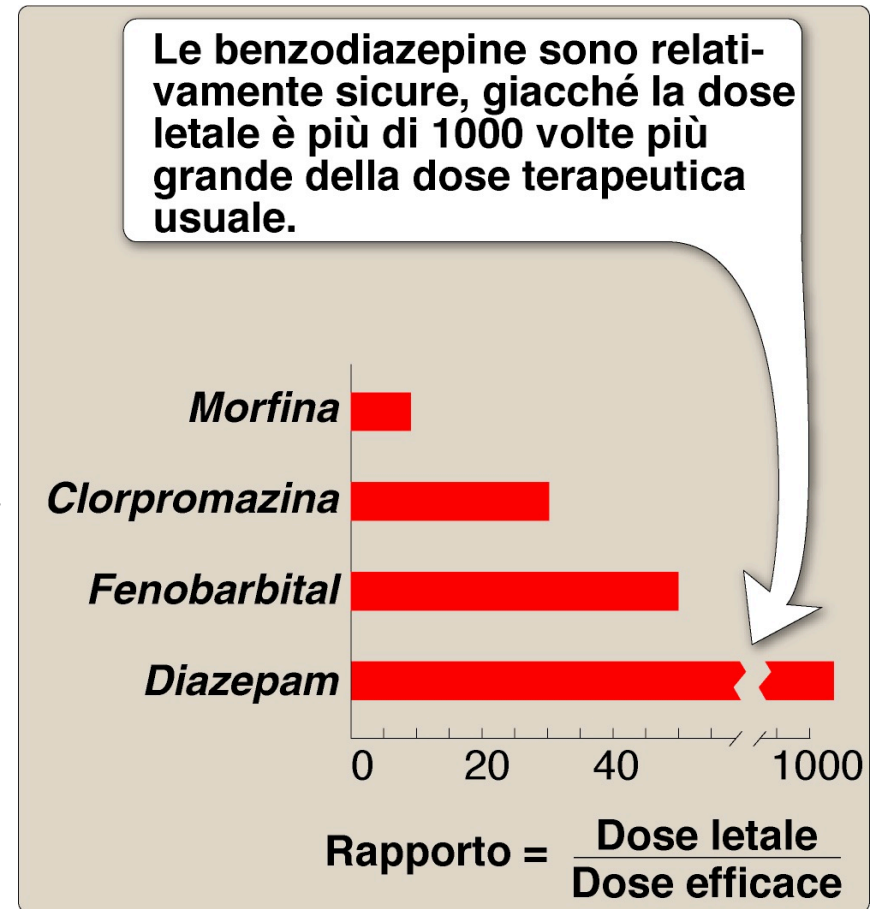


# Benzodiazepine: effetti collaterali

- Sonnolenza, confusione, amnesia, difetti nella coordinazione; sono la causa più comune di stati confusionali, cadute e lesioni nell'anziano, compromissione della capacità di guida
- Effetti cardiovascolari minimi nei soggetti sani; per somministrazioni e.v. e dosi elevate ipotensione e ipoventilazione
- Effetti rari: nausea e alterazioni dell'appetito, visione confusa, euforia, depersonalizzazione e incubi notturni
- Effetto paradossale, raro (< 5%), più frequente nei consumatori a scopo ricreativo, soggetti con disturbi della personalità, bambini, dosaggi elevati.
- Aumentato rischio di demenza?

