

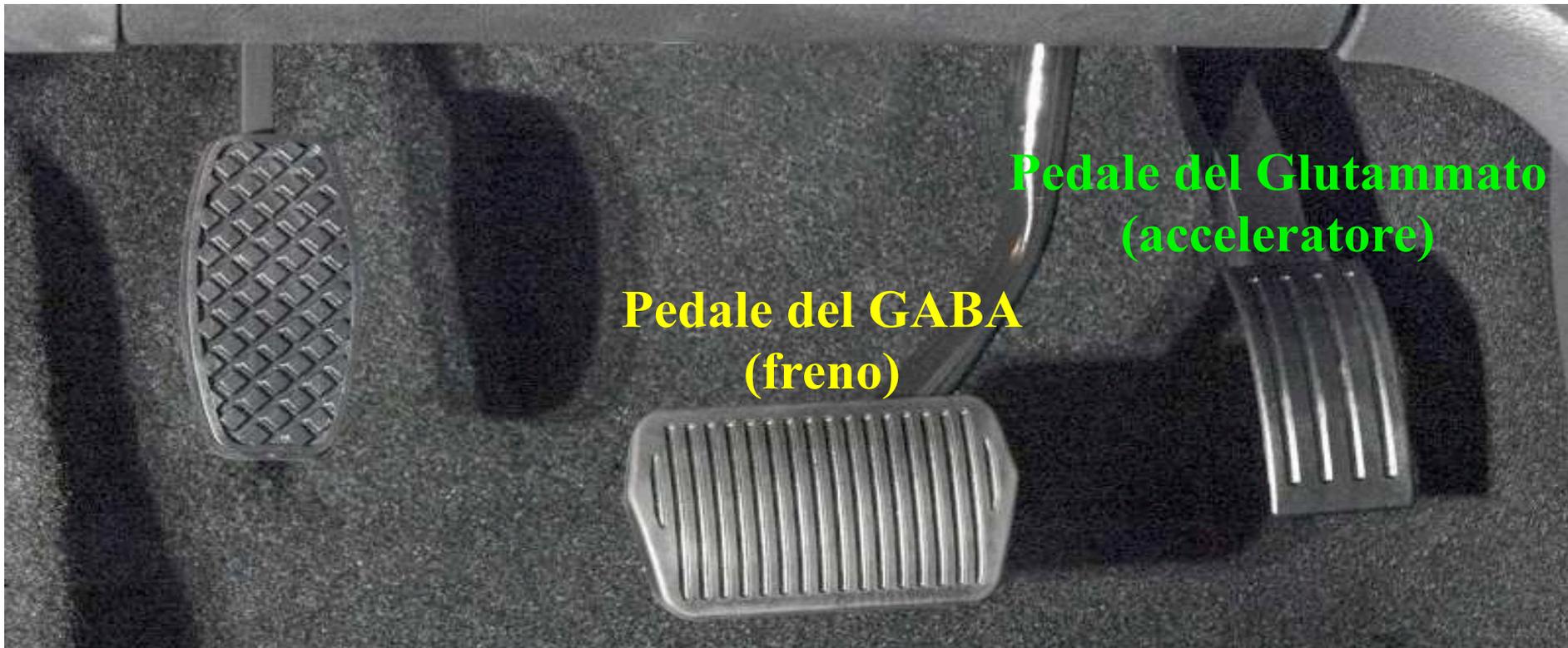
Abuso-dipendenza da benzodiazepine



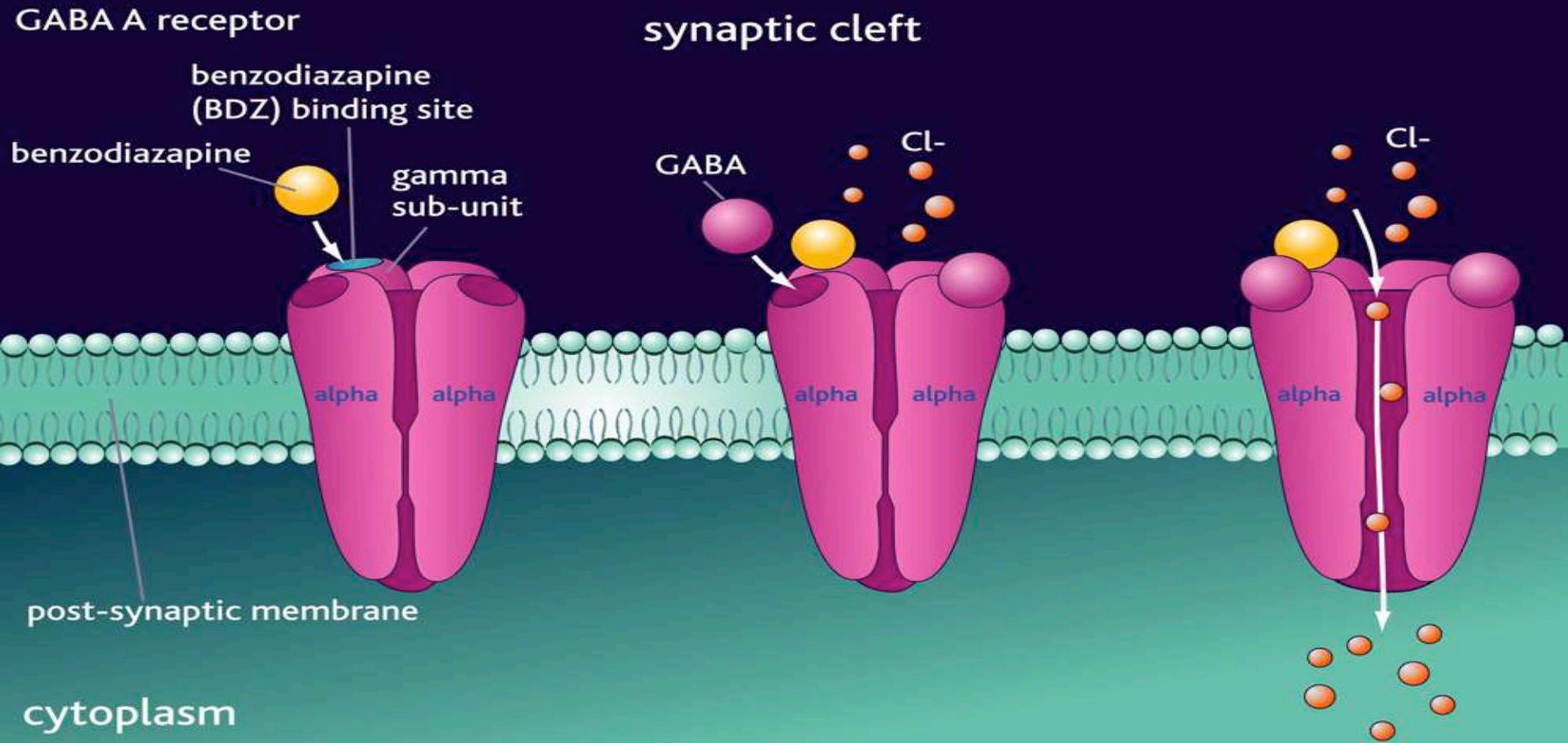
Le Benzodiazepine

(e alcune molecole simili, i cosiddetti farmaci Z: Zolpidem, Zopiclone e Zalepton)

- intervengono sui recettori **GABA** del **SNC**
- l'azione farmacologica è rapida
- hanno indice terapeutico particolarmente elevato
- si distinguono soprattutto per l'emivita (lunga/breve)



Agiscono aumentando l'affinità recettoriale per il GABA



Nell'uso cronico però l'efficacia clinica rapidamente scompare: dopo pochi mesi il recettore GABAergico si desensibilizza (tolleranza). L'apparente persistere dell'efficacia sta solo nell'evitare la sindrome astinenziale.



La dipendenza da BDZ, spesso di origine iatrogena, è un problema

Diffuso

Rilevante

Misconosciuto

Poco (e male) trattato

L'abuso di benzodiazepine è un fenomeno diffuso anche se poco noto anche agli stessi medici prescrittori. Per procurarsene in quantità sufficiente alcuni pazienti vanno da molti medici diversi, altri approfittano del fatto che non sempre le farmacie chiedono la ricetta o la timbrano, altri ancora contraffanno le ricette.

Può riguardare giovani tossicodipendenti (in tal caso possono essere assunte endovena), adulti alcolisti (soprattutto donne), adulti e anziani senza altre problematiche.

I quadri tossicomani da BDZ sono spesso di gestione più complessa di quelli da oppiacei, sia per le marcate turbe comportamentali e dello stato di coscienza, sia per la carenza di terapie farmacologiche efficaci, sia per l'estrema facilità di reperimento.