# Benzodiazepine: effetti collaterali

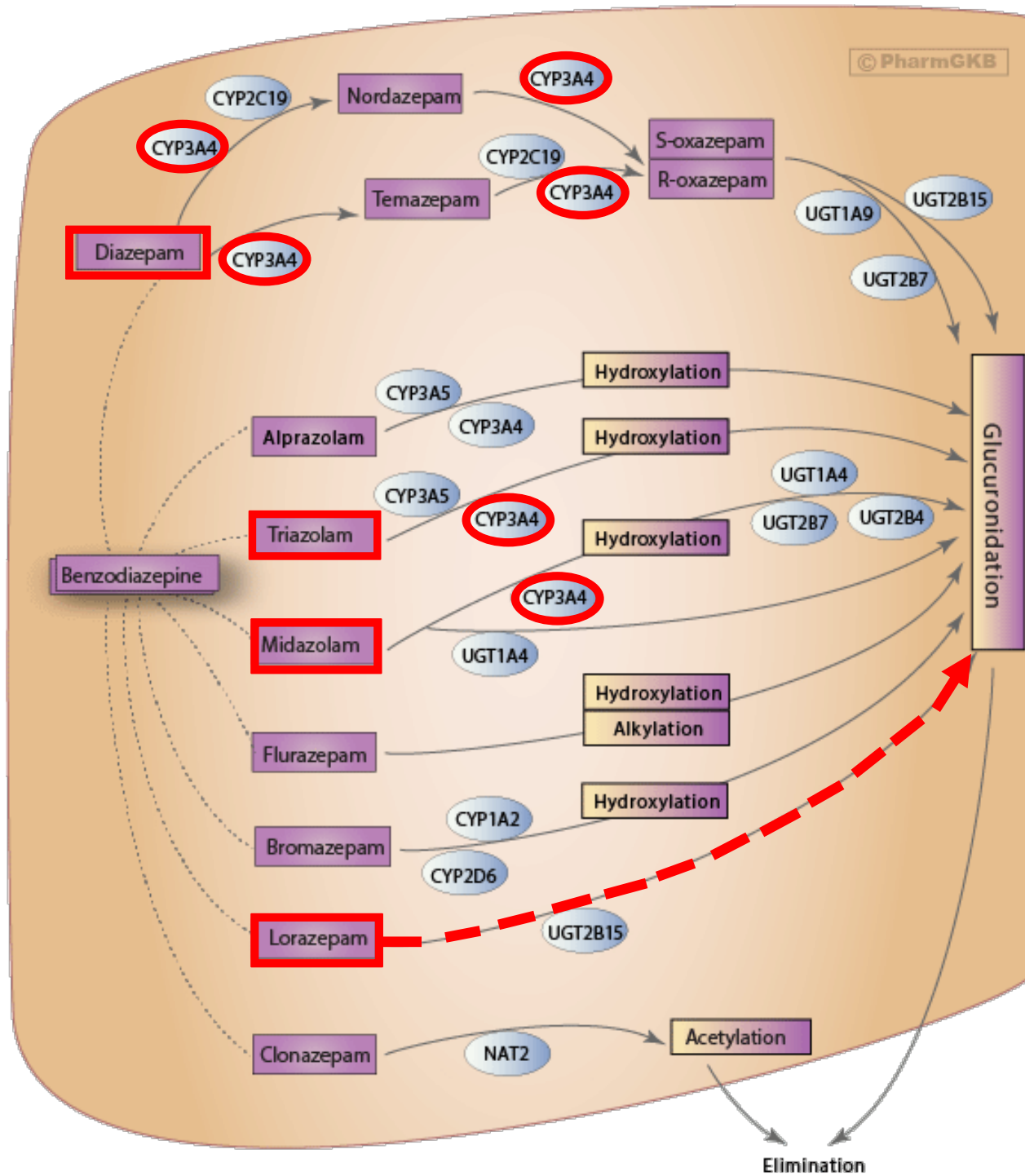
- Sovradosaggio acuto
  - Tossicità scarsa, sonno prolungato
  - In associazione con altri depressori possono causare inibizione del centro del respiro
- *Tolleranza (modificazioni recettoriali)*
- Dipendenza
  - Fisica (sindrome da astinenza, insonnia, ansietà, tremori, vertigini)
  - Psicica



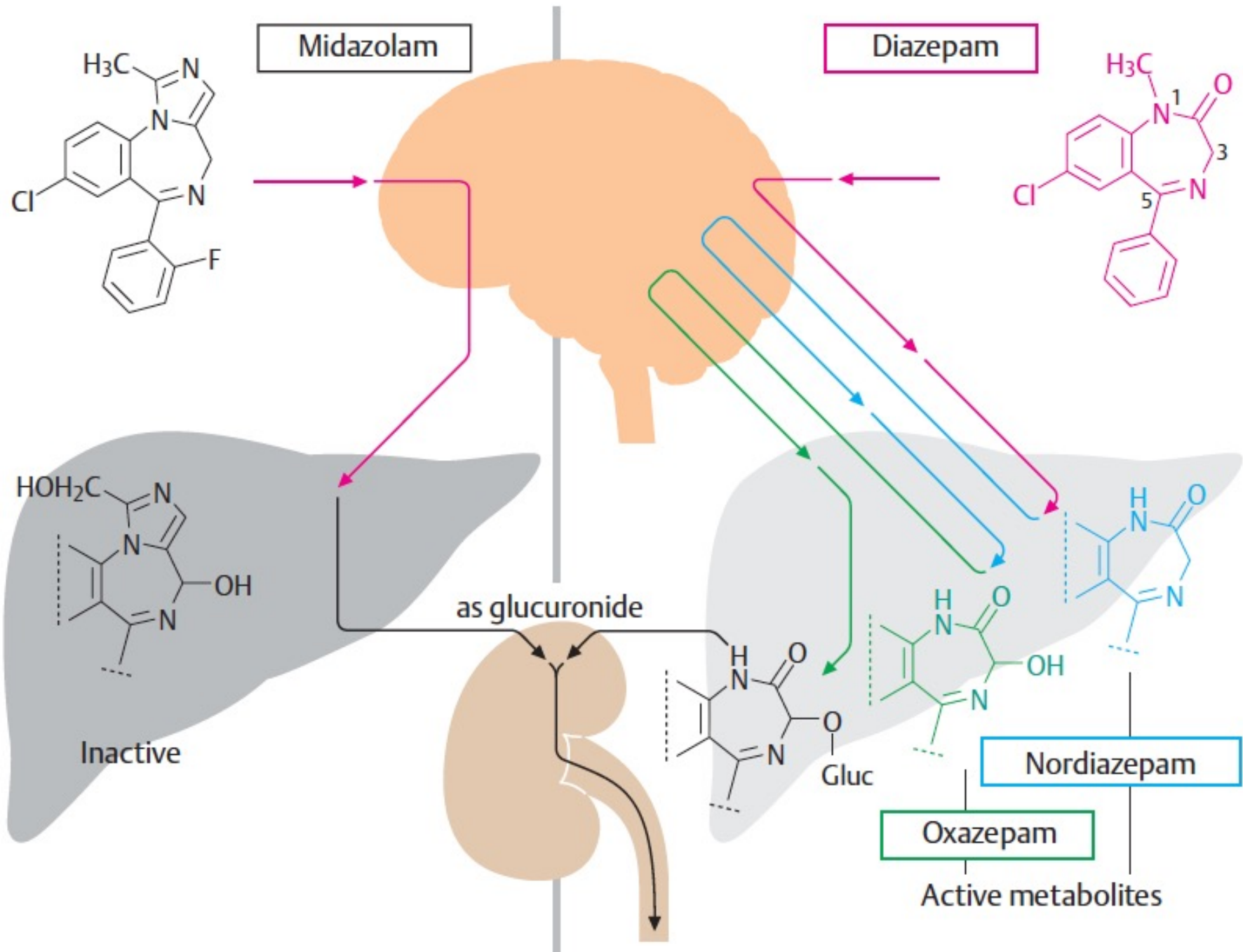
# Controindicazioni

- Anziano, rischio aumentato di effetti acuti e cronici
- Malattie respiratorie (grave BPCO), possono indurre ipoventilazione e ipossiemia (per diminuzione della risposta ventilatoria alla CO<sub>2</sub> e modificazioni del controllo dei muscoli respiratori)
- Apnea ostruttiva del sonno, i pazienti sono estremamente sensibili alle azioni delle benzodiazepine e sono a rischio ostruzione delle vie aeree superiori (per diminuzione del tono muscolare) anche con dosi basse di questi farmaci.
- Miastenia gravis
- Gravidanza, possibile azione teratogena (palatoschisi ed effetti neurocomportamentali) Am Coll Obstr Gynecol, Obstet Gynecol 2008