BDZ: principali rischi

Abuso acuto
("sbronza" da BDZ)

Uso tossicomaniaco

Uso negli anziani

Dipendenza da
basse dosi

Dipendenza da
alte dosi





Abuso acuto

I rischi sono gli stessi dell'abuso alcolico acuto, ma l'abuso da BDZ è meno riconoscibile

Alterazioni comportamentali

**Effetti paradossi
(aggressività, agitazione)**

Amnesie

Traumatismi

Incidenti



Uso tossicomaniaco

Il più utilizzato a tale scopo è il Lormetazepam gtt (Minias)



Per i noti rischi di abuso il Minias GTT è disponibile SOLO in Italia e Spagna

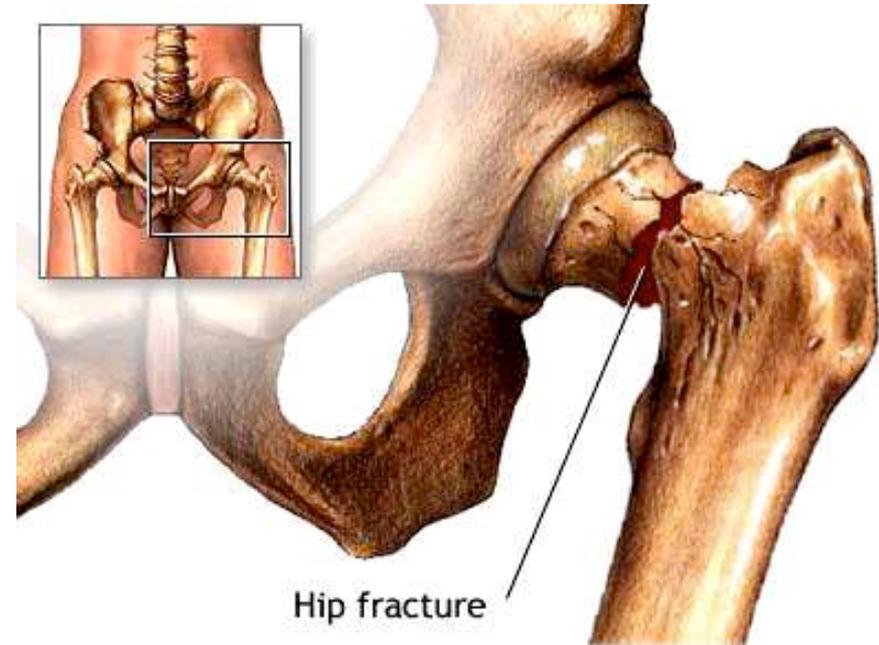
Uso negli anziani

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

Quadri pseudo-demenziali con rischio di errore diagnostico

Atassia, disartria, incoordinazione motoria

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



Spesso si sottovaluta il dosaggio

Dose-equivalenza a 10 mg diazepam

(10 gtt di Valium = 2 mg)



1 cpr = 100 gtt.
diazepam

1 cpr = 125 gtt.
diazepam



10 mg (50gtt) diazepam
equivalgono a =

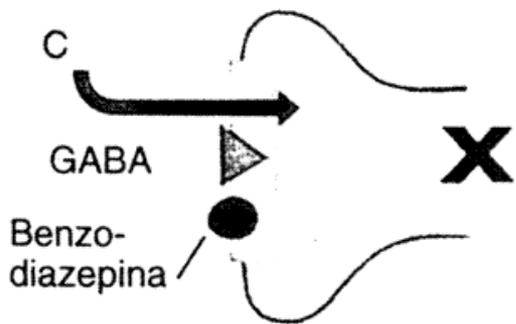
1 mg Lorazepam (Tavor)

0,5 mg Alprazolam (Xanax)

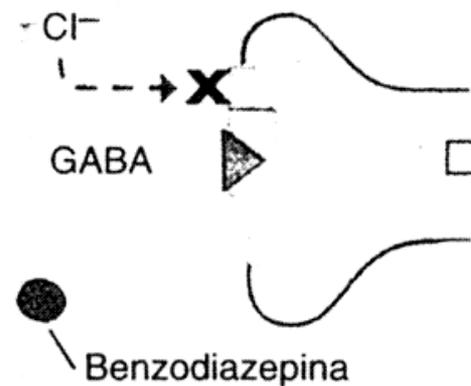
10 gtt Lormetazepam (Minias)

Dipendenza da basse dosi (“dosi terapeutiche”)

Privazione di basse dosi (terapeutiche)



Ai livelli terapeutici, le benzodiazepine agiscono sinergicamente con il GABA nell'inibizione della neurotrasmissione; viene così inibita l'ansietà



Ricorrenza dei sintomi

Sindrome da privazione di basse dosi



Ansietà

Ipersensibilità sensoriale



Depressione e depersonalizzazione



Fascicolazione

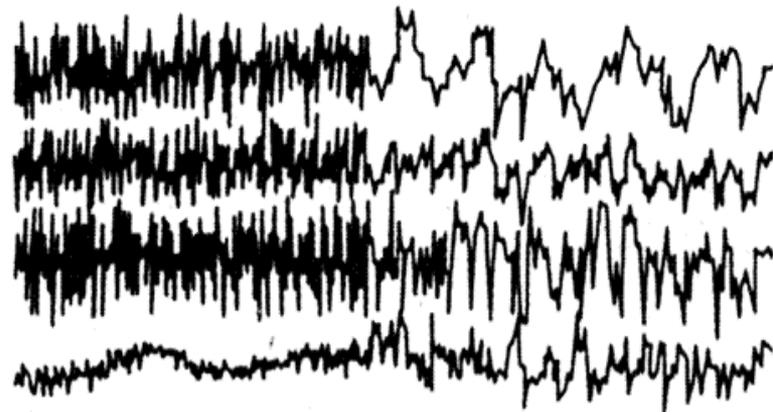
Sindrome da privazione di basse dosi. Sintomi tipici da privazione di sedativi/ipnotici, ipersensibilità fluttuante a stimoli sensoriali, mioclonia, depressione, e depersonalizzazione

La privazione di benzodiazepine a lungo termine provoca perdita di sinergismo con l'inibizione GABA, con conseguente ricorrenza dei sintomi originali e sindrome da privazione di basse dosi

ansia – insonnia – agitazione – irritabilità - turbe dell'umore – tremori - cefalea

Dipendenza da alte dosi

Privazione di alte dosi



Psicosi di Frank

Insonnia e incubi



La privazione di alte dosi di benzodiazepine produce segni e sintomi simili alla privazione di alcool

Dipendenza da alte dosi - impatto economico

(situazioni concrete incontrate dal nostro SerT)



**6 flaconi di Minias
(3600 gtt) al giorno**
*Circa 1250 euro al mese
con il generico*



**180 cpr di
Zolpidem al giorno**
*Circa 2100 euro al mese
con il generico*

Sintomi astinenziali da BZD

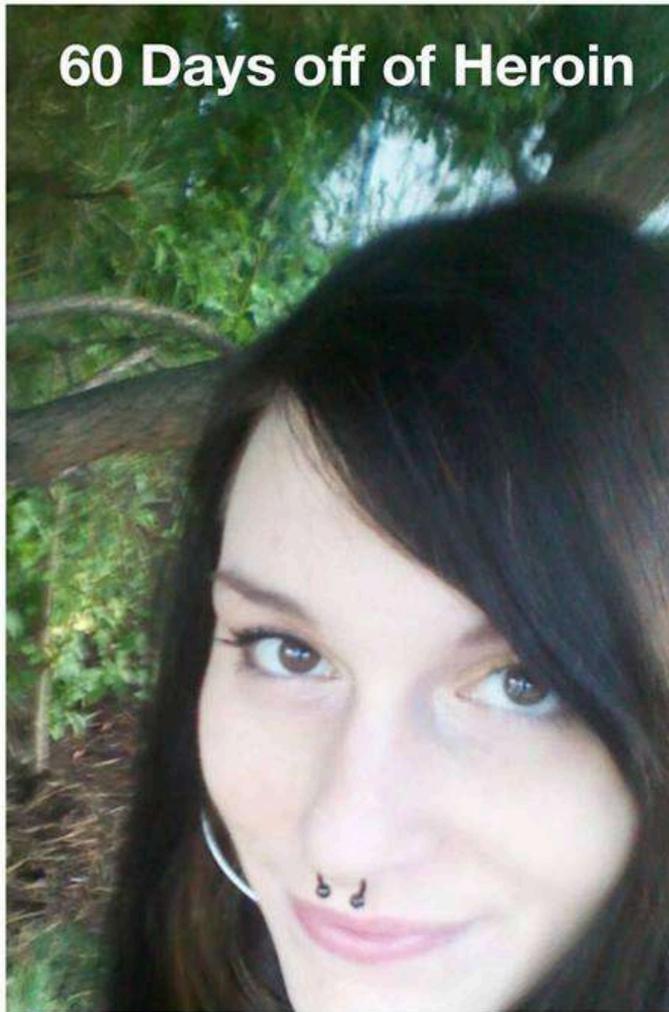
Sintomi frequenti:

- Ansia
- Insonnia
- Agitazione, irritabilità
- Nausea
- Deflessione tono dell'umore
- Tensione muscolare, tremore

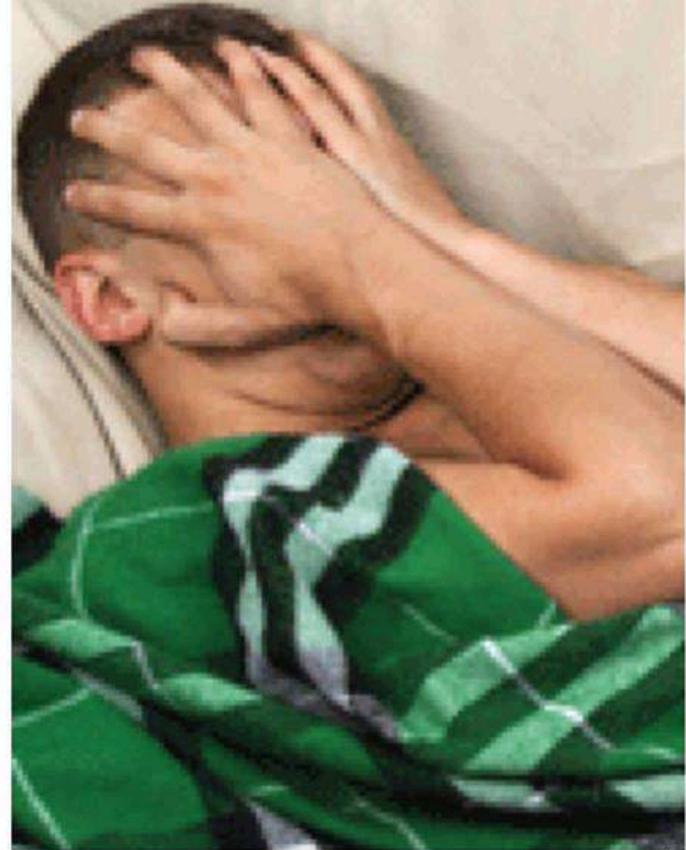
Rischio convulsivo!



60 Days off of Heroin



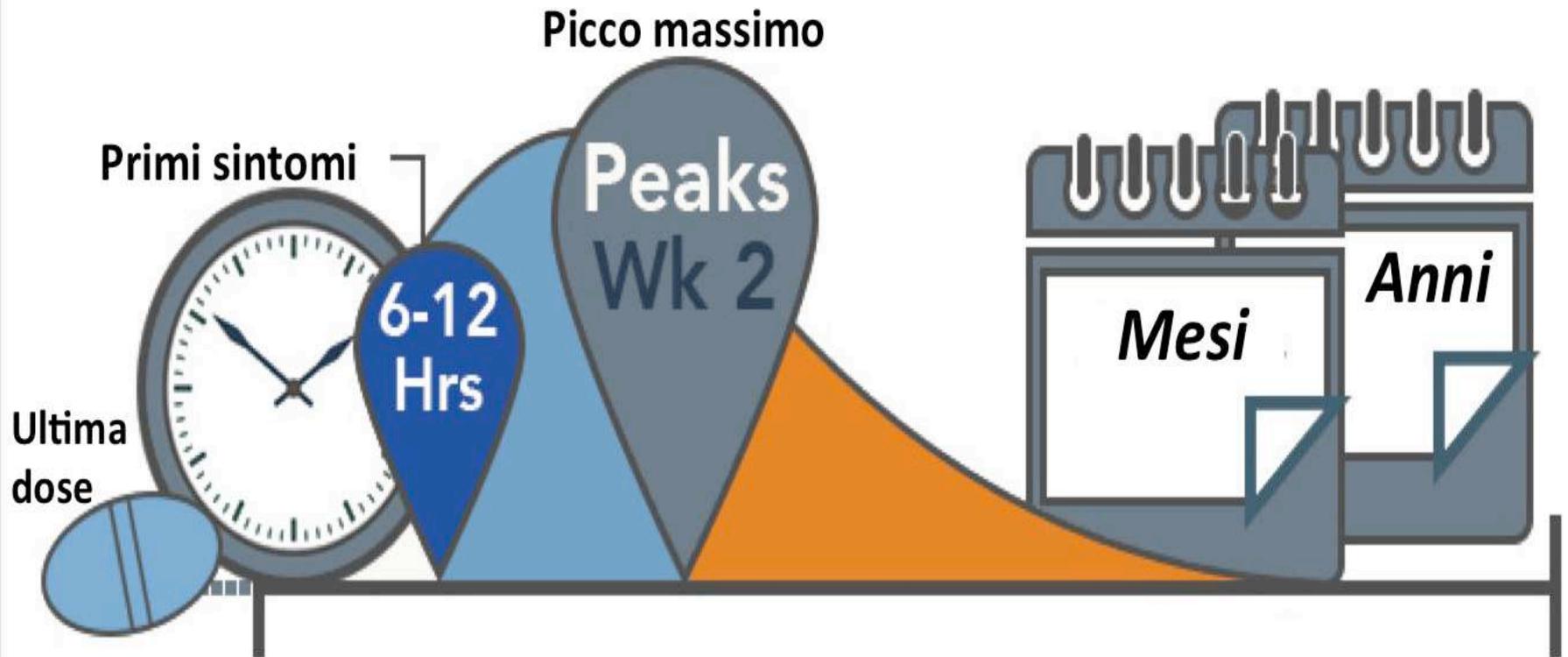
**600 days off of
Benzos**



**Benzo Withdrawal: Making
heroin withdrawal look like a
piece of cake since 1960**

**I sintomi
astinenziali
possono
durare anche
sei mesi o più,
mettendo a
dura prova
chi cerca di
smettere**

Decorso astinenza da Xanax (come esempio)



Forme lievi: i sintomi regrediscono in pochi giorni

Forme gravi: i sintomi raggiungono un massimo nella seconda settimana, poi iniziano a regredire ma, pur se in forma decrescente, possono durare mesi o persino anni

Oltre al **Lormetazepam (Minias)** anche altre benzodiazepine possono essere facilmente abusate:

Lorazepam (Tavor), **Triazolam (Halcion),**

Alprazolam (Xanax), **Zolpidem (Stilnox),**

L'abuso è peraltro qui in genere solo per OS.

In ospedale l'uso di BDZ è assai frequente.

E' importante, al momento della dimissione, ricordarsi di avvisare i pazienti, a voce e/o nella lettera di dimissioni, di evitare un uso protratto per il rischio di dipendenza



Consumatori di BDZ - dipendenti inconsapevoli



A seguito di qualche problema esistenziale, da qualche settimana ansia, insonnia, irritabilità, tristezza, ecc. ecc.

Una reazione normale, col tempo probabilmente passerebbe da sola.

Maria però non sopporta il disagio e chiede aiuto al suo medico

Il medico le propone un ansiolitico (una delle tante benzodiazepine in commercio).

Raramente avverte la paziente che il trattamento deve essere molto breve, oppure episodico, per evitare i rischi di dipendenza (è scritto anche sul depliant illustrativo)



Consumatori di BDZ - dipendenti inconsapevoli



Maria è soddisfatta, grazie alle pillole si sente meglio, dorme, è più serena.

Contenta, continua ad assumere il farmaco, e visto che fa così bene lo prende per alcuni mesi

Sono passati sei mesi. Maria ora starebbe probabilmente benissimo anche se non avesse mai preso nulla.

Anche lei pensa che ormai è ora di smettere, e interrompe il trattamento



Consumatori di BDZ - dipendenti inconsapevoli



Subito però le tornano i vecchi disturbi: non dorme, è ansiosa, preoccupata, ecc.

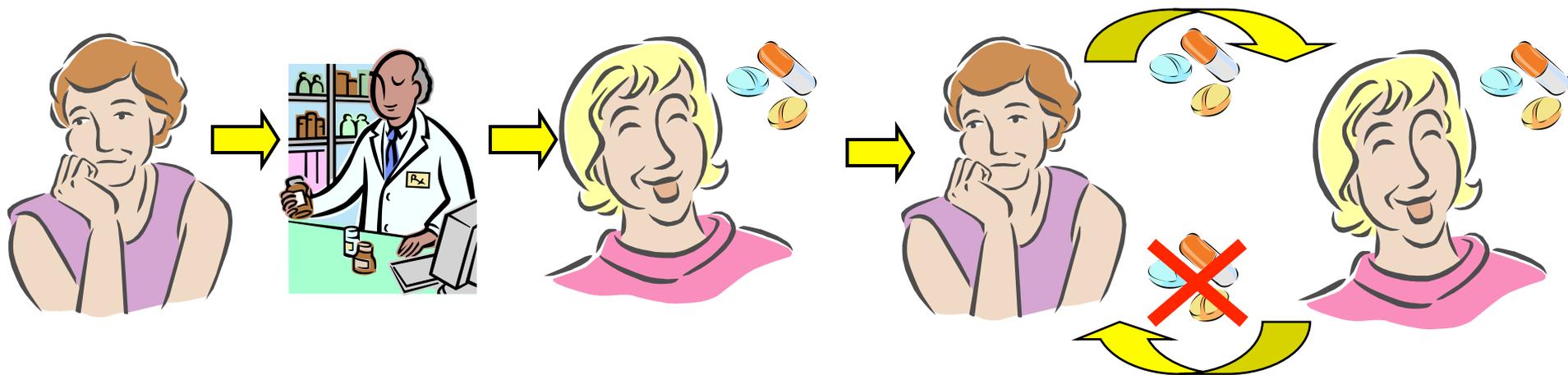
Ho smesso troppo presto, pensa, e riprende a usare il farmaco. I sintomi passano, i mesi anche, visto che ogni volta che prova a smettere accade la stessa cosa.

Sono passati anni. Maria pensa che da quell'episodio (una separazione, un licenziamento, la morte della madre, ecc.) non è più tornata la donna di una volta.

Per fortuna, tanti anni fa, il medico le ha trovato il farmaco giusto. Deve prenderne di più, e guai se lo salta, ma le fa ancora sempre bene, e del resto se prova a smetterlo si accorge subito che ne ha ancora bisogno. Anche il suo medico non può che constatarlo e le rinnova la ricetta.



Consumatori di BDZ - dipendenti inconsapevoli



Cosa è successo? Quello che Maria (ma spesso anche il suo medico) non sa, è che dopo 30-40 gg di uso regolare le benzodiazepine cessano ogni effetto terapeutico (per una modifica dei recettori di membrana). Quindi, se dopo tre mesi Maria sta bene con il farmaco, sarebbe stata bene anche se non lo avesse mai preso. Il problema è che le BDZ danno dipendenza, e che i sintomi di astinenza (insonnia, nervosismo, sbalzi di umore, ecc.) non vengono riconosciuti perché sono di lunga durata e identici ai disturbi iniziali.

Così per un mese Maria ha davvero preso BDZ per curare l'ansia, e per gli anni successivi crede di fare la stessa cosa, ma in realtà, senza saperlo, continua a prenderle solo per evitare la sindrome di astinenza da questa causata.

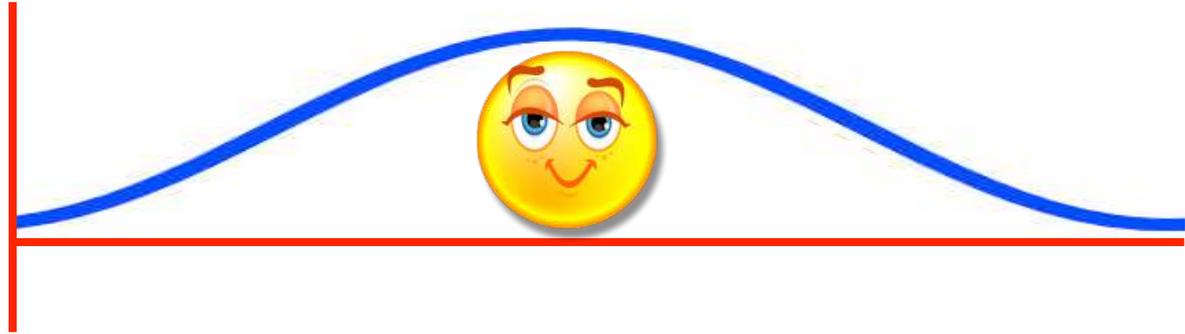
Anche gli alcolisti e gli eroinomani fanno la stessa cosa, ma in quel caso i sintomi di astinenza (sudori, dolori, tremori, ecc.) sono ben riconoscibili e né il paziente né il suo medico possono ingannarsi.

Con le BDZ con emivita breve si può poi innescare una spirale dove la riduzione dell'intensità e durata dell'effetto e la contemporanea progressiva comparsa di disagio astinenziale fra una dose e l'altra possono portare ad un utilizzo di dosi sempre più elevate, con frequenza sempre maggiore, ed uno stato di disagio che si estende sulla maggior parte della giornata con importanti disturbi del sonno e dell'umore



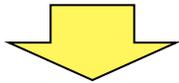
BDZ con breve emivita: progressione dipendenza

**Inizio trattamento.
Effetto positivo netto e
prolungato.
Nessun segno astinenziale**

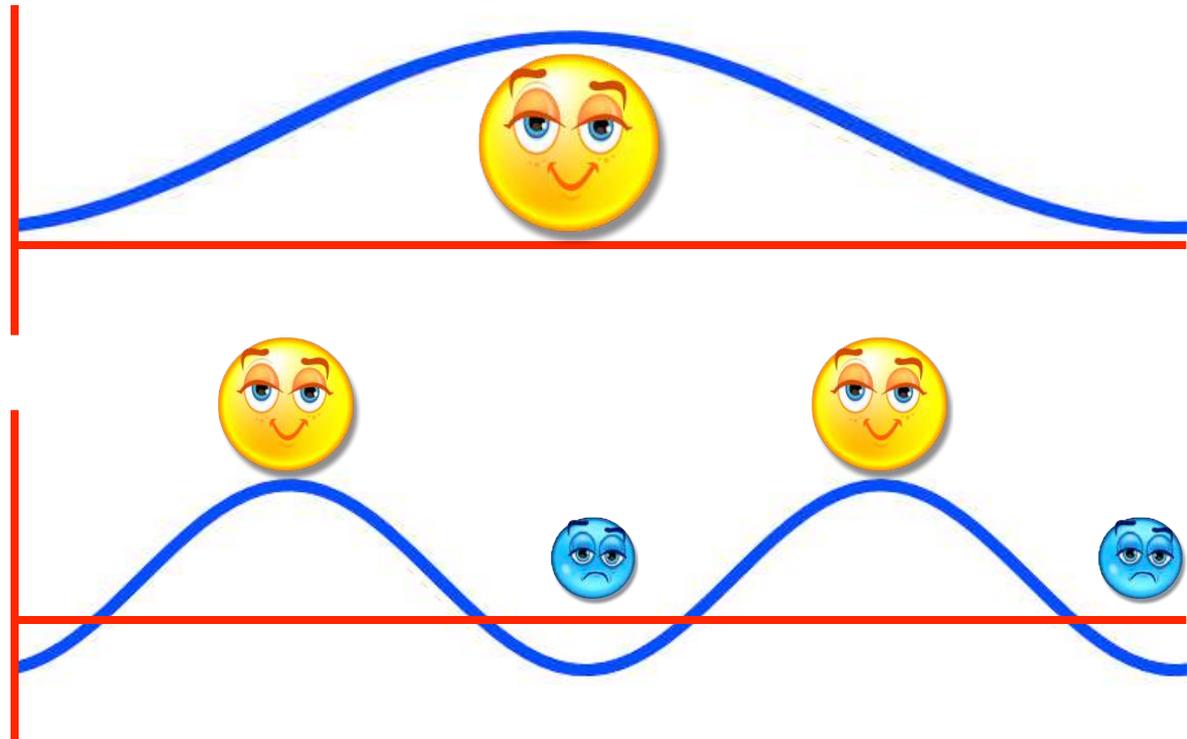


BDZ con breve emivita: progressione dipendenza

Inizio trattamento.
Effetto positivo netto e
prolungato.
Nessun segno astinenziale

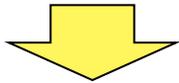


Trattamento prolungato
Effetto positivo meno
intenso e più breve.
Primi segni astinenziali



BDZ con breve emivita: progressione dipendenza

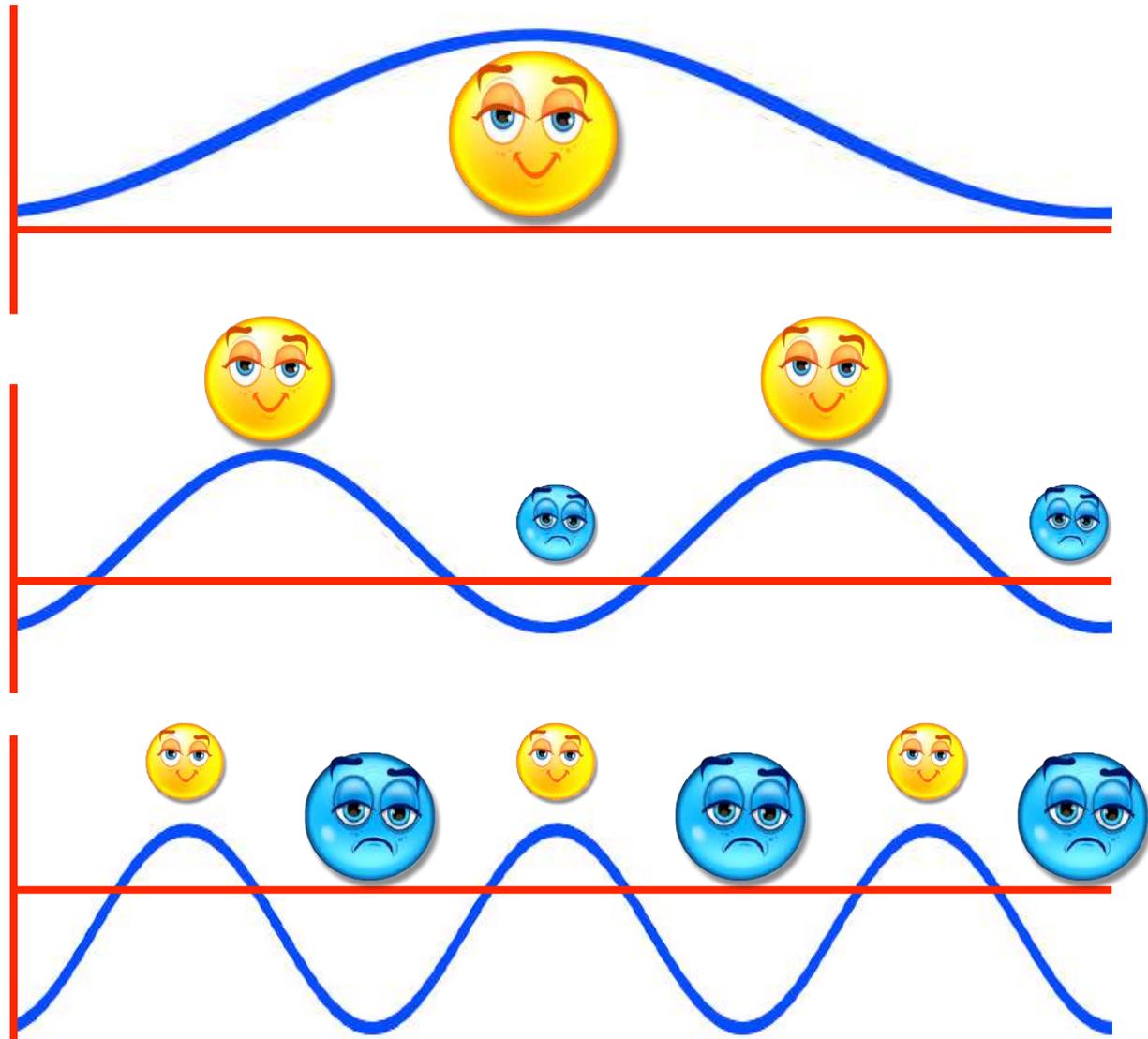
**Inizio trattamento.
Effetto positivo netto e
prolungato.
Nessun segno astinenziale**



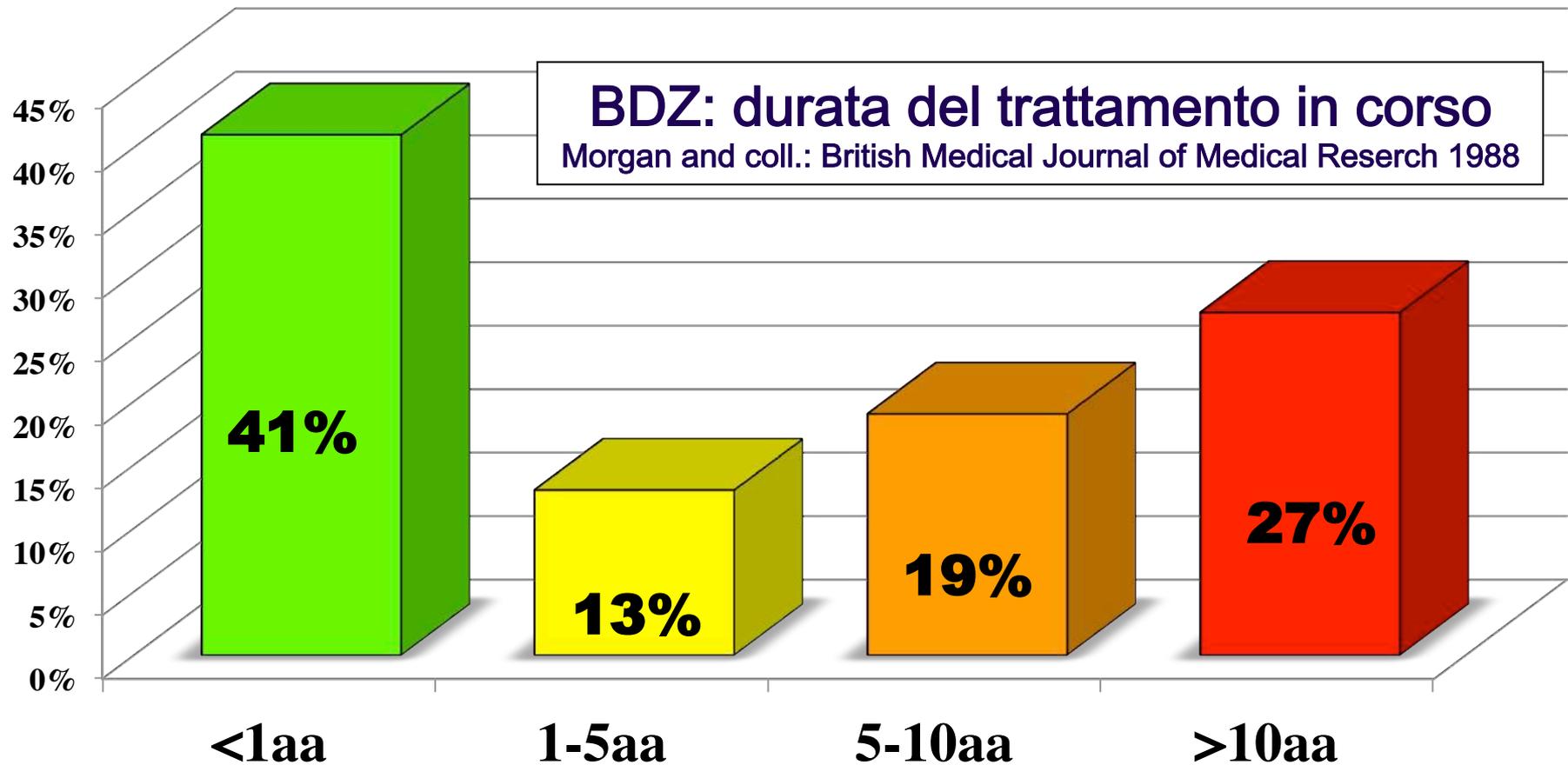
**Trattamento prolungato
Effetto positivo meno
intenso e più breve.
Primi segni astinenziali**



**Tratt. molto prolungato
Effetto positivo modesto e
di breve durata, con
successiva fase astinenziale
Le assunzioni aumentano
in quantità e frequenza.
Nelle 24 ore prevale
sempre più il discomfort**



**L'uso di BDZ dovrebbe essere o occasionale, o di breve durata.
Spesso però una volta avviato il trattamento diventa cronico**

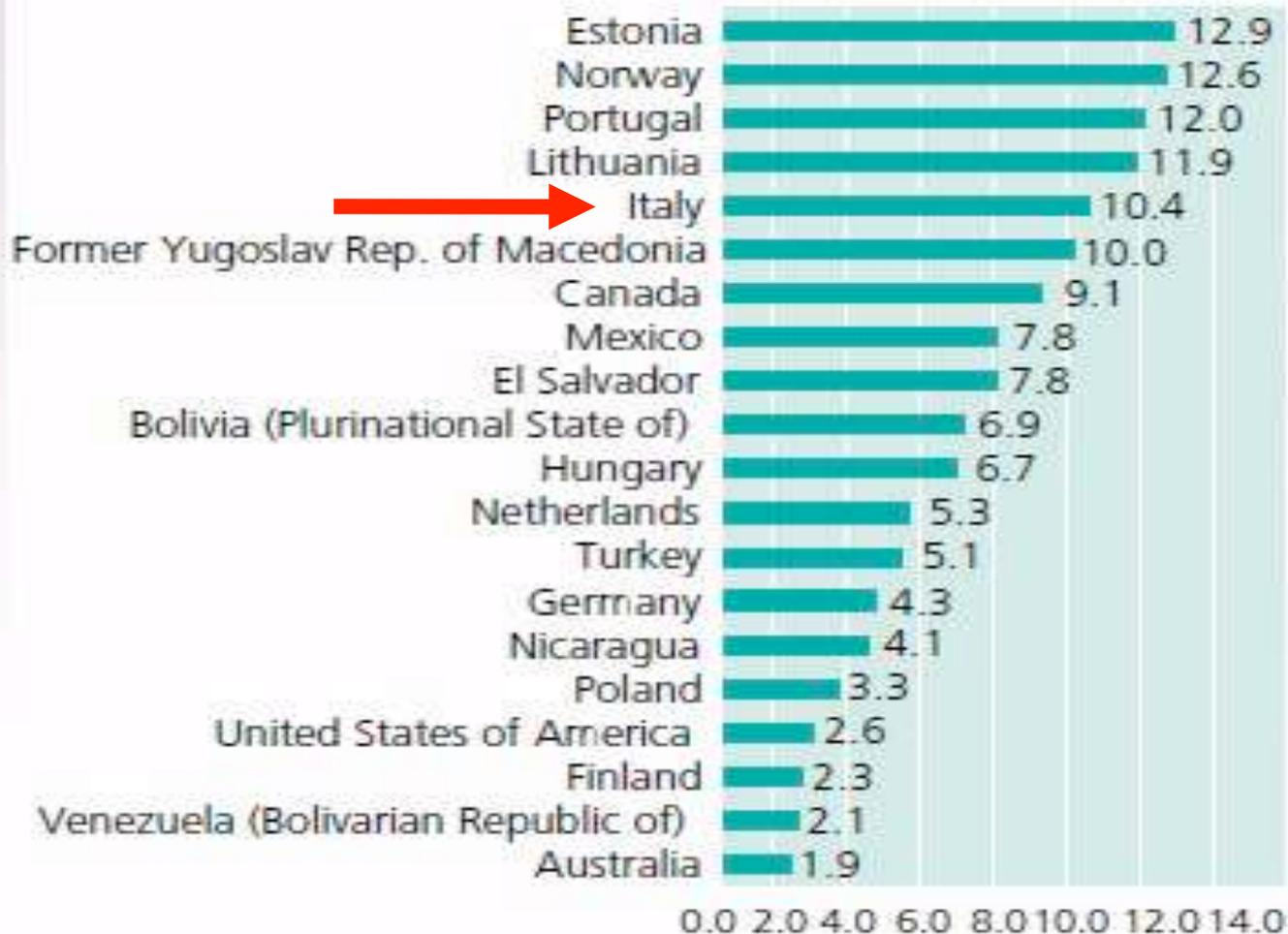


Oggi in GB l'abuso da BDZ viene tenuto sotto controllo e i pz possono fare causa ai loro medici se diventano dipendenti (per procurata dipendenza!)



Consumo di alte
dosi di BDZ
la prevalenza è
variabile tra
**0,4% in
Inghilterra e
12,9 % in
Estonia.**

Fig. 3. Annual prevalence of non medical use of tranquilizers and sedatives among the general population in high-prevalence countries



Source: United Nations Office on Drugs and Crime, data from the annual report questionnaire (2007-2011).

Quali BDZ danno più dipendenza?

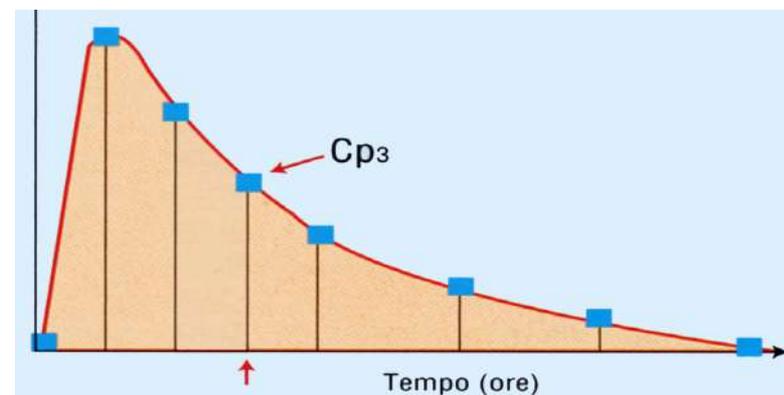
Accessi 2003-2013 al Centro disassuefazione BDZ Verona

| <i>Tipo di BZD primaria</i> | Maschi N. | Femmine N. | Totale N. (%c) |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Lormetazepam | 123 | 128 | 251 (51,3) |
| Lorazepam | 46 | 40 | 86 (17,6) |
| Alprazolam | 27 | 21 | 48 (9,8) |
| Zolpidem | 10 | 16 | 26 (5,3) |
| Diazepam | 15 | 4 | 19 (3,9) |
| Bromazepam | 7 | 11 | 18 (3,7) |
| Triazolam | 6 | 5 | 11 (2,2) |
| Clonazepam | 6 | 5 | 11 (2,2) |
| Delorazepam | 5 | 2 | 7 (1,4) |
| Etizolam | 2 | 2 | 4 (0,8) |
| Zopiclone | 0 | 2 | 2 (0,4) |
| Clotiazepam | 1 | 1 | 2 (0,4) |
| Flurazepam | 1 | 0 | 1 (0,2) |
| Temazepam | 0 | 1 | 1 (0,2) |
| Brotizolam | 1 | 0 | 1 (0,2) |
| Prazepam | 1 | 0 | 1 (0,2) |
| Totale | 251 (51,3) | 238 (48,7) | 489 (100,0) |

84%

Classificazione BDZ in base all'emivita

Nota: in rosso le BDZ più facilmente abusate



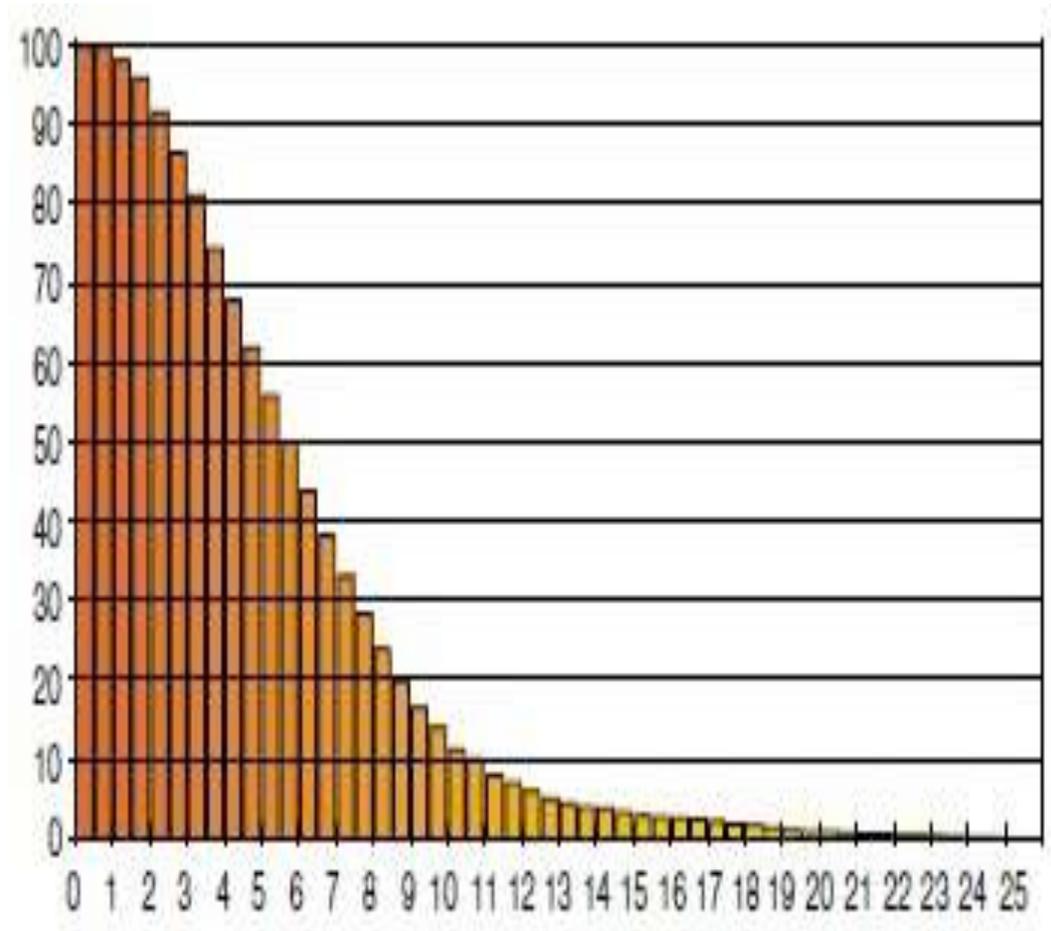
- **BDZ a lunga durata d'azione :** emivita > 48 h
Diazepam (Valium) Delorazepam (EN) Clordiazepossido (Librium) Flurazepam (Flunox)
- **BDZ a durata d'azione intermedia :** emivita 24-48h
Nitrazepam (Mogadon) Bromazepam (Lexotan) Clonazepam (Rivotril) Estazolam (Esilgan)
- **BDZ a breve durata d'azione :** emivita <24 h
Lorazepam (Tavor) Oxazepam (Serpax) Alprazolam (Xanax) Lormetazepam (Minias)
- **BDZ a durata d'azione brevissima :** emivita 1-7 h
Triazolam (Halcion) Midazolam (Midazolam) Brotizolam (Lendormin) Zolpidem (Stilnox)

Trattamento della dipendenza da BDZ ad alte dosi. 3 strade

1) Riduzione scalare della BDZ abusata

Riduzione molto lenta del farmaco (da un mese a 6-12 mesi a seconda della dose).

In teoria logico, nella pratica la lunghezza dello scalare, la più o meno lieve costante astinenza, la lunga persistenza dei disturbi astinenziali dopo la cessazione e la tendenza all'abuso "compensatorio" del soggetto fanno frequentemente fallire il progetto



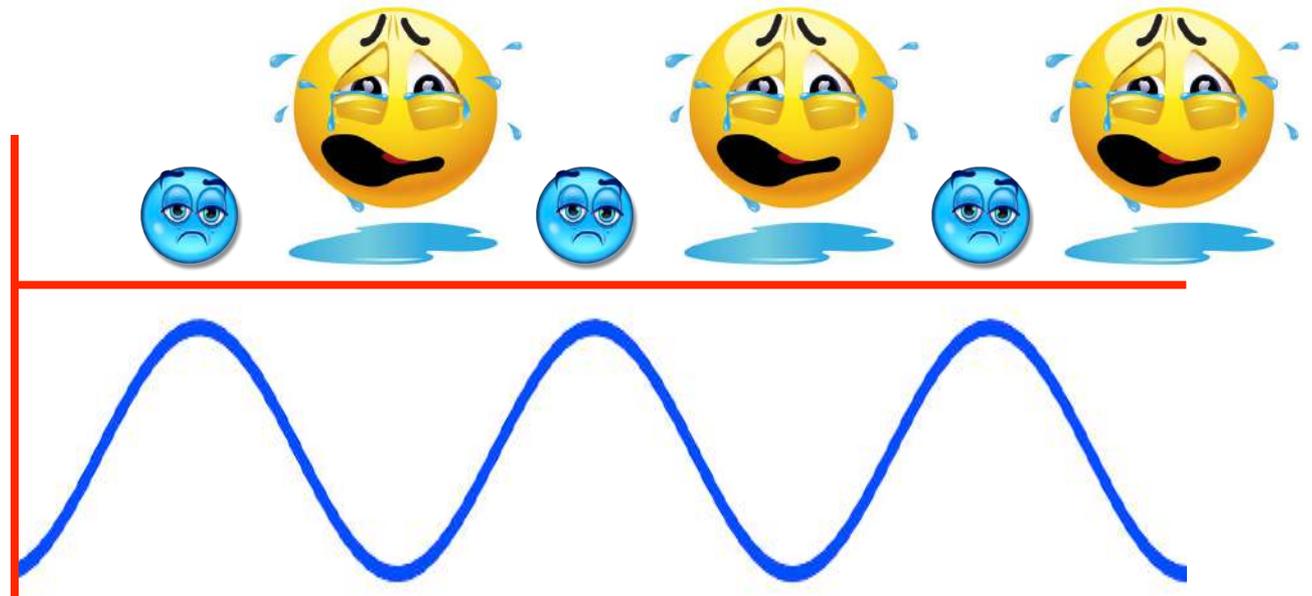
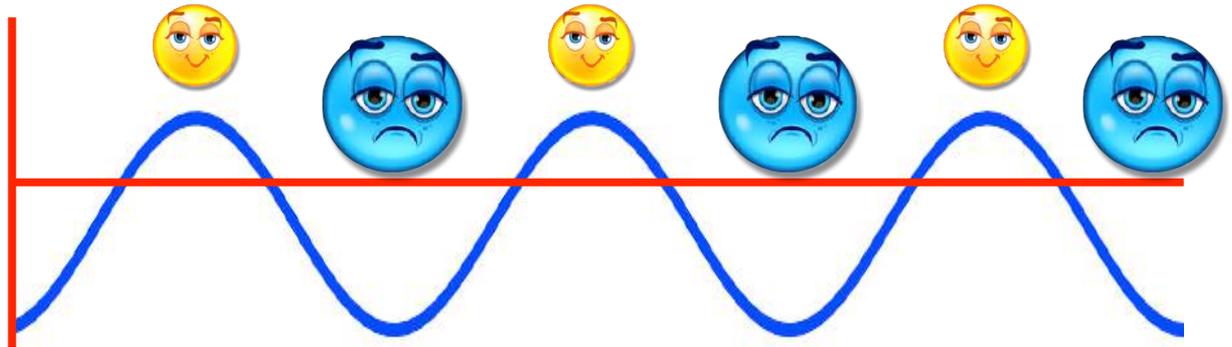
**Se già prima di
“scalare” prevalgono
le fasi di discomfort**



**Riducendo la dose
della BDZ a breve
emivita aumenta il
discomfort fino ad
occupare l'intera
giornata**



Fallimento



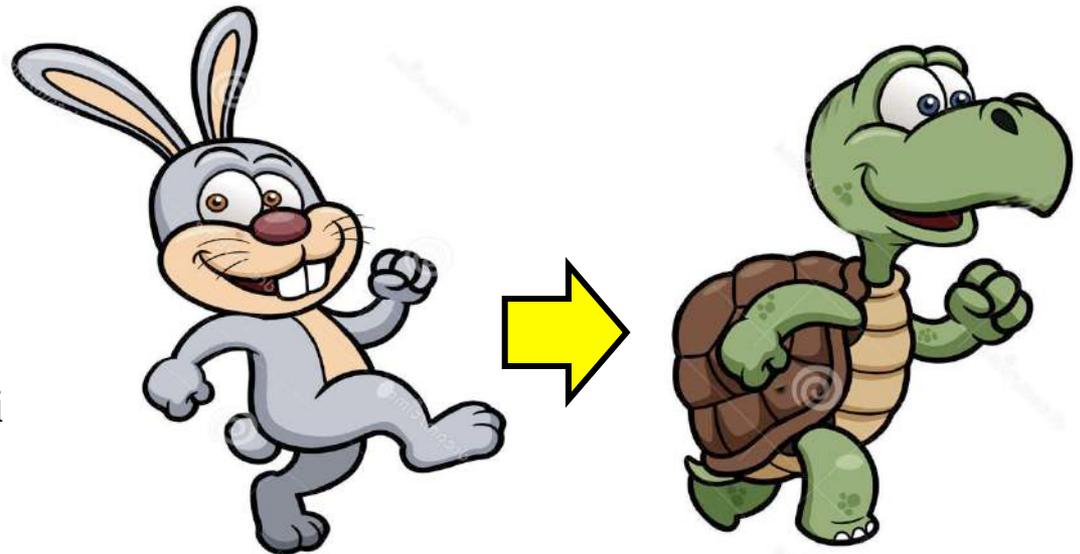
Trattamento della dipendenza da BDZ ad alte dosi. 3 strade

2) Sostituzione con una BDZ a lunga azione: clonazepam (Rivotril)

Più efficace nella dipendenza da dosaggi non troppo elevati (es 6-10 mg alprazolam).
Passare da lormetazepam, zolpidem o alprazolam al clonazepam ha lo stesso razionale del passare dall'Eroina al Metadone. Dosi iniziali utili: di solito da 1 a 3-4 cpr 2 mg.
La dipendenza resta ma il quadro psico-emotivo si normalizza e la qualità della vita migliora (spesso “drammaticamente”, il paziente non di rado si dice stupefatto di sentirsi così bene dopo anni di disagio). Scalare il clonazepam è poi più semplice che scalare la BDZ a breve emivita. Come con il metadone l'uso può però a sua volta cronicizzarsi.

Perché proprio il clonazepam?

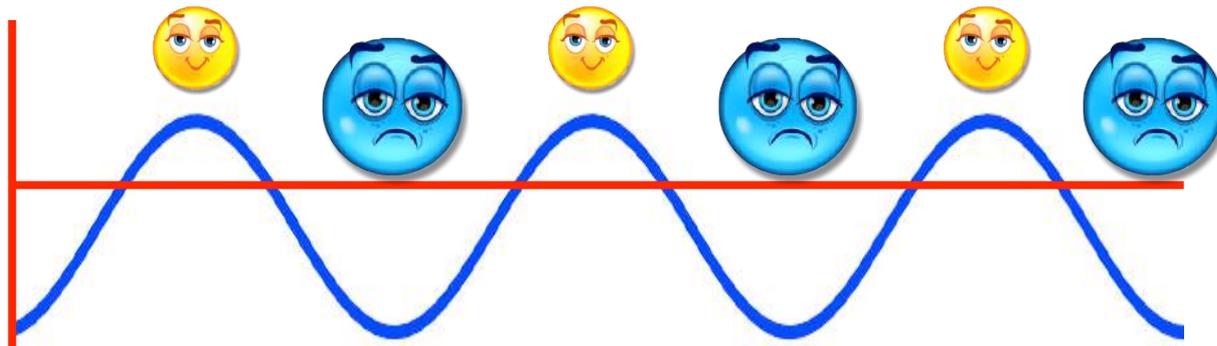
- Lunga emivita (livelli ematici stabili)
- Picco ematico più lento rispetto ad altre BDZ a lunga emivita (meno appetibile, minor rischio di abuso rispetto al altre BDZ)
- Forte legame recettoriale (meno sensibilità verso la BDZ d'abuso)



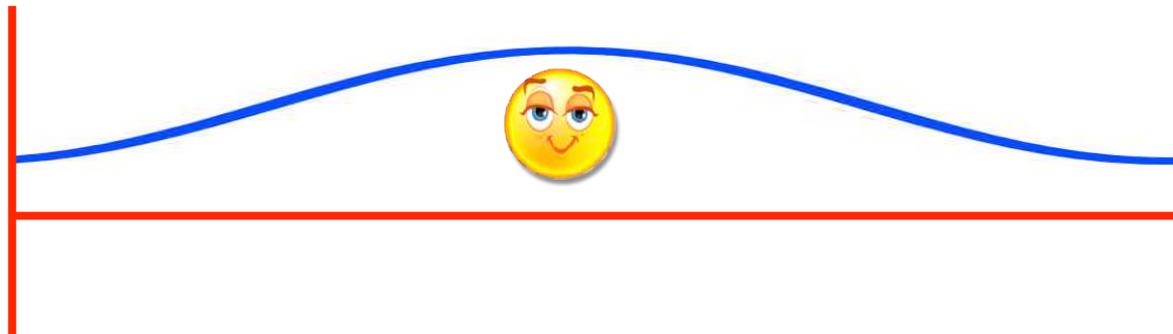
BDZ a breve emivita

BDZ a lunga emivita

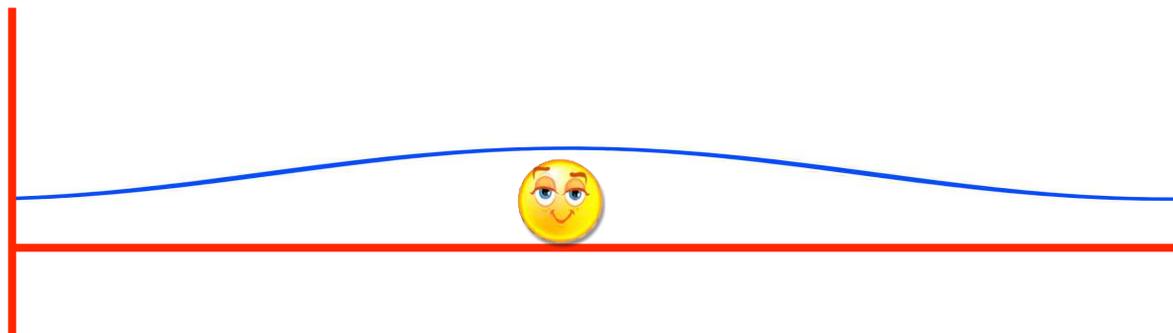
Situazione di partenza. Ad esempio uso cronico di 5-6 cpr Alprazolam 1 mg



Passaggio a Clonazepam, Scompaiono i picchi astinenziali e il relativo discomfort. Quadro stabile di accettabile benessere



Progressiva lenta riduzione del Clonazepam



3) Trattamento con l'agonista-antagonista Flumazenil (Anexate)

8-10 gg di ricovero e disassuefazione completa

Può essere indispensabile nelle forme più gravi, dove uno scalare è di fatto quasi impossibile e il passaggio a clonazepam è poco praticabile

Trattamento off-label, fino a ottobre 2016 in Italia veniva effettuato di routine solo a Verona (Lugoboni e coll.). Da novembre 2016, in collaborazione con Verona, sono partiti i primi trattamenti anche nel reparto di alcologia di San Daniele

Si utilizza il farmaco in infusione lenta con elastomero, della durata di 7 gg, previa copertura antiepilettica

Il recupero del paziente è in genere rapido e completo, con recupero della normale funzione dei recettori del GABA e marcato benessere



BZD: riduzione del danno

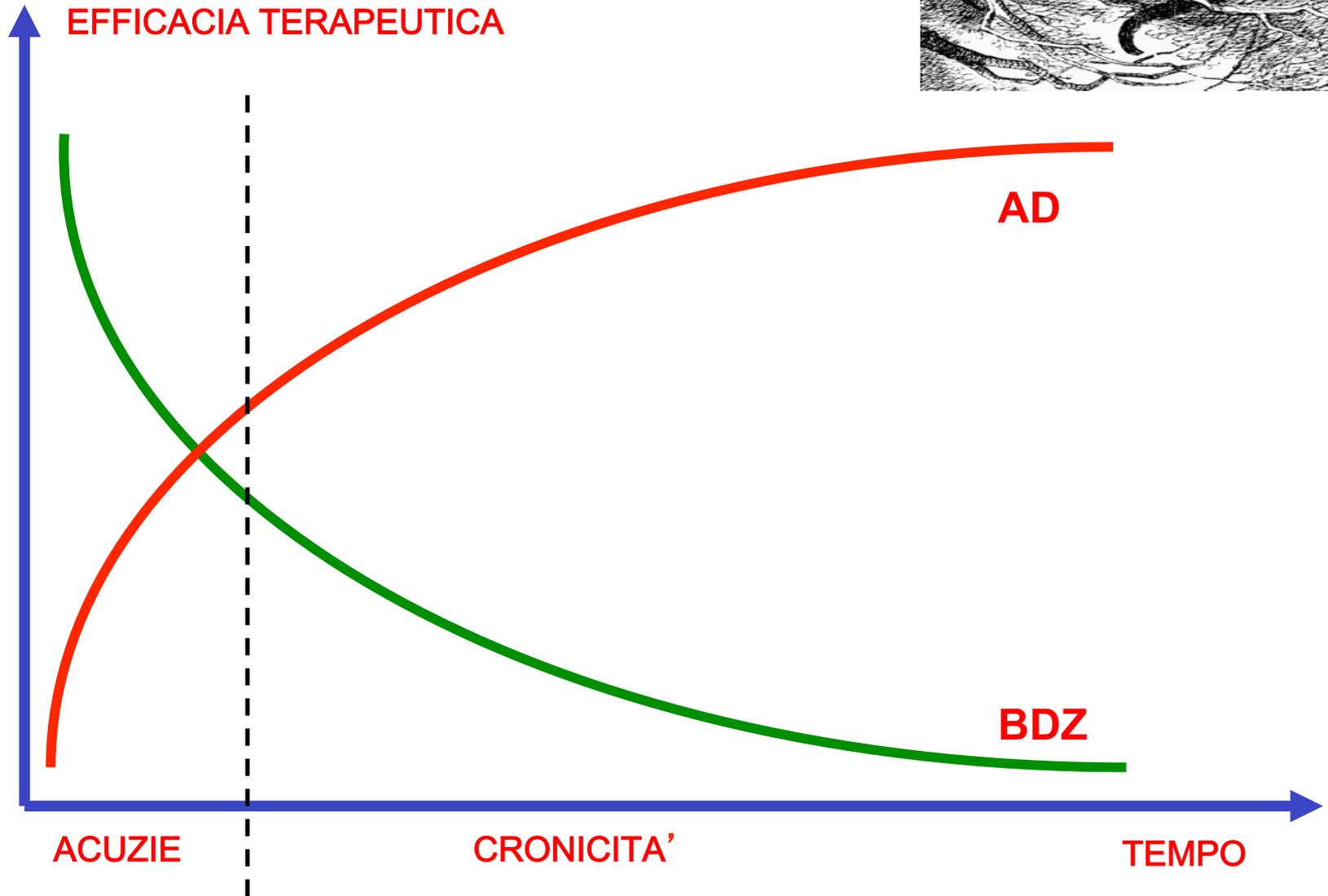
- Rilasciare ricette NON-ripetibili
- Discontinuare temporalmente le terapie
- Bilancia decisionale sull'insonnia
- Bilancia decisionale sull'ansia
- Bilancia decisionale sui DAP



BZD: Alternative farmacologiche

- SSRI,SNRI (ed i TC) sono validi nei DAP e possono migliorare ansia e insonnia (talvolta però anche peggiorarle)
- Trazodone (*Trittico*), amitriptilina (*Laroxil*), mianserina (*Lantanon*) e mirtazapina (*Remeron*), possono migliorare il sonno
- Valutare l'uso di basse dosi di neurolettici

EFFICACIA degli ANTIDEPRESSIVI e delle BZD nei DISTURBI d'ANSIA





In conclusione

Riconoscere e trattare la dipendenza da BDZ è:

- **Necessario**
- **Efficace**
- **Semplice**
- **Innovativo**
- **Sicuro**
- **Gratificante**

Inoltre, nei casi di dipendenza primariamente iatrogena, la “guarigione” può essere definitiva