Farmaco	Picco plasmatico (h)	T <sub>1/2</sub> farmaco (h)	T <sub>1/2</sub> metaboliti (h)	Dose adulto (mg)	Dose bambino (mg/kg)
<b>A breve durata d'azione</b>					
Midazolam	s.l. 0.5 e.v. i.n.	1 - 4	-	5-10	0.2-0.3 0.025-0.1 0.4-0.5
Triazolam	0.75 - 2	1.6-5.5	-	0.125-0.25	
<b>A durata d'azione intermedia</b>					
Alprazolam	0.7 - 1.6	6 - 20	-	0.5	
Clonazepam	1 - 4	18 - 39	-	0.25	
Lorazepam	1 - 1.5	10 - 20	-	1-4	
<b>A lunga durata d'azione</b>					
Clordiazepossido	2 - 4	5 - 30	3 - 100	10	
Diazepam	p.o. 1 e.v.	20 -50	3 - 100	2-10 10	0.5-0.8
<b>Z compounds</b>					
Zaleplon	1.5	1	-	10	
Zolpidem	1.5	2	-	10	
Zopiclone	1.5	3.5	-	7.5	



Farmaco	Picco plasmatico (h)	T <sub>1/2</sub> farmaco (h)	T <sub>1/2</sub> metaboliti (h)	Dose adulto (mg)	Dose bambino (mg/kg)
<b>A breve durata d'azione</b>					
Midazolam	s.l. 0.5 e.v. i.n.	1 - 4	-	5-10	0.2-0.3 0.025-0.1 0.4-0.5
Triazolam	0.75 - 2	1.6-5.5	-	0.125-0.25	
<b>A durata d'azione intermedia</b>					
Alprazolam	0.7 - 1.6	6 - 20	-	0.5	
Clonazepam	1 - 4	18 - 39	-	0.25	
Lorazepam	1 - 1.5	10 - 20	-	1-4	
<b>A lunga durata d'azione</b>					
Clordiazepossido	2 - 4	5 - 30	3 - 100	10	
Diazepam	p.o. 1 e.v.	20 -50	3 - 100	2-10 10	0.5-0.8
<b>Z compounds</b>					
Zaleplon	1.5	1	-	10	
Zolpidem	1.5	2	-	10	
Zopiclone	1.5	3.5	-	7.5	



# Benzodiazepine: interazioni farmacologiche

- Con altri farmaci ad azione depressiva sul SNC (alcool, oppioidi, anticonvulsivanti, fenotiazine, antidepressivi triciclici, antiistaminici)
- Per le benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 interazioni con induttori ed inibitori enzimatici



## Usi clinici dei sedativo - ipnotici

Gestione degli stati d'ansia (ansia situazionale, negli stati d'ansia generalizzata sostituiti dagli antidepressivi SSRI e SNRI)

Insonnia

Trattamento dell'epilessia e degli stati convulsivi

Come componenti di un'anestesia bilanciata (somministrazione i.v.)

Nella sindrome da astinenza da etanolo

Come antispastici in specifiche patologie neuromuscolari

In psichiatria

Sedazione cosciente

# In conclusione...quale benzodiazepina per l'ansia odontoiatrica?

- Nell'adulto:
  - Triazolam p.o. 0,125 - 0,25 mg
  - Lorazepam p.o. 1 - 4 mg nel paziente epatopatico o interazioni farmacologiche
  - Midazolam i.v.bolo di 1-2 mg seguito da dosi di 0,5 mg
- Nel bambino
  - Midazolam s.l. (0,2 -0,3 mg/kg) o i.n. (0,4 - 0,5 mg/kg) ma solo in ambiente ospedaliero
  - *Diazepam p.o. 0,5 - 0,8 mg kg